

Dit geldt eveneens voor elk gebruik dat van een ander in artikel 1 bedoeld wapen wordt gemaakt.

**Art. 8.** Een door de Minister aangewezen personeelslid houdt een register bij waarin elk vuurwapen wordt beschreven aan de hand van de aard, het merk, het model, het type, het kaliber en het serienummer ervan.

In het register wordt voor elk wapen dat wordt uitgereikt speciaal vermeld aan welk personeelslid het wordt toevertrouwd.

**Art. 9.** Het ministerieel besluit van 21 januari 1992 tot bepaling van de wapens die behoren tot de voorgeschreven uitrusting van de leden van de dienst enquêtes van het Bestuur van het Hoog Comité van toezicht en tot vaststelling van de bijzondere bepalingen betreffende het voorhanden hebben, het bewaren en het dragen van die wapens, wordt opgeheven.

Brussel, 3 april 1996.

A. FLAHAUT

Il en est de même de tout usage d'une autre arme visée à l'article 1er.

**Art. 8.** Il est tenu par un agent de l'Administration désigné par le Ministre un registre dans lequel chaque arme à feu de l'Administration est identifiée par sa nature, sa marque, son modèle, son type, son calibre et son numéro de série.

Une mention spéciale portée dans le registre indique, pour chaque arme distribuée, l'agent auquel elle est confiée.

**Art. 9.** L'arrêté ministériel du 21 janvier 1992 déterminant les armes faisant partie de l'équipement réglementaire des membres du service d'enquêtes de l'Administration du Comité supérieur de contrôle et fixant les dispositions particulières relatives à la détention, à la garde et au port de ces armes, est abrogé.

Bruxelles, le 3 avril 1996.

A. FLAHAUT

#### MINISTERIE VAN MIDDENSTAND EN LANDBOUW

N. 96 - 871

**12 FEBRUARI 1996.** — Ministerieel besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 28 februari 1994 betreffende het bewaren, het op de markt brengen en het gebruiken van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik

[C - 16040]

De Minister van Landbouw en de Kleine en Middelgrote Ondernemingen,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Economische Gemeenschap, ondertekend te Rome op 25 maart 1957 en goedgekeurd door de wet van 2 december 1957;

Gelet op de Richtlijn 91/414/EEG van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 15 juli 1991 betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen, gewijzigd bij de Richtlijnen 93/71/EEG van de Commissie van de Europese Gemeenschappen van 27 juli 1993, 94/37/EG van de Commissie van de Europese Gemeenschappen van 22 juli 1994, 94/43/EG van de Raad van de Europese Unie van 27 juli 1994 en 94/79/EG van de Commissie van de Europese Gemeenschappen van 21 december 1994;

Gelet op de wet van 11 juli 1969 betreffende de bestrijdingsmiddelen en grondstoffen voor de landbouw, tuinbouw, bosbouw en veeteelt;

Gelet op het koninklijk besluit van 28 februari 1994 betreffende het bewaren, het op de markt brengen en het gebruiken van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik, gewijzigd bij ministerieel besluit van 7 april 1995;

Gelet op de wetten op de Raad van State, gecoördineerd op 12 januari 1973, inzonderheid op artikel 3, § 1, gewijzigd bij de wet van 4 juli 1989;

Gelet op de dringende noodzakelijkheid;

Overwegende dat enerzijds de nieuwe bepalingen inzake de samenstelling van een dossier voor een aanvraag tot erkenning, zoals deze volgen uit de Richtlijn 94/79/EG tot wijziging van de Richtlijn 91/414/EEG, onverwijld dienen te worden vastgesteld, zodat de aanvragers daarmee rekening kunnen houden bij het samenstellen van hun dossiers, en dat anderzijds de uniforme beginselen zoals deze volgen uit Richtlijn 94/43/EG tot wijziging van Richtlijn 91/414/EEG onverwijld dienen te worden vastgesteld, zodat de aanvragers de vergelijkbaarheid voorzien bij artikel 14 kunnen inroepen,

Besluit :

**Artikel 1.** In bijlage VII van het koninklijk besluit van 28 februari 1994 betreffende het bewaren, het op de markt brengen en het gebruiken van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik, gewijzigd bij ministerieel besluit van 7 april 1995, wordt punt 5 van deel A vervangen door de tekst in bijlage I bij dit besluit.

**Art. 2.** In bijlage VIII van hetzelfde besluit, wordt punt 7 van deel A vervangen door de tekst in bijlage II bij dit besluit.

**Art. 3.** Bijlage IX van hetzelfde besluit wordt vervangen door de tekst in bijlage III bij dit besluit.

Brussel, 12 februari 1996.

K. PINXTEN

#### MINISTERE DES CLASSES MOYENNES ET DE L'AGRICULTURE

F. 96 - 871

**12 FEVRIER 1996.** — Arrêté ministériel modifiant l'arrêté royal du 28 février 1994 relatif à la conservation, à la mise sur le marché et à l'utilisation des pesticides à usage agricole

[C - 16040]

Le Ministre de l'Agriculture et des Petites et Moyennes Entreprises,

Vu le Traité instituant la Communauté économique européenne, signé à Rome le 25 mars 1957 et approuvé par la loi du 2 décembre 1957;

Vu la Directive 91/414/CEE du Conseil des Communautés européennes, du 15 juillet 1991, concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, modifiée par les Directives 93/71/CEE de la Commission des Communautés européennes du 27 juillet 1993, 94/37/CE de la Commission des Communautés européennes du 22 juillet 1994, 94/43/CE du Conseil de l'Union européenne du 27 juillet 1994 et 94/79/CE de la Commission des Communautés européennes du 21 décembre 1994;

Vu la loi du 11 juillet 1969 relative aux pesticides et aux matières premières pour l'agriculture, l'horticulture, la sylviculture et l'élevage;

Vu l'arrêté royal du 28 février 1994 relatif à la conservation, à la mise sur le marché et à l'utilisation des pesticides à usage agricole, modifié par l'arrêté ministériel du 7 avril 1995;

Vu les lois sur le Conseil d'Etat coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1er, modifié par la loi du 4 juillet 1989;

Vu l'urgence;

Considérant d'une part que les nouvelles dispositions au sujet de la composition d'un dossier pour une demande d'agrément, résultant de la Directive 94/79/CE modifiant la Directive 91/414/CEE, doivent être établies sans retard, afin de permettre aux demandeurs de les utiliser dans la préparation de leurs dossiers, et d'autre part que les principes uniformes prévus par la Directive 94/43/CE modifiant la Directive 91/414/CEE, doivent être établis sans retard, afin de permettre aux demandeurs d'invoquer la comparabilité prévue par l'article 14 de ladite Directive,

Arrête :

**Article 1<sup>er</sup>.** A l'annexe VII de l'arrêté royal du 28 février 1994 relatif à la conservation, à la mise sur le marché et à l'utilisation des pesticides à usage agricole, modifiée par l'arrêté ministériel du 7 avril 1995, le point 5 de la partie A est remplacé par le texte en annexe I du présent arrêté.

**Art. 2.** A l'annexe VIII du même arrêté, le point 7 de la partie A est remplacé par le texte en annexe II du présent arrêté.

**Art. 3.** L'annexe IX du même arrêté est remplacée par le texte en annexe III du présent arrêté.

Bruxelles, le 12 février 1996.

K PINXTEN

## BIJLAGE I

## 5. Toxicologisch onderzoek en onderzoek naar het metabolisme

## Inleiding

i) De verstrekte gegevens dienen, tezamen met de gegevens over één of meer preparaten die de werkzame stof bevatten, toereikend te zijn om een beoordeling mogelijk te maken van de gevaren voor de mens die verbonden zijn aan de hantering en het gebruik van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die de werkzame stof bevatten, alsmede van het gevaar voor de mens als gevolg van residuen in levensmiddelen en water. Bovendien dienen de verstrekte gegevens toereikend te zijn om:

- te kunnen beslissen of de werkzame stof al dan niet in bijlage I kan worden opgenomen;
- toepasselijke voorwaarden of beperkingen te kunnen stellen aan elke opname in bijlage I;
- de werkzame stof in een bepaalde gevarenklasse te kunnen indelen;
- een relevante aanvaardbare dagelijkse dosis (ADI) voor de mens te kunnen vaststellen;
- een aanvaardbaar niveau (aanvaardbare niveaus) van blootstelling van de toediener (AOEL) te kunnen vaststellen;
- de gevaarsymbolen, gevaaraanduidingen en standaardzinnen betreffende gevaren en veiligheid op de verpakking (recipiënten) te kunnen specificeren ter bescherming van mens, dier en milieu;
- eerste hulp te kunnen verlenen en de toepasselijke diagnostische en therapeutische maatregelen te kunnen treffen bij vergiftiging van de mens; en

een beoordeling mogelijk te maken van aard en omvang van de gevaren voor mens en dier (soorten die gewoonlijk door de mens worden gevoerd en gehouden of die de mens tot voedsel dienen), alsmede van de gevaren voor andere niet-doelvertebraten.

ii) Alle mogelijke nadelige effecten die zijn vastgesteld bij toxicologisch routineonderzoek (met inbegrip van effecten op organen en speciale systemen zoals immunotoxiciteit en neurotoxiciteit) dienen te worden onderzocht en gerapporteerd; daarnaast dient zo nodig te worden onderzocht welke mechanismen vermoedelijk bovengenoemde effecten veroorzaken, van welk onderzoek verslag moet worden gedaan. Tevens moeten zo nodig NOAEL's (no observed adverse effect levels) worden vastgesteld en dient zo nodig de significantie van deze effecten te worden beoordeeld. Alle beschikbare biologische gegevens en gegevens die relevant zijn voor de beoordeling van de toxicologische kenmerken van de teststof, dienen te worden gerapporteerd.

iii) Gezien het mogelijke effect van onzuiverheden op toxicologisch gedrag is het van wezenlijk belang dat voor elk overgelegd onderzoek een gedetailleerde beschrijving (specificatie) van het gebruikte materiaal als bedoeld in punt 1.11, wordt gegeven. De proeven dienen te worden uitgevoerd met gebruikmaking van de werkzame stof van de specificatie die wordt toegepast bij de vervaardiging van preparaten waarvoor toelating wordt gevraagd, tenzij radioactief gemerkt materiaal is voorgeschreven of toegestaan.

iv) Onderzoek dat wordt uitgevoerd met gebruikmaking van een in een laboratorium of productie in een proefopstelling geproduceerde werkzame stof, dient te worden herhaald met gebruikmaking van de werkzame stof zoals die wordt gefabriceerd, tenzij aangetoond kan worden dat het gebruikte proefmateriaal in essentie identiek is, met het oog op de toxicologische beoordeling. In geval van twijfel dienen er toepasselijke opschalingsonderzoeken te worden overgelegd, op basis waarvan beoordeeld kan worden of herhaling van het onderzoek noodzakelijk is.

v) In geval van onderzoek waarbij de toediening zich uitstrekt over een bepaalde periode, dient bij deze toediening bij voorkeur gebruik te worden gemaakt van één en dezelfde batch van de werkzame stof, indien voldoende stabiel.

vi) Bij alle onderzoeken dient de feitelijk bereikte dosis, uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht en in andere daarvoor geschikte eenheden, te worden gerapporteerd. Indien toediening via het voeder wordt toegepast, dient de teststof gelijkmatig in dit voeder te worden verdeeld.

vii) Indien het eindresidu (waaraan consumenten of werknemers als omschreven in bijlage VIII, punt 7.2.3, worden blootgesteld) als gevolg van metabolisme of andere processen in of op behandelde planten of als gevolg van de verwerking van behandelde producten, een stof bevat die niet de werkzame stof zelf is en die niet is geïdentificeerd als metabool in zoogdieren, dient er onderzoek te worden verricht naar de toxiciteit van deze bestanddelen van het eindresidu, tenzij kan worden aangetoond dat de blootstelling van de consument of werknemer aan deze stoffen geen relevant gevaar voor de gezondheid inhoudt. Onderzoek naar toxicokinetiek en omzettingsreacties van metaboliëten en afbraakproducten dient uitsluitend te worden verricht indien de bevindingen betreffende de toxiciteit van de metabool niet kunnen worden beoordeeld aan de hand van de beschikbare resultaten voor de werkzame stof.

viii) De wijze van toediening van de teststof is afhankelijk van de voornaamste blootstelling: wegen. In gevallen waarin de blootstelling met name plaatsvindt in de gasvormige fase, is inhalatieonderzoek waarschijnlijk beter op zijn plaats dan oraal onderzoek.

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

Op dit gebied zijn vaak slechts beperkte gegevens, zoals in het onderstaande beschreven en beperkt tot één proefdiersoort (normaliter de rat), noodzakelijk. Deze gegevens kunnen nuttig zijn bij de opzet en interpretatie van verdere toxiciteitsproeven. In dit verband dient echter in gedachten te worden gehouden dat gegevens over verschillen tussen diersoorten cruciaal kunnen zijn bij de extrapolatie van gegevens over dieren naar de mens en dat gegevens over percutane penetratie, absorptie, distributie, excretie en metabolisme van nut kunnen zijn bij de evaluatie van gevaren voor toediëners. Het is niet mogelijk om op alle terreinen gedetailleerde eisen inzake gegevens op te stellen, aangezien de exacte eisen afhankelijk zullen zijn van de voor elke afzonderlijke teststof verkregen resultaten.

## Doel van de proeven

De proeven dienen voldoende gegevens te verschaffen om het volgende mogelijk te maken :

- een evaluatie van de absorptiesnelheid en -omvang;
- de distributie in de weefsels en de snelheid en omvang van de excretie van de teststof en de relevante metaboliëten;
- de identificatie van metaboliëten en de omzettingroute.

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

Gevallen waarin proeven vereist zijn

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

Richtsnoer voor de proef

Richtlijn 87/302/EEG van de Commissie van 18 november 1987 houdende negende aanpassing aan de vooruitgang van de techniek van Richtlijn 67/548/EEG van de Raad betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het kenmerken van gevaarlijke stoffen, Deel B, Toxicokinetiek.

#### 5.2 Acute toxiciteit

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

- de toxiciteit van de werkzame stof;
- het tijdsverloop en de kenmerken van de effecten met volledige nadere gegevens over gedragsveranderingen en eventuele globale pathologische bevindingen bij autopsie;
- waar mogelijk de toxische werking; en
- het aan de verschillende blootstellingswegen verbonden relatieve gevaar.

Hoewel de nadruk dient te liggen op het schatten van de desbetreffende toxiciteitsniveaus, dient het aan de hand van de verkregen gegevens ook mogelijk te zijn de werkzame stof in te delen overeenkomstig Richtlijn van de Raad 67/548/EEG. De uit acute-toxiciteitsproeven verkregen gegevens zijn uiterst nuttig bij het inschatten van de gevaren waarmee bij ongelukken rekening moet worden gehouden.

##### 5.2.1 Oraal

Gevallen waarin proeven vereist zijn

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

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig de bijlage bij Richtlijn 92/69/EEG van de Commissie van 31 juli 1992 houdende zeventiende aanpassing aan de vooruitgang van de techniek van Richtlijn 67/548/EEG van de Raad betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het kenmerken van gevaarlijke stoffen, Methode B1 of B1 bis.

##### 5.2.2 Percutaan

Gevallen waarin proeven vereist zijn

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

Richtsnoer voor de proef

Er dient onderzoek te worden gedaan naar zowel lokale als systemische effecten. De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 92/69/EEG, Methode B3.

##### 5.2.3 Inhalatie

Gevallen waarin proeven vereist zijn

De inhalatietoxiciteit van de werkzame stof dient te worden gerapporteerd wanneer de werkzame stof:

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

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 92/69/EEG, Methode B2.

##### 5.2.4 Huidirritatie

Doel van de proef

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

Gevallen waarin de proef vereist is

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

Richtsnoer voor de proef

Het onderzoek naar de acute huidirritatie dient te worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 92/69/EEG, Methode B4.

### 5.2.5 Oogirritatie

#### Doel van de proef

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

#### Gevallen waarin de proef vereist is

Er dienen oogirritatieproeven te worden uitgevoerd, tenzij wanneer het volgens de criteria van het richtsnoer voor de proef waarschijnlijk is dat de desbetreffende werkzame stof ernstige effecten op de ogen heeft.

#### Richtsnoer voor de proef

De acute oogirritatie dient te worden vastgesteld overeenkomstig Richtlijn 92/69/EEG, Methode B5.

### 5.2.6 Sensibilisatie van de huid

#### Doel van de proef

De proef dient voldoende gegevens te verschaffen om te kunnen beoordelen of de werkzame stof huid-sensibilisatiereacties veroorzaakt.

#### Gevallen waarin de proef vereist is

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

#### Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 92/69/EEG, Methode B6.

### 5.3 Kortdurend toxiciteitsonderzoek

Onderzoeken naar de toxiciteit na kortdurende blootstelling dienen zodanig te zijn opgezet dat gegevens worden verkregen over de hoeveelheid werkzame stof die te verdragen is zonder dat er toxische effecten optreden onder de onderzoeksomstandigheden. Dergelijk onderzoek levert bruikbare gegevens op over de gevaren voor degenen die omgaan met en gebruik maken van preparaten die de werkzame stof bevatten. Meer in het bijzonder verschaft dergelijk onderzoek inzicht in de mogelijke cumulatieve werking van de werkzame stof alsmede in de gevaren voor werknemers die mogelijk te maken hebben met intensieve blootstelling. Bovendien levert dergelijk onderzoek gegevens op die nuttig zijn bij de opzet van onderzoeken naar chronische toxiciteit.

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

- het verband tussen dosis en nadelige effecten;
- toxiciteit van de werkzame stof, waar mogelijk met inbegrip van de NOAEL (no observed adverse effect level);
- doelorganen, waar relevant;
- tijdsverloop en kenmerken van de vergiftiging, met volledige nadere gegevens over gedragsveranderingen en eventuele pathologische bevindingen bij autopsie;
- specifieke toxische effecten en pathologische veranderingen;
- waar relevant persistentie en reversibiliteit van bepaalde waargenomen toxische effecten, na beëindiging van de toediening;
- waar mogelijk de toxische werking; en
- het aan de verschillende blootstellingswegen verbonden relatieve gevaar.

#### 5.3.1 Onderzoek over 28 dagen bij orale toediening

##### Gevallen waarin proeven vereist zijn

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

##### Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 92/69/EEG, Methode B7.

#### 5.3.2 Onderzoek over 90 dagen bij orale toediening

##### Gevallen waarin proeven vereist zijn

De orale toxiciteit na kortdurende blootstelling (90 dagen) aan de werkzame stof voor zowel rat als hond dient altijd te worden gerapporteerd. Indien er aanwijzingen zijn dat honden duidelijk gevoeliger zijn en indien dergelijke gegevens van nut kunnen zijn bij het extrapoleren van de resultaten naar de mens, dient er een onderzoek over 12 maanden naar de toxiciteit voor honden te worden uitgevoerd en gerapporteerd.

##### Richtsnoer voor de proef

Richtlijn 87/302/EEG, Deel B, hoofdstuk "subchronische orale toxiciteit".

#### 5.3.3 Overige toedieningswegen

##### Gevallen waarin proeven vereist zijn

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

In geval van vluchtige stoffen (dampspanning > 10<sup>-2</sup> Pascal) is een deskundigenbeoordeling noodzakelijk om te beslissen of korte-termijnonderzoeken gericht dienen te zijn op orale of inhalatoire blootstelling.

##### Richtsnoeren voor de proef

-28 dagen, dermaal : Richtlijn 92/69/EEG

Methode B9

-90 dagen, dermaal : Richtlijn 87/302/EEG,

Deel B, onderzoek naar subchronische dermale toxiciteit

-28 dagen, inhalatie : Richtlijn 92/69/EEG

Methode B8

- 90 dagen, inhalatie : Richtlijn 87/302/EEG

Deel B, onderzoek naar subchronische inhalatietoxiciteit

#### 5.4 Genotoxiciteitsproeven

Doel van de proef

Dergelijk onderzoek is van nut bij:

- de voorspelling van de mogelijk genotoxische werking
- het in een vroeg stadium identificeren van genotoxische carcinogene agentia
- de opheldering van het werkingsmechanisme van bepaalde carcinogene agentia

Teneinde reacties te vermijden die artefacten zijn van de onderzoeksoepzet, mogen geen uitzonderlijk giftige doses worden toegediend bij *in vitro* dan wel *in vivo* uitgevoerde mutageniteitstests. Deze benadering geldt slechts als algemeen richtsnoer, aangezien bij de desbetreffende proeven van een flexibele benadering dient te worden uitgegaan, die onder meer bestaat uit het selecteren van verdere tests afhankelijk van de interpretatie van de per fase verkregen resultaten.

#### 5.4.1 In vitro onderzoek

Gevallen waarin proeven vereist zijn

*In vitro* mutageniteitstests (bacteriële test voor genmutatie, onderzoek naar clastogeniteit in zoogdiercellen en onderzoek naar genmutatie in zoogdiercellen) dienen altijd te worden uitgevoerd.

Richtsnoeren voor de proef

Als richtsnoeren voor de proef kunnen worden geaccepteerd :

Richtlijn 92/69/EEG, Methode B14 - *Salmonella typhimurium* terugmutatietest.

Richtlijn 92/69/EEG, Methode B10 - 'In vitro' cytogenetische test met zoogdiercellen.

Richtlijn 87/302/EEG, Deel B - hoofdstuk "Zoogdierenceltransformatietest *in vitro*".

#### 5.4.2 In vivo onderzoek in lichaamcellen

Gevallen waarin proeven vereist zijn

Indien alle uitkomsten van het *in vitro* onderzoek negatief zijn, dient bij verder onderzoek de beschikbare relevante informatie in overweging te worden genomen (inclusief toxicokinetische, toxicodynamische en fysisch-chemische gegevens en gegevens over analoge stoffen). Het onderzoek kan een *in vivo* onderzoek zijn, of een *in vitro* onderzoek waarbij een ander metaboliseringsysteem wordt gebruikt dan het systeem (de systemen) dat (die) voordien is (zijn) gebruikt.

Indien de *in vitro* cytogenetische test positief is, dient altijd een *in vivo* proef te worden uitgevoerd waarbij gebruik wordt gemaakt van lichaamcellen (metafase-onderzoek gericht op beenmerg van knaagdieren of micronucleustest bij knaagdieren).

Indien één van beide *in vitro* genmutatietests positief is, dient een *in vivo* onderzoek naar DNA-herstelsynthese of een vlekentest bij muizen te worden uitgevoerd.

Richtsnoeren voor de proef

Als richtsnoeren voor de proef kunnen worden geaccepteerd :

Richtlijn 92/69/EEG, Methode B12 - Micronucleustest

Richtlijn 87/302/EEG, Deel B - Vlekentest bij muizen

Richtlijn 92/69/EEG, Methode B11 - *In vivo* cytogenetische test op beenmerg van zoogdieren, chromosoomanalyse

#### 5.4.3 In vivo onderzoek in geslachtscellen

Gevallen waarin proeven vereist zijn

Indien een van de resultaten van het *in vivo* onderzoek in lichaamcellen positief is, zijn *in vivo* proeven naar effecten op geslachtscellen wellicht op hun plaats. Of deze proeven uitgevoerd moeten worden dient van geval tot geval te worden bekeken, waarbij onder meer wordt uitgegaan van gegevens betreffende toxicokinetiek, gebruik en verwachte blootstelling. Bij de proeven dient te worden gekeken naar de interactie met DNA (bijvoorbeeld onderzoek naar de dominante letale factor) en de mogelijke overgeërfde effecten, en dient waar mogelijk een kwantitatieve beoordeling plaats te vinden van erfelijke effecten. De noodzaak tot het uitvoeren van kwantitatief onderzoek dient nadrukkelijk te worden aangetoond gezien het complexe karakter ervan.

#### 5.5 Toxiciteit bij langdurige blootstelling en carcinogeniteit

Doel van de proef

De uit te voeren en te rapporteren lange-termijnonderzoeken dienen, tezamen met andere relevante gegevens en informatie over de werkzame stof, toereikend te zijn om te bepalen welke effecten optreden na herhaalde blootstelling aan de werkzame stof en, meer in het bijzonder, om:

- nadelige effecten als gevolg van de blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren;
- waar relevant doelorganen te kunnen identificeren;
- het verband tussen dosis en effect te kunnen vaststellen;
- veranderingen in waargenomen vergiftigingsverschijnselen en -symptomen te kunnen vaststellen; en
- de NOAEL te kunnen vaststellen.

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

- de carcinogene effecten als gevolg van blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren;
- de soort- en orgaanspecificiteit van opgewekte tumoren te kunnen vaststellen;

- het verband tussen dosis en effect te kunnen vaststellen; en
- voor niet-genotoxische carcinogene agentia, de maximale dosis te kunnen vaststellen waarbij nog geen nadelig effect optreedt (drempeldosis).

Gevallen waarin proeven vereist zijn

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

Proefomstandigheden

Er dienen lange-termijnonderzoeken naar orale toxiciteit en carcinogeniteit (2 jaar) van de werkzame stof te worden uitgevoerd met ratten als proefdieren; deze onderzoeken kunnen worden gecombineerd.

Het onderzoek naar de carcinogeniteit van de werkzame stof dient te worden uitgevoerd met muizen als proefdier.

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

Normaliter dienen als referentiegegevens voor behandelingsreacties de controlegegevens die tijdens het onderzoek worden verzameld; controlegegevens uit eerdere onderzoeken kunnen echter van nut zijn bij de interpretatie van specifieke carcinogeniteitsonderzoeken. Indien zij worden overgelegd, dienen deze controlegegevens uit eerdere onderzoeken betrekking te hebben op dezelfde soort en dezelfde stam, die onder soortgelijke omstandigheden zijn gehouden en dienen te zijn uit gelijktijdig uitgevoerde onderzoeken. Controlegegevens uit eerdere onderzoeken dienen onder meer te bestaan uit:

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

De proefdoses, met inbegrip van de hoogste proefdosis, dienen te worden gekozen op basis van de resultaten van korte-termijnonderzoek en, indien voorhanden ten tijde van de planning van het desbetreffende onderzoek, op basis van metabolisme- en toxicokinetische gegevens. De hoogste bij het onderzoek naar de carcinogeniteit toegediende dosis dient minimale vergiftigingsverschijnselen tot gevolg te hebben, zoals een lichte teruggang in de toename van het lichaamsgewicht (minder dan 10 %), zonder weefselnecrose of metabolische verzadiging te veroorzaken en zonder de normale levensduur als gevolg van andere effecten dan tumoren wezenlijk te verkorten. Indien het onderzoek naar de toxiciteit apart wordt uitgevoerd, dient de hoogste toegediende dosis duidelijke toxiciteitsverschijnselen tot gevolg te hebben zonder echter in hoge mate dodelijk te zijn. Hogere doses die leiden tot buitengewoon hoge toxiciteit, worden niet relevant geacht voor de uit te voeren evaluaties.

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

Het is van wezenlijk belang dat het voor het histopathologische onderzoek geselecteerde biologische materiaal bestaat uit materiaal dat is gekozen met het oog op het verkrijgen van nadere gegevens over laesies die worden vastgesteld bij globaal pathologisch onderzoek. Indien relevant voor de verduidelijking van het werkingsmechanisme en voor zover voorhanden, dienen er speciale histologische (kleurings)-technieken, histochemische technieken en elektronenmicroscoponderzoeken te worden toegepast respectievelijk uitgevoerd en te worden gerapporteerd.

Richtsnoer voor de proef

De onderzoeken dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 87/302/EEG, Deel B, Chronische toxiciteitstest, carcinogeniteitsonderzoek of gecombineerde chronische-toxiciteits-/carcinogeniteitstest.

#### 5.6 Reproductietoxiciteit

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

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

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

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

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

#### 5.6.1 Multigeneratieonderzoek

##### Doel van de proef

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

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

##### Gevalen waarin proeven vereist zijn

Er dient altijd een onderzoek naar reproductietoxiciteit bij ten minste twee generaties ratten te worden uitgevoerd en gerapporteerd.

##### Richtlijn voor de proef

De proeven dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 87/302/EEG, Deel B, reproductie-toxiciteitsonderzoek over twee generaties. Bovendien moet het gewicht van de voortplantingsorganen worden gerapporteerd.

##### Aanvullend onderzoek

Indien nodig voor een betere interpretatie van de effecten op de voortplanting en voor zover deze gegevens nog niet beschikbaar zijn, kan het van nut zijn aanvullend onderzoek te verrichten :

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

#### 5.6.2 Onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit

##### Doel van de proeven

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

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

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

##### Gevalen waarin proeven vereist zijn

De onderzoeken dienen altijd te worden uitgevoerd.

##### Proefomstandigheden

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

##### Richtlijn voor de proef

De proeven dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 87/302/EEG, Deel B, teratogeniteitsonderzoek - knaagdieren en niet-knaagdieren.

### 5.7 Onderzoek naar vertraagd intredende neurotoxiciteit

#### Doel van de proef

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

#### Gevallen waarin de proef vereist is

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

#### Richtsnoer voor de proef

De proeven dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig OESO-richtsnoer 418.

### 5.8 Overige toxicologische onderzoeken

#### 5.8.1 Onderzoek naar toxiciteit van metabolieten als bedoeld in punt 5 (vii)

Aanvullend onderzoek, voor zover betrekking hebbend op stoffen andere dan de werkzame stof, is niet per definitie vereist.

Of er al dan niet aanvullend onderzoek dient te worden verricht, dient van geval tot geval te worden bekeken.

#### 5.8.2 Aanvullend onderzoek naar de werkzame stof

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

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

Of er al dan niet aanvullend onderzoek dient te worden verricht, dient van geval tot geval te worden bekeken, waarbij onder meer wordt uitgegaan van de resultaten van beschikbare toxicologische onderzoeken en onderzoeken naar metabolisme en wordt uitgegaan van de belangrijkste blootstellingswegen.

Eventueel vereist onderzoek dient op individuele basis te worden opgezet, in het licht van de specifieke te onderzoeken parameters en de te bereiken doelstellingen.

### 5.9 Medische gegevens

Indien beschikbaar en onverminderd het bepaalde in artikel 5 van Richtlijn 80/1107/EEG van de Raad van 27 november 1980 betreffende de bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan chemische, fysische en biologische agentia op het werk dienen gegevens uit de praktijk en informatie met betrekking tot de herkenning van vergiftigings-verschijnselen en betreffende de effectiviteit van eerste hulp en therapeutische maatregelen te worden overgelegd. Bovendien dienen er meer specifieke verwijzingen naar onderzoeken naar anti-dotale farmacologie of veiligheidsfarmacologie waarbij gebruik wordt gemaakt van dieren, te worden overgelegd. Indien relevant dient de werkzaamheid van potentiële vergiftigingsantagonisten te worden onderzocht en gerapporteerd.

Gegevens en informatie over de effecten van menselijke blootstelling, indien beschikbaar en van de vereiste kwaliteit, zijn uiterst nuttig bij de bevestiging van de validiteit van extrapolaties en conclusies met betrekking tot doelorganen, verbanden tussen doses en effecten en de reversibiliteit van toxische effecten. Dergelijke gegevens kunnen worden verkregen na accidentele blootstelling of blootstelling tijdens het werk.

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

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

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

#### 5.9.2 Rechtstreekse waarneming van bijvoorbeeld klinische gevallen en accidentele vergiftiging

Beschikbare rapporten uit de openbare literatuur inzake klinische gevallen en gevallen van vergiftiging dienen, voor zover zij zijn gepubliceerd in vooraanstaande vakbladen of zijn ontleend aan officiële rapporten, tezamen met rapporten van eventuele follow-up-onderzoeken te worden overgelegd. Dergelijke rapporten dienen volledige beschrijvingen te bevatten van aard, niveau en duur van de blootstelling, klinische symptomen, maatregelen voor eerste hulp en therapeutische maatregelen alsmede van verrichte metingen en gedane waarnemingen. Samenvattingen en samenvattende gegevens zijn niet bruikbaar in dit verband.

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

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

Voor zover beschikbaar en ondersteund door gegevens over niveau en duur van de blootstelling, en voor zover uitgevoerd overeenkomstig de erkende normen<sup>1</sup> is epidemiologisch onderzoek

uiterst nuttig en dient het te worden overgelegd.

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



5.9.4 Diagnose van vergiftiging (bepaling van de werkzame stof, metabolieten), specifieke vergiftigingsverschijnselen, klinisch onderzoek

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

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

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

Er dient een volledige beschrijving te worden gegeven van de toe te passen behandeling bij vergiftiging of contaminatie van de ogen, met inbegrip van het gebruik van antidota, voor zover beschikbaar. Er dienen aan de praktijk - voor zover aanwezig en beschikbaar of bij gebreke hiervan, aan de theorie - ontleende gegevens over de effectiviteit van alternatieve behandelingsmethoden - voor zover relevant - te worden verstrekt. Er dient een beschrijving te worden gegeven van aan specifieke methoden verbonden contra-indicaties, met name van die welke betrekking hebben op "algemene medische problemen" en omstandigheden.

5.9.6 Te verwachten effecten van vergiftiging

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

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

5.10 Samenvatting van zoogdiertoxiciteit en globale evaluatie

Er dient een samenvatting te worden overgelegd van alle in het kader van de punten 5.1 tot en met 5.10 verstrekte gegevens en informatie, welke samenvatting een gedetailleerde en kritische beoordeling dient te omvatten van die gegevens aan de hand van relevante evaluatieve en voor de besluitvorming beslissende criteria en richtsnoeren, met specifieke verwijzingen naar de gevaren voor mens en dier die kunnen ontstaan of bestaan alsmede naar de omvang, kwaliteit en betrouwbaarheid van de database.

Waar relevant dient in het licht van de bevindingen met betrekking tot de analytische beschrijving van batches van de werkzame stof (punt 1.11) en van eventuele opschalingsonderzoeken (punt 5 (iv)), de relevantie van de gegevens die worden overgelegd ter beoordeling van het toxicologische profiel van de werkzame stof zoals die wordt gefabriceerd, te worden aangetoond.

Op basis van de beoordeling van de database en de relevante voor de besluitvorming beslissende criteria en richtsnoeren, dienen de voor elk relevant onderzoek voorgestelde NOAEL's te worden gemotiveerd.

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

Gezien om te worden gevoegd bij het ministerieel besluit van 12 februari 1996.

De Minister van Landbouw en de Kleine en Middelgrote Ondernemingen,

K. PINXTEN

## BIJLAGE II

### 7. TOXICOLOGISCH ONDERZOEK

Voor een juiste beoordeling van de toxiciteit van preparaten dienen er voldoende gegevens beschikbaar te zijn betreffende acute toxiciteit, irritatie en sensibilisatie van de werkzame stof. Indien mogelijk dient er aanvullende informatie betreffende de toxische werking, het toxicologische profiel en alle andere bekende toxicologische aspecten van de werkzame stof te worden overgelegd.

Binnen de context van de invloed die onzuiverheden en andere bestanddelen op toxicologisch gedrag kunnen hebben, is het van wezenlijk belang dat voor elk overgelegd onderzoek een gedetailleerde beschrijving (specificatie) van het toegepaste materiaal wordt gegeven. De proeven dienen te worden uitgevoerd met gebruikmaking van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik waarvoor erkenning wordt gevraagd.

#### 7.1 Acute toxiciteit

De te verstrekken en te beoordelen onderzoeken, gegevens en informatie dienen toereikend te zijn om te bepalen welke effecten optreden na eenmalige blootstelling aan het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik en, meer in het bijzonder, om de volgende zaken te kunnen vaststellen of aangeven:

- de toxiciteit van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik;
- de toxiciteit van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik met betrekking tot de werkzame stof;
- het tijdsverloop en de kenmerken van het effect, met volledige bijzonderheden betreffende gedragsveranderingen en eventuele globale pathologische bevindingen bij autopsie;
- waar mogelijk de toxische werking; en
- het aan de verschillende blootstellingswegen verbonden relatieve gevaar.

Hoewel de nadruk dient te worden gelegd op het schatten van de toxiciteitsniveaus, dienen de verkregen gegevens het eveneens mogelijk te maken om het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik in te delen overeenkomstig artikel 2 § 2. De bij onderzoek naar acute toxiciteit verkregen gegevens zijn uiterst nuttig bij de beoordeling van gevaren die zich naar alle waarschijnlijkheid voor zullen doen bij accidentele situaties.

#### 7.1.1 Oraal

Gevallen waarin proeven vereist zijn

Er dient altijd een proef inzake acute orale toxiciteit te worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager op bevredigende wijze kan aantonen dat voldaan is aan het bepaalde in bijlage XII, punt 2.

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 92/69/EEG, Methode B1 of B1 bis.

#### 7.1.2 Percutaan

Gevallen waarin proeven vereist zijn

Er dient altijd een proef inzake acute dermale toxiciteit te worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager op bevredigende wijze kan aantonen dat voldaan is aan het bepaalde in bijlage XII, punt 2.

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 92/69/EEG, Methode B3.

#### 7.1.3 Inhalatie

Doel van de proef

De proef dient gegevens te verschaffen over de inhalatietoxiciteit bij ratten van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik of van de rook die door dit middel wordt voortgebracht.

Gevallen waarin proeven vereist zijn

De proef dient te worden uitgevoerd indien het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik:

- een gas of vloeibaar gemaakt gas is,
- een rook voortbrengende formulering of fumigatie-middel is,
- wordt gebruikt in vernevelingsapparatuur,
- een damp verspreidend preparaat is,
- een aërosol is,
- een poeder is waarvan een belangrijk deel bestaat uit deeltjes met een doorsnede  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1\%$  op gewichtsbasis),

- met behulp van vliegtuigen wordt verspreid en voor zover er gevaar is voor blootstelling door inhalatie,
- een werkzame stof bevat met een dampspanning  $> 1 \times 10^{-2}$  Pa en gebruikt wordt in besloten ruimten, zoals opslagplaatsen of kassen;
- op zodanige wijze wordt gebruikt dat er verspreiding plaatsvindt van een groot aantal deeltjes of druppeltjes met een doorsnede  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1\%$  op gewichtsbasis).

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 92/69/EEG, Methode B2.

#### 7.1.4 Huidirritatie

Doel van de proef

De proef dient gegevens op te leveren betreffende de mogelijke irriterende werking op de huid van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, met inbegrip van de potentiële reversibiliteit van de waargenomen effecten.

Gevallen waarin proeven vereist zijn

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

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 92/69/EEG, Methode B4.

#### 7.1.5 Oogirritatie

Doel van de proef

De proef dient gegevens op te leveren over de mogelijke irriterende werking op de ogen van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, met inbegrip van de potentiële reversibiliteit van de waargenomen effecten.

Gevallen waarin proeven vereist zijn

Er dienen oogirritatieproeven te worden uitgevoerd uitgenomen wanneer het volgens de criteria van het richtsnoer voor de proef waarschijnlijk is dat het desbetreffende middel ernstige effecten op de ogen heeft.

Richtsnoer voor de proef

De oogirritatie dient te worden vastgesteld overeenkomstig Richtlijn 92/69/EEG, Methode B5.

#### 7.1.6 Sensibilisatie van de huid

Doel van de proef

De proef dient voldoende gegevens op te leveren om te kunnen beoordelen of het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik huidsensibilisatiereacties veroorzaakt.

Gevallen waarin proeven vereist zijn

De proeven dienen altijd te worden uitgevoerd, tenzij van de werkzame stof(fen) of co-formulanten bekend is dat ze sensibiliserende eigenschappen hebben.

Richtsnoer voor de proef

De proeven dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig Richtlijn 92/69/EEG, Methode B6.

#### 7.1.7 Aanvullend onderzoek naar combinaties van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik

Doel van de proef

Het kan in bepaalde gevallen noodzakelijk zijn om het onderzoek als bedoeld in de punten 7.1.1 tot en met 7.1.6 te verrichten voor combinaties van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik, indien het etiket van het middel voorschriften bevat voor het gebruik van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik met andere

bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik en/of hulpstoffen als tankmengsel. De noodzaak tot het verrichten van aanvullend onderzoek dient van geval tot geval te worden bekeken, waarbij wordt uitgegaan van de resultaten van onderzoek naar de acute toxiciteit van de afzonderlijke bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik, de mogelijkheid van blootstelling aan de combinatie van de desbetreffende middelen en de beschikbare gegevens over of praktijkervaring met de desbetreffende middelen of soortgelijke produkten.

## 7.2 Gegevens inzake blootstelling

### 7.2.1 Blootstelling van de toepasser

De gevaren voor degenen die werken met bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik zijn afhankelijk van de fysische, chemische en toxicologische eigenschappen van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik alsmede van het soort middel (verdund/onverdund) en de route, mate en duur van de blootstelling. Er dienen voldoende informatie en gegevens te worden verstrekt om een beoordeling mogelijk te maken van de mate van blootstelling aan de werkzame stof(fen) en/of toxicologisch relevante verbindingen in het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, waarvan waarschijnlijk sprake zal zijn onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden. Daarnaast dienen op basis van deze informatie en gegevens, de juiste beschermingsmaatregelen genomen te kunnen worden, die onder meer betrekking hebben op de door de toepassers te gebruiken en op het etiket te specificeren persoonlijke beschermingsmiddelen.

#### 7.2.1.1 Schatting van de blootstelling van de toepasser

##### Doel van de schatting

Er dient een schatting te worden gemaakt - op basis van een (voor zover beschikbaar) geschikt rekenmodel - om een evaluatie mogelijk te maken van de blootstelling van de toepasser waarvan naar alle waarschijnlijkheid sprake zal zijn onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

##### Gevallen waarin de schatting vereist is

Er dient altijd een schatting te worden gemaakt van de blootstelling van de toepasser.

##### Schattingssomstandigheden

Er dient een schatting te worden gemaakt voor elke toepassingsmethode en alle toepassingsapparatuur, waarbij rekening wordt gehouden met de eisen die voortvloeien uit de voorschriften die bij dit besluit op het gebied van indeling en etikettering zijn vastgesteld voor het manipuleren van het onverdunde en het verdunde produkt, en met de verschillende soorten en maten van te gebruiken recipiënten, het mengen, laden en verspreiden van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, weersomstandigheden en reiniging en onderhoud van de apparatuur die bij de verspreiding wordt gebruikt.

Allereerst dient er een schatting te worden gemaakt waarbij wordt verondersteld dat de toepasser geen gebruik maakt van persoonlijke beschermingsmiddelen.

Indien relevant dient er een tweede schatting te worden gemaakt, waarbij wordt verondersteld dat de toepasser wel gebruik maakt van de voor de hand liggende effectieve en makkelijk verkrijgbare beschermingsmiddelen. Indien er op het etiket beschermingsmaatregelen zijn gespecificeerd, zal hiertoe rekening worden gehouden bij de schatting.

#### 7.2.1.2 Meting van de blootstelling van de toepasser

##### Doel van de proef

De proef dient voldoende gegevens te verschaffen om een evaluatie mogelijk te maken van de blootstelling van de toepasser waarvan naar alle waarschijnlijkheid sprake zal zijn onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

##### Gevallen waarin de proef vereist is

Er dienen feitelijke blootstellingsgegevens betreffende de relevante blootstellingsroute(s) te worden gerapporteerd, indien uit de risico-evaluatie blijkt dat de op grond van gezondheidsoverwegingen vastgestelde grenswaarde is overschreden. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer uit de in punt 7.2.1.1 genoemde schatting van de blootstelling van de toepasser blijkt dat:

- het (de) aanvaardbare niveau(s) van blootstelling van de toepasser (AOEL) dat is vastgesteld binnen de context van opnemingen van de werkzame stof(fen) in bijlage I bij de Richtlijn, en/of

- de grenswaarden die zijn vastgesteld voor de werkzame stof en/of toxicologisch relevante verbinding(en) van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik overeenkomstig Richtlijn van de Raad 80/1107/EEG betreffende de bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan chemische, fysische en biologische agentia op het werk, en overeenkomstig Richtlijn van de Raad 90/394/EEG van 28 juni 1990 betreffende de bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan carcinogene agentia op het werk kan of kunnen worden overschreden.

Er dienen eveneens feitelijke blootstellingsgegevens te worden gerapporteerd indien er geen geschikt rekenmodel of geen geschikte gegevens beschikbaar zijn om de in punt 7.2.1.1 genoemde schatting te maken.

In gevallen waarin dermale blootstelling de belangrijkste blootstellingsweg is, kan een proef met betrekking tot dermale absorptie of de uitkomsten van een subacuut dermaal onderzoek, voor zover niet reeds uitgevoerd, een bruikbaar alternatief zijn voor het verkrijgen van gegevens ter verfijning van de in punt 7.2.1.1 genoemde schatting.

##### Proefomstandigheden

De proef dient te worden uitgevoerd onder realistische blootstellingsomstandigheden, waarbij wordt uitgegaan van de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

### 7.2.2 Blootstelling van omstanders

Omstanders kunnen worden blootgesteld gedurende de toepassing van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik. Op basis van de gerapporteerde informatie en gegevens dienen de juiste gebruiksomstandigheden bepaald te kunnen worden, die onder meer het weren van omstanders uit gebieden waar bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik gebruikt worden en het vaststellen van veilige afstanden inhouden.

##### Doel van de schatting

Er dient een schatting te worden gemaakt, op basis van een voor zover beschikbaar - geschikt rekenmodel, om een evaluatie mogelijk te maken van de blootstelling van omstanders waarvan naar alle waarschijnlijkheid sprake zal zijn onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

Gevallen waarin de schatting vereist is

Er dient altijd een schatting te worden gemaakt van de blootstelling van omstanders.

Schattingsomstandigheden

Er dient een schatting van de blootstelling van omstanders te worden gemaakt voor elke toepassingsmethode. Bij deze schatting dient ervan uit te worden gegaan dat de omstanders geen gebruik maken van persoonlijke beschermingsmiddelen.

De blootstelling van omstanders dient eventueel te worden gemeten, indien de in dit verband gemaakte schattingen aanleiding geven tot bezorgdheid.

#### 7.2.3 Blootstelling van werknemers

Werknemers kunnen worden blootgesteld na toepassing van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik indien zij behandelde velden of erven betreden dan wel behandelde ruimten binnengaan, of wanneer zij in aanraking komen met behandelde planten of plantaardige producten waarop residuen zijn achtergebleven. Op basis van de gerapporteerde informatie en gegevens dienen de juiste beschermingsmaatregelen genomen te kunnen worden, die onder meer betrekking hebben op wacht- en terugkeertijden.

##### 7.2.3.1 Schatting van de blootstelling van de werknemer

Doel van de schatting

Er dient een schatting te worden gemaakt op basis van een indien beschikbaar - geschikt rekenmodel, om een evaluatie mogelijk te maken van de blootstelling van de werknemer waarvan naar alle waarschijnlijkheid sprake zal zijn onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

Gevallen waarin de schatting vereist is

Er dient altijd een schatting te worden gemaakt van de blootstelling van de werknemer.

Schattingsomstandigheden

Er dient een schatting van de blootstelling van de werknemer te worden gemaakt voor elk gewas en elke uit te voeren taak.

Allereerst dient er een schatting te worden gemaakt waarbij wordt uitgegaan van de beschikbare gegevens over de te verwachten blootstelling, met als veronderstelling dat de werknemer geen gebruik maakt van persoonlijke beschermingsmiddelen.

Indien relevant dient er een tweede schatting te worden gemaakt, waarbij wordt verondersteld dat de werknemer wel gebruik maakt van de voor de hand liggende effectieve en makkelijk verkrijgbare beschermingsmiddelen.

Indien relevant dient er bovendien een schatting te worden gemaakt waarbij op basis van gegevens over de hoeveelheid residuen die vrij kunnen komen onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

##### 7.2.3.2 Meting van de blootstelling van de werknemer

Doel van de proef

De proef dient voldoende gegevens te verschaffen om een beoordeling mogelijk te maken van de blootstelling van de werknemer waarvan naar alle waarschijnlijkheid sprake zal zijn onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

Gevallen waarin de proef vereist is

Er dienen feitelijke blootstellingsgegevens betreffende de relevante blootstellingsroute(s) te worden gerapporteerd, indien uit de risico-evaluatie blijkt dat de op grond van gezondheidsoverwegingen vastgestelde grenswaarde is overschreden. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer uit de in punt 7.2.3.1 genoemde schatting van de blootstelling van de werknemer blijkt dat:

- de AOEL(s) die is (zijn) vastgesteld binnen de context van de opnemings van de werkzame stof(fen) in bijlage I bij de Richtlijn, en/of

- de grenswaarden die zijn vastgesteld voor de werkzame stof en/of toxicologisch relevante verbinding(en) van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik overeenkomstig de Richtlijnen 80/1107/EEG en 90/394/EEG van de Raad kan of kunnen worden overschreden.

Er dienen eveneens feitelijke blootstellingsgegevens te worden gerapporteerd indien er geen geschikt rekenmodel of geen geschikte gegevens beschikbaar zijn om de in punt 7.2.3.1 genoemde schatting te maken.

In gevallen waarin dermale blootstelling de belangrijkste blootstellingsroute is, kan een proef met betrekking tot dermale absorptie, voor zover niet reeds uitgevoerd, een bruikbaar alternatief zijn voor het verkrijgen van gegevens ter verfijning van de in punt 7.2.3.1 genoemde schatting.

Proefomstandigheden

De proef dient te worden uitgevoerd onder realistische blootstellingsomstandigheden, waarbij wordt uitgegaan van de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

#### 7.3 Dermale absorptie

Doel van de proef

De proef dient te voorzien in een meting van de absorptie van de werkzame stof en toxicologisch relevante verbindingen via de huid.

Gevallen waarin de proef vereist is

Het onderzoek dient te worden uitgevoerd wanneer dermale blootstelling een belangrijke blootstellingsroute is en indien uit de risico-evaluatie blijkt dat de op grond van gezondheidsoverwegingen vastgestelde grenswaarde is overschreden. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer de uitkomsten van de schatting of meting van de blootstelling van de werknemer, overeenkomstig het bepaalde in punt 7.2.1.1, of de uit de in punt 7.2.1.2 genoemde proef verkregen gegevens, aanleiding geven tot de veronderstelling dat:

- de AOEL(s) die is (zijn) vastgesteld binnen de context van de opnemings van de werkzame stof(fen) in bijlage I bij de Richtlijn, en/of

- de grenswaarden die zijn vastgesteld voor de werkzame stof en/of toxicologisch relevante verbinding(en) van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik overeenkomstig de Richtlijnen 80/1107/EEG en 90/394/EEG van de Raad,

kan of kunnen worden overschreden.

Proefomstandigheden

In principe dienen er gegevens van een *in vivo* onderzoek naar de absorptie via de huid van ratten te worden gerapporteerd. Wanneer de resultaten van de schatting waarbij gebruik wordt gemaakt van deze *in vivo* huidabsorptiegegevens, in de risico-evaluatie zijn verwerkt, maar er blijft een indicatie van excessieve blootstelling, is een *in vitro* vergelijkend onderzoek naar absorptie via de huid van ratten en van de mens wellicht noodzakelijk.

Richtsnoer voor de proef

De relevante onderdelen van OESO-richtsnoer 417 dienen te worden toegepast. Voor de opzet van de onderzoeken dient eventueel rekening te worden gehouden met de uitkomsten van de onderzoeken naar de absorptie via de huid met de werkzame stof(fen).

7.4 Beschikbare toxicologische gegevens betreffende niet-werkzame stoffen

Voor zover beschikbaar dient er een kopie van de kennisgeving en het veiligheidsinformatieblad dat is overgelegd in het kader van Richtlijn 67/548/EEG en Richtlijn 91/155/EEG van de Commissie van 5 maart 1991 houdende beschrijving en vaststelling van de wijze van uitvoering voor het systeem voor specifieke informatie inzake gevaarlijke preparaten krachtens artikel 10 van Richtlijn 88/379/EEG van de Raad te worden overgelegd voor elke co-formulant. Ook de overige beschikbare gegevens dienen te worden verstrekt.

Gezien om te worden gevoegd bij het ministerieel besluit van 12 februari 1996.

De Minister van Landbouw en de Kleine en Middelgrote Ondernemingen,  
K. PINXTEN

### BIJLAGE III

#### UNIFORME BEGINSLEN VOOR HET EVALUEREN EN ERKENNEN VAN BESTRIJDINGSMIDDELEN VOOR LANDBOUWKUNDIG GEBRUIK

##### INHOUD

##### A. INLEIDING

##### B. EVALUATIE

##### 1. Algemene beginselen

##### 2. Specifieke beginselen

##### 2.1. Werkzaamheid

##### 2.2. Afwezigheid van onaanvaardbare effecten op planten of plantaardige produkten

##### 2.3. Effect op te bestrijden gewervelde dieren

##### 2.4. Effect op de gezondheid van mens en dier

##### 2.4.1. Effect van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik zelf

##### 2.4.2. Effect van de residuen

##### 2.5. Milieu-effect

##### 2.5.1. Gedrag en verspreiding in het milieu

##### 2.5.2. Effect op soorten die geen doelsoort zijn

##### 2.6. Analysemethoden

##### 2.7. Fysische en chemische eigenschappen

##### C. BESLUITVORMING

##### 1. Algemene beginselen

##### 2. Specifieke beginselen

##### 2.1. Werkzaamheid

##### 2.2. Afwezigheid van onaanvaardbare effecten op planten of plantaardige produkten

##### 2.3. Effect op te bestrijden gewervelde dieren

##### 2.4. Effect op de gezondheid van mens en dier

##### 2.4.1. Effect van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik zelf

##### 2.4.2. Effect van de residuen

##### 2.5. Milieu-effect

##### 2.5.1. Gedrag en verspreiding in het milieu

##### 2.5.2. Effect op soorten die geen doelsoort zijn

##### 2.6. Analysemethoden

##### 2.7. Fysische en chemische eigenschappen

##### A. INLEIDING

1. De in deze bijlage nader uitgewerkte beginselen moeten ervoor zorgen dat bij de evaluatie van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik en bij het nemen van beslissingen betreffende het erkennen van deze middelen, voor zover het om chemische preparaten gaat, de in artikel 10.2°, onder b), c), d) en e) vastgestelde eisen op uniforme wijze worden toegepast om zodoende te komen tot een hoge mate van bescherming voor mens, dier en milieu.

2. Bij het onderzoek van aanvragen en het verlenen van erkenningen, moeten het Erkenningscomité, respectievelijk de Minister :

a) - zich ervan vergewissen dat het ingediende dossier uiterlijk op het tijdstip van de voltooiing van de aan de beslissing voorafgaande evaluatie voldoet aan de in bijlage VIII vastgestelde voorschriften, onverminderd in voorkomend geval, het bepaalde in artikel 17,

- zich ervan vergewissen dat de medegedeelde gegevens aanvaardbaar zijn qua kwantiteit, kwaliteit, samenhang en betrouwbaarheid en toereikend om het dossier op een deugdelijke wijze te kunnen evalueren,

- in voorkomend geval, de door de aanvrager aangevoerde redenen waarom hij bepaalde gegevens niet verstrekt, beoordelen;

b) rekening houden met de gegevens over de werkzame stof(fen) in het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik die krachtens bijlage VII zijn verstrekt met het oog op opnemings van de betrokken werkzame stof in bijlage I bij de Richtlijn en met de uitkomsten van de evaluatie van deze informatie, onverminderd in voorkomend geval, het bepaalde in artikel 13, §§ 2 en 3;

c) rekening houden met andere relevante technische en wetenschappelijke informatie waarover zij redelijkerwijs kunnen beschikken in verband met de werking van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik of de mogelijke schadelijke effecten van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik zelf of de componenten of residuen daarvan.

3. Wanneer in de specifieke beginselen voor de evaluatie wordt verwezen naar krachtens bijlage VII te verstrekken gegevens, moet hieronder worden verstaan : de onder punt 2, b), bedoelde gegevens.

4. Wanneer voldoende gegevens en informatie zijn verstrekt om de evaluatie voor een van de voorgestelde toepassingen te kunnen afronden, wordt de aanvraag onderzocht en wordt voor de voorgestelde toepassing een besluit genomen.

Rekening houdende met de aangevoerde argumenten en met later verstrekte toelichtingen, wijst de Minister de aanvragen af wanneer daarin de begeleidende gegevens ontbreken om de evaluatie tot een goed einde te brengen en om tot een deugdelijk besluit te kunnen komen voor ten minste één van de voorgestelde toepassingen.

5. In de loop van de evaluatie en de besluitvorming werkt het Erkenningscomité, respectievelijk de Minister met de aanvragers samen om eventuele problemen in verband met het dossier snel op te lossen dan wel reeds in het beginstadium vast te stellen welke bijkomende studies eventueel vereist zijn om het dossier zo goed mogelijk te kunnen evalueren, of om wijzigingen aan te brengen in de voorgestelde gebruiksaanwijzing dan wel de aard of de samenstelling van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik te wijzigen zodat volledig aan de eisen van deze bijlage of van dit besluit wordt voldaan.

De Minister moet normaliter uiterlijk zes maanden na de datum waarop hij over een in technisch opzicht compleet dossier beschikt, tot een gemotiveerd besluit komen. Een in technisch opzicht compleet dossier is een dossier dat voldoet aan de voorschriften van bijlage VIII.

6. Aan de in het kader van de evaluatie en de besluitvorming genomen beslissingen moeten, bij voorkeur internationaal erkende (bijvoorbeeld door de EPPO) wetenschappelijke principes en deskundige adviezen ten grondslag liggen.

## B. EVALUATIE

### 1. Algemene beginselen

1. Het Erkenningscomité evalueert de in deel A, punt 2, bedoelde informatie overeenkomstig de stand van wetenschap en techniek; het moet met name :

a) voor elke toepassing waarvoor een erkenning wordt aangevraagd, een onderzoek doen naar de werkzaamheid en de fytotoxiciteit, en

b) een onderzoek doen naar de gevaren van elk middel, evalueren hoe ernstig die zijn, en nagaan welke de vermoedelijke risico's zullen zijn voor mens, dier of milieu.

2. Overeenkomstig artikel 10, waarin onder meer is bepaald dat rekening moet worden gehouden met alle normale omstandigheden waaronder het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik kan worden gebruikt, en met de gevolgen van dat gebruik, ziet het Erkenningscomité erop toe dat bij de te verrichten evaluaties van de aanvragen rekening wordt gehouden met de omstandigheden waaronder het middel in de praktijk wordt gebruikt, inzonderheid met het doel van het gebruik, de dosering van het produkt, de wijze, de frequentie en het tijdstip van de toepassing, alsmede de aard en de samenstelling van het preparaat. Het Erkenningscomité houdt daar waar mogelijk ook rekening met de principes van de geïntegreerde bestrijding.

3. Bij de evaluatie van de ingediende aanvragen houdt het Erkenningscomité rekening met de agronomische, fytosanitaire en milieu-omstandigheden (inclusief het klimaat) in de gebieden waar het middel gebruikt zal worden.

4. Bij het interpreteren van de evaluatie-uitkomsten houdt het Erkenningscomité in voorkomend geval rekening met het feit dat de in het kader van de evaluatie verkregen informatie nog onzekerheden kan bevatten, zodat de kans dat schadelijke effecten over het hoofd worden gezien of onderschat worden zo klein mogelijk wordt gehouden. De besluitvorming zal worden doorgelicht met het oog op identificatie van kritische punten of kritische gegevens die, als geen volledige zekerheid bestaat, tot gevolg kunnen hebben dat de risico's verkeerd worden ingeschat.

De eerste evaluatie die wordt verricht moet steunen op de beste gegevens of schattingen die beschikbaar zijn en die de realistische omstandigheden waarin het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik zal worden gebruikt, weergeven.

Daarna volgt een "repeat"-evaluatie, waarbij mogelijke twijfel m.b.t. de kritische gegevens wordt ingebouwd en rekening wordt gehouden met een reeks gebruiksomstandigheden die zich vermoedelijk zullen voordoen, hetgeen een realistisch "worst case"-scenario moet opleveren, dit om na te gaan of de eerste evaluatie significant anders had kunnen uitvallen.

5. Wanneer de in deel B, punt 2, vastgestelde specifieke beginselen voorzien in het gebruik van rekenmodellen voor de evaluatie van een bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, moeten deze modellen :

- alle relevante processen zo goed mogelijk incalculeren uitgaande van realistische parameters en veronderstellingen,
- worden geanalyseerd zoals is aangegeven in deel B, punt 1.4,
- deugdelijk worden onderbouwd via metingen die worden uitgevoerd onder passende gebruiksomstandigheden,
- relevant zijn voor de omstandigheden in de gebieden waar het middel zal worden toegepast.

6. Wanneer in de specifieke beginselen gewag wordt gemaakt van metabolieten en afbraak- en reactieproducten, moeten alleen producten in aanmerking worden genomen die relevant zijn voor het beoogde criterium.

## 2. Specifieke beginselen

Voor de evaluatie van de gegevens en de informatie die ter staving van de aanvragen worden overgelegd, past het Erkenningscomité, onverminderd de algemene beginselen van deel C, punt 1, de volgende beginselen toe.

### 2.1. Werkzaamheid

2.1.1. Als de voorgestelde toepassing betrekking heeft op de bestrijding van of de bescherming tegen een organisme, evalueert het Erkenningscomité de mogelijke schadelijkheid van dit organisme onder de agronomische, fytosanitaire en milieu-omstandigheden (met inbegrip van het klimaat) in het gebied waarvoor de toepassing van het middel wordt voorgesteld.

2.1.2. Als de voorgestelde toepassing betrekking heeft op andere effecten dan de bestrijding van of de bescherming tegen een organisme, gaat het Erkenningscomité na of zich onder de agronomische, fytosanitaire en milieu-omstandigheden (met inbegrip van het klimaat) in het gebied waarvoor de toepassing van het middel wordt voorgesteld, aanzienlijke schade, verliezen of ongemakken kunnen voordoen als het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik er niet wordt gebruikt.

2.1.3. Het Erkenningscomité evalueert de gegevens over de werkzaamheid van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik overeenkomstig bijlage VIII, en houdt daarbij rekening met de gewenste bestrijdingsintensiteit of de gewenste omvang van het effect en met relevante profomstandigheden zoals :

- keuze van het gewas of de cultivar,
- agronomische en milieu-omstandigheden (met inbegrip van het klimaat),
- aanwezigheid en densiteit van het schadelijke organisme,
- ontwikkelingsfase van het gewas en het organisme,
- gebruikte hoeveelheid bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik,
- hoeveelheid toegevoegde hulpstof, indien op het etiket vereist,
- frequentie en tijdstip van de toepassing,
- te gebruiken apparaatuur.

2.1.4. Het Erkenningscomité evalueert de werking van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik onder een reeks agronomische, fytosanitaire en milieu-omstandigheden (met inbegrip van het klimaat) die zich in de praktijk vermoedelijk zullen voordoen in het gebied waarvoor de toepassing van het middel wordt voorgesteld, en met name :

- i) de intensiteit, de uniformiteit en de persistentie van de beoogde effecten naargelang van de dosering, in vergelijking met een of meer geschikte referentiemiddelen en een onbehandelde controle;
- ii) indien van toepassing, het effect op het rendement of de vermindering van verliezen bij opslag (kwantitatief en/of kwalitatief), in vergelijking met een of meer geschikte referentiemiddelen en een onbehandelde controle.

Als er geen geschikt referentiemiddel bestaat, evalueert het Erkenningscomité de werking van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik om te bepalen of het onder de agronomische, fytosanitaire en milieu-omstandigheden (met inbegrip van het klimaat) in het gebied waarvoor de toepassing van het middel wordt voorgesteld, een consistent en duidelijk aanwijsbaar voordeel oplevert.

2.1.5. Als in de etikettekst wordt voorgeschreven om het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik gemengd met andere bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik en/of met hulpstoffen te gebruiken, verricht het Erkenningscomité de in de punten 2.1.1 tot 2.1.4 bedoelde evaluaties voor de over dat mengsel verstrekte informatie.

Als in de etikettekst wordt aanbevolen om het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik gemengd met andere bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik en/of met hulpstoffen te gebruiken, evalueert het Erkenningscomité de deugdelijkheid van en de gebruiksvoorwaarden voor dat mengsel.

### 2.2. Afwezigheid van onaanvaardbare effecten op planten of plantaardige producten

2.2.1. Het Erkenningscomité evalueert de nadelige effecten op de behandelde planten of plantaardige producten nadat het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik op de voorgestelde wijze is gebruikt, en, indien van toepassing, maakt het een vergelijking met een of meer geschikte referentiemiddelen, indien deze bestaan, en/of een onbehandelde controle :

- a) Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :
  - i) de in bijlage VIII bedoelde gegevens over de werkzaamheid;
  - ii) andere relevante informatie over het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, zoals aard van het preparaat, dosering, toepassingsmethode, aantal en tijdstip van de toepassingen;
  - iii) alle relevante informatie over de werkzame stof zoals bedoeld in bijlage VII, met inbegrip van werkingswijze, dampspanning, vluchtigheid en oplosbaarheid in water.
- b) Deze evaluatie moet betrekking hebben op :
  - i) de aard, de frequentie, de intensiteit en de duur van de geconstateerde fytotoxische effecten, alsmede de agronomische, fytosanitaire en milieu-omstandigheden (met inbegrip van het klimaat) die hierop van invloed zijn;
  - ii) de verschillen tussen de belangrijkste cultivars inzake gevoeligheid voor fytotoxische effecten;
  - iii) het deel van de behandelde planten of de behandelde plantaardige producten waarvoor fytotoxische effecten zijn waargenomen;

iv) het nadelig effect op de kwantiteit en/of de kwaliteit van de opbrengst van de behandelde planten of de behandelde plantaardige produkten;

v) het nadelig effect op behandelde planten of plantaardige produkten die voor vermeerdering worden gebruikt, bijvoorbeeld inzake levensvatbaarheid, kiemkracht, scheutvorming, beworteling en vermogen om aan te slaan;

vi) het nadelig effect op naburige gewassen indien het om vluchtige produkten gaat.

2.2.2. Als uit de beschikbare gegevens blijkt dat de werkzame stof of belangrijke metabolieten en afbraak- en reactieprodukten ervan in significante mate in de bodem en/of in of op plantaardige stoffen aanwezig blijven nadat het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de voorgestelde bepalingen is gebruikt, evalueert het Erkenningscomité de nadelige effecten op volgende gewassen. Deze evaluatie wordt uitgevoerd zoals aangegeven in punt 2.2.1.

2.2.3. Als in de etikettekst wordt voorgeschreven om het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik gemengd met andere bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik of hulpstoffen te gebruiken, wordt de in punt 2.2.1 beschreven evaluatie voor de over dat mengsel verstrekte informatie verricht.

### 2.3. Effect op te bestrijden gewervelde dieren

Als de voorgestelde toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik gericht is op bestrijding van gewervelde dieren, evalueert het Erkenningscomité het mechanisme dat dit effect tot stand brengt en het waargenomen effect op het gedrag en de gezondheid van de dieren van de doelsoort; als het middel bestemd is om het dier van de doelsoort te doden, evalueert het Comité de tijd die daarvoor nodig is en de omstandigheden waaronder de dood intreedt.

Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :

i) alle relevante informatie zoals bedoeld in bijlage VII, en de resultaten van de evaluatie daarvan, met inbegrip van toxicologische onderzoeken en onderzoeken van het metabolisme;

ii) alle relevante informatie over het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik zoals bedoeld in bijlage VIII, met inbegrip van toxicologische onderzoeken en gegevens over de werkzaamheid.

### 2.4. Effect op de gezondheid van mens en dier

#### 2.4.1. Effect van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik zelf

2.4.1.1. Het Erkenningscomité evalueert het effect, op de personen die het middel toepassen, van de blootstelling aan de werkzame stof en/of toxicologisch belangrijke verbindingen in het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik dat zich, als de voorgestelde gebruiksaanwijzing wordt gevolgd, vooral wat betreft dosis, wijze van toepassing en klimatologische omstandigheden, naar verwachting zal voordoen. Hiertoe gebruikt het Erkenningscomité bij voorkeur op de realiteit gebaseerde gegevens over de blootstelling en, indien deze niet beschikbaar zijn, een adequaat en beproefd rekenmodel.

a) Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :

i) de toxicologische onderzoeken en onderzoeken van het metabolisme zoals bedoeld in bijlage VII, en de resultaten van de evaluatie daarvan, met inbegrip van een Acceptable Operator Exposure Level (AOEL, aanvaardbaar niveau van blootstelling van degenen die het middel toepassen). De AOEL is de maximale hoeveelheid werkzame stof waaraan de toediener kan worden blootgesteld zonder dat dit aanleiding geeft tot schadelijke effecten voor diens gezondheid. De AOEL wordt uitgedrukt in mg chemisch middel per kg lichaamsgewicht van de toediener. Voor het bepalen van de AOEL wordt uitgegaan van het waargenomen hoogste "no-effect-level" bij de proeven bij de meest gevoelige geschikte diersoort, of, indien adequate gegevens beschikbaar zijn, bij de mens;

ii) andere relevante informatie over de werkzame stoffen, zoals de fysische en chemische eigenschappen daarvan;

iii) de toxicologische onderzoeken zoals bedoeld in bijlage VIII, met inbegrip van onderzoeken inzake opnemings via de huid, indien van toepassing;

iv) andere relevante informatie zoals bedoeld in bijlage VIII, bijvoorbeeld :

- samenstelling van het preparaat;
- aard van het preparaat;
- grootte, bouw en soort verpakking;
- toepassingsgebied en aard van gewas of doelsoort;
- voorschriften voor de toepassing, ook voor het manipuleren van het middel, het mengen ervan en het vullen van de recipiënten;
- aanbevolen maatregelen om de blootstelling te verminderen;
- aanbevelingen inzake beschermende kleding;
- maximale dosering;
- op het etiket vermelde minimale hoeveelheid voor toepassing in sprayvorm;
- aantal en tijdstip van de toepassingen.

b) Deze evaluatie wordt verricht voor elk type van toepassingsmethode en -apparatuur dat voor het gebruik van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik wordt voorgesteld, en voor de verschillende typen en grootten van de te gebruiken recipiënten. Hierbij wordt rekening gehouden met het mengen, het vullen en het toepassen van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik en het reinigen en het routineonderhoud van de apparatuur.

2.4.1.2. Het Erkenningscomité ziet toe op de informatie over de aard en de kenmerken van de voorgestelde verpakking, vooral wat betreft de volgende aspecten :

- het soort verpakking;
- formaat en capaciteit;
- grootte van de opening;
- type sluiting;
- sterkte, lekdichtheid en bestandheid tegen normaal vervoer en normale behandeling;
- bestandheid tegen en geschiktheid voor de inhoud.



2.4.1.3. Het Erkenningscomité ziet toe op de aard en de kenmerken van de voorgestelde beschermende kleding en apparatuur, vooral wat betreft de volgende aspecten :

- of deze artikelen gemakkelijk aan te schaffen zijn en geschikt zijn voor het beoogde gebruik;
- of zij zonder ongemakken kunnen worden gedragen of gebruikt, rekening houdend met de fysieke belasting en de klimatologische omstandigheden.

2.4.1.4. Het Erkenningscomité evalueert de mogelijke blootstelling van andere mensen (omstanders of werkers die na de toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik worden blootgesteld) of dieren aan de werkzame stof en/of andere toxicologisch belangrijke verbindingen in het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik bij toepassing overeenkomstig de voorgestelde gebruiksaanwijzing.

Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :

i) de toxicologische en stofwisselingsonderzoeken inzake de werkzame stof, zoals bedoeld in bijlage VII, en de resultaten van de evaluatie daarvan, met inbegrip van het aanvaardbaar niveau van blootstelling van degenen die het middel toepassen;

ii) de toxicologische onderzoeken zoals bedoeld in bijlage VIII, met inbegrip van onderzoeken inzake opnemings van de huid, indien van toepassing;

iii) andere relevante informatie over het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik zoals bedoeld in bijlage VIII, bijvoorbeeld :

- terugkeertijden, noodzakelijke wachttijden of andere voorzorgsmaatregelen om mensen en dieren te beschermen;
- toepassingsmethode, met name voor bespuitingen;
- maximale dosering;
- maximale hoeveelheid voor toepassing door bespuiting;
- samenstelling van het preparaat;
- residuen die na behandeling op de planten en plantaardige producten achterblijven;
- andere activiteiten waarbij werkers worden blootgesteld.

#### 2.4.2. Residuen

2.4.2.1. Het Erkenningscomité evalueert de specifieke toxicologische gegevens bedoeld in bijlage VII, met name :

- de vastgestelde aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) ;
- de geconstateerde afbraak- en reactieproducten en metaboliëten in behandelde planten of plantaardige producten;
- het gedrag van de residuen van de werkzame stof en de metaboliëten ervan vanaf het tijdstip van toepassing tot de oogst of, bij toepassing na de oogst, tot de uitslag van opgeslagen plantaardige producten.

2.4.2.2. Vóór het Erkenningscomité de bij de gerapporteerde proeven of in producten van dierlijke oorsprong geconstateerde residugehalten evalueert, onderzoekt het de volgende informatie :

- gegevens inzake de voorgestelde goede landbouwtechnische praktijk, waaronder gegevens over de toepassing zoals bedoeld in bijlage VIII, en de voorgestelde wachttijden vóór de oogst voor de beoogde toepassingen of, bij toepassing na de oogst, de voorgestelde wachttijden voor het op de markt brengen of opslagperiodes;
- aard van het preparaat;
- analysemethoden en residubepaling.

2.4.2.3. Het Erkenningscomité evalueert de bij de gerapporteerde proeven geconstateerde residugehalten en houdt daarbij rekening met geschikte statistische modellen. Deze evaluatie wordt gemaakt voor elke voorgestelde toepassing en houdt rekening met de volgende gegevens :

- i) de voorgestelde gebruiksaanwijzing voor het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik;
- ii) de specifieke informatie over residuen in of op behandelde planten, plantaardige producten, levensmiddelen en diervoeders, zoals bedoeld in bijlage VIII en de verdeling van residuen in eetbare en niet-eetbare delen;
- iii) de specifieke informatie over residuen in of op behandelde planten, plantaardige producten, levensmiddelen en diervoeders, zoals bedoeld in bijlage VII en de resultaten van de evaluatie daarvan;
- iv) de realistische mogelijkheden van extrapolatie van de gegevens tussen teelten.

2.4.2.4. Het Erkenningscomité evalueert de residugehalten in producten van dierlijke oorsprong en houdt daarbij rekening met de in bijlage VIII, deel A, punt 8.4 bedoelde informatie, en met de residugehalten afkomstig van andere toepassingen.

2.4.2.5. Het Erkenningscomité evalueert de mogelijke blootstelling van de consumenten via de voeding of anderszins en gebruikt daartoe een geschikt rekenmodel. Bij deze evaluatie zal, in voorkomend geval, rekening worden gehouden met andere informatiebronnen, bijv. gegevens over andere toegelaten bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die dezelfde werkzame stof bevatten of dezelfde residuen doen ontstaan.

2.4.2.6. Het Erkenningscomité evalueert, in voorkomend geval, de mogelijke blootstelling van dieren en houdt daarbij rekening met de residugehalten in behandelde planten of plantaardige producten die voor vervoeding zijn bestemd.

#### 2.5. Milieu-effect

##### 2.5.1. Gedrag en verspreiding in het milieu

Bij de evaluatie van het gedrag en de verspreiding van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik in het milieu besteedt het Erkenningscomité aandacht aan alle compartimenten van het milieu, inclusief fauna en flora, en in het bijzonder aan de hierna genoemde compartimenten.

2.5.1.1. Het Erkenningscomité evalueert of en in hoeverre het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik in de bodem kan terechtkomen als het overeenkomstig de voorgestelde gebruiksaanwijzing wordt toegepast. Als deze mogelijkheid bestaat, evalueert het : de afbraaknelheid en de afbraakroute in de bodem, de beweeglijkheid van het

produkt in de bodem en de verandering van de totale concentratie (extraheerbaar en niet-extraheerbaar <sup>1)</sup> van de werkzame stof en van de metabolieten, afbraak- en reactieproducten die in het betrokken gebied in de bodem kunnen voorkomen bij toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik overeenkomstig de gebruiksaanwijzing.

Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :

i) specifieke, in bijlage VII bedoelde gegevens over verspreiding en gedrag in de bodem, en de resultaten van de betrokken evaluatie;

ii) andere relevante gegevens over de werkzame stof, zoals :

- moleculaire massa;
- oplosbaarheid in water;
- verdelingscoëfficiënt octanol/water;
- dampspanning;
- vervluchtigingspercentage;
- dissociatieconstante;
- snelheid van fotodegradatie en juiste aard van de afbraakproducten;
- hydrolysesnelheid naargelang van de pH en juiste aard van de afbraakproducten;

iii) alle relevante, in bijlage VIII bedoelde gegevens over het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, inclusief gegevens over de verspreiding en afbraak in de bodem;

iv) waar dit van toepassing is, gegevens over ander toegelaten gebruik, in het betrokken gebied, van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die dezelfde werkzame stof bevatten of dezelfde residuen geven.

2.5.1.2. Het Erkenningscomité evalueert of en in hoeverre het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik in voor de productie van drinkwater bestemd grondwater kan terechtkomen als het overeenkomstig de gebruiksaanwijzing wordt toegepast. Als deze mogelijkheid bestaat, moet het Comité met behulp van een geschikt en op communautair niveau beproefd rekenmodel, de concentratie evalueren van de werkzame stof en van de metabolieten, afbraak- en reactieproducten die in het grondwater op de betrokken plaats voorkomen bij toepassing overeenkomstig de gebruiksaanwijzing.

Bij ontstentenis van een op communautair niveau beproefd rekenmodel baseert het Erkenningscomité zijn evaluatie in het bijzonder op de resultaten van de onderzoeken naar beweeglijkheid en persistentie in de bodem als bedoeld in de bijlagen VII en VIII.

Bij deze evaluatie worden eveneens de volgende gegevens in aanmerking genomen :

i) specifieke, in bijlage VII bedoelde gegevens over het gedrag in de bodem en in het water, en de resultaten van de betrokken evaluatie;

ii) andere relevante gegevens over de werkzame stof, zoals :

- moleculaire massa;
- oplosbaarheid in water;
- verdelingscoëfficiënt octanol/water;
- dampspanning;
- vervluchtigingspercentage;
- hydrolysesnelheid naargelang van de pH en juiste aard van de afbraakproducten;
- dissociatieconstante;

iii) alle relevante, in bijlage VIII bedoelde gegevens over het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, inclusief gegevens over de verspreiding en afbraak in bodem en in water;

iv) waar dit van toepassing is, gegevens over ander toegelaten gebruik, in het betrokken gebied, van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die dezelfde werkzame stof bevatten of dezelfde residuen opleveren;

v) waar dit van toepassing is, gegevens over de afbraak, inzonderheid omzetting en adsorptie in het verzadigde gebied;

vi) waar dit van toepassing is, gegevens over de wijze waarop in het gebied waar de bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik zullen worden toegepast, drinkwater wordt gewonnen en behandeld;

vii) in voorkomend geval, de gegevens afkomstig van het toezicht op de aan- of afwezigheid van de werkzame stof in het grondwater als gevolg van vroeger gebruik van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die die werkzame stof bevatten, of dat dezelfde residuen oplevert.

2.5.1.3. Het Erkenningscomité evalueert of en in hoeverre het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik in het oppervlaktewater kan terechtkomen als het overeenkomstig de gebruiksaanwijzing wordt toegepast. Als deze mogelijkheid bestaat moet het Comité, met behulp van een geschikt en op communautair niveau beproefd rekenmodel, een evaluatie maken van de op korte en lange termijn verwachte concentratie van de werkzame stof en van de metabolieten, afbraak- en reactieproducten die in het oppervlaktewater op de betrokken plaats voorkomen bij toepassing overeenkomstig de gebruiksaanwijzing.

Bij ontstentenis van een op communautair niveau beproefd rekenmodel baseert het Erkenningscomité zijn evaluatie in het bijzonder op de resultaten van de onderzoeken naar beweeglijkheid en persistentie in de bodem alsmede op de gegevens over afspoeling en drift als bedoeld in de bijlagen VII en VIII.

Bij deze evaluatie moeten eveneens de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :

i) de specifieke, in bijlage VII bedoelde gegevens over de situatie en het gedrag in bodem, water en lucht, en de resultaten van de betrokken evaluatie;

Niet-extraheerbare residuen in planten en bodem worden gedefinieerd als chemische stoffen die afkomstig zijn van volgens goede landbouwkundige praktijk toegepaste bestrijdingsmiddelen en niet kunnen worden geëxtraheerd met methoden die de chemische aard van deze residuen niet significant veranderen. Deze niet-extraheerbare residuen worden geacht geen fragmenten te omvatten die via stofwisselingsprocessen worden omgezet in natuurlijke producten.

- ii) andere relevante gegevens over de werkzame stof, zoals :
  - moleculaire massa;
  - oplosbaarheid in water;
  - verdelingscoëfficiënt octanol/water;
  - dampspanning;
  - vervluchtigingspercentage;
  - hydrolysesnelheid naargelang van de pH en juiste aard van de afbraakproducten;
  - dissociatieconstante;
- iii) alle relevante, in bijlage VIII bedoelde gegevens over het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, inclusief gegevens over de verspreiding en afbraak in bodem en water;
- iv) wijze waarop het middel in het oppervlaktewater kan terechtkomen :
  - drift;
  - afspoeling;
  - "overspray";
  - lozing via de afwatering;
  - uitloging;
  - atmosferische neerslag;
- v) waar dit van toepassing is, gegevens over ander erkend gebruik, in het betrokken gebied, van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die dezelfde werkzame stof bevatten of dezelfde residuen opleveren;
- vi) waar dit van toepassing is, gegevens over de wijze waarop in het gebied waar de bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik zullen worden toegepast drinkwater wordt gewonnen en behandeld.

2.5.1.4. Het Erkenningscomité evalueert of en in hoeverre het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik in de lucht kan terechtkomen als het overeenkomstig de gebruiksaanwijzing wordt toegepast. Als deze mogelijkheid bestaat, moet het Comité, zo nodig, met behulp van een geschikt en beproefd rekenmodel, zo goed mogelijk de concentratie evalueren van de werkzame stof en van de metabolieten, afbraak- en reactieproducten die in de lucht kunnen voorkomen bij toepassing overeenkomstig de gebruiksaanwijzing.

Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :

- i) specifieke, in bijlage VII bedoelde gegevens over het gedrag in bodem en water, en de resultaten van de betrokken evaluatie;
- ii) andere relevante gegevens over de werkzame stof, zoals :
  - dampspanning;
  - oplosbaarheid in water;
  - hydrolysesnelheid naargelang van de pH en juiste aard van de afbraakproducten;
  - fotochemische afbraak in water en lucht en juiste aard van de afbraakproducten;
  - verdelingscoëfficiënt octanol/water;
- iii) alle relevante, in bijlage VIII bedoelde gegevens over het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, inclusief gegevens over de verspreiding en afbraak in de lucht.

2.5.1.5. Het Erkenningscomité gaat na of voor vernietiging of decontaminatie van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik en de verpakking daarvan een geschikte methode wordt gevolgd.

2.5.2. Effect op soorten die geen doelsoort zijn.

Bij de berekening van de blootstellingscoëfficiënt voor toxiciteit houdt het Erkenningscomité rekening met de toxiciteit voor het meest gevoelige relevante organisme dat bij de proeven gebruikt is.

2.5.2.1. Het Erkenningscomité evalueert of en in hoeverre het mogelijk is dat vogels en andere gewervelde landdieren aan het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik worden blootgesteld als dit overeenkomstig de voorgestelde gebruiksaanwijzing wordt toegepast. Als deze mogelijkheid bestaat, moet het Comité evalueren hoeveel risico het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik op korte en lange termijn voor deze dieren, onder meer voor hun voortplanting, kan hebben bij toepassing overeenkomstig de gebruiksaanwijzing.

a) Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :

- i) specifieke gegevens betreffende toxicologische onderzoeken op zoogdieren en de effecten op vogels en andere gewervelde landdieren die geen doelsoort zijn, inclusief effecten op de voortplanting, en andere relevante gegevens over de werkzame stof als bedoeld in bijlage VII, en de resultaten van de betrokken evaluatie;
- ii) alle relevante, in bijlage VIII bedoelde gegevens over het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, inclusief de gegevens over de effecten op vogels en andere gewervelde landdieren die geen doelsoort zijn;
- iii) waar dit van toepassing is, gegevens over ander toegelaten gebruik, in het betrokken gebied, van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die dezelfde werkzame stof bevatten of dezelfde residuen opleveren.

b) Deze evaluatie dient te omvatten :

- i) een evaluatie van het gedrag en de verspreiding, inclusief de persistentie en de bioconcentratie, van de werkzame stof en van de metabolieten, afbraak- en reactieproducten in de relevante componenten van het milieu bij toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik;
- ii) een raming van de blootstelling van de soorten die waarschijnlijk zullen worden blootgesteld tijdens het gebruik van het middel of in de periode waarin residuen aanwezig zijn, waarbij rekening wordt gehouden met alle relevante manieren waarop de dieren worden blootgesteld, zoals ingestie van het middel of van behandeld voedsel, het eten van gewervelde of ongewervelde prooidieren, contact bij "overspray" of met behandelde vegetatie;
- iii) de berekening van de blootstellingscoëfficiënt voor acute toxiciteit, korte-termijntoxiciteit en, waar nodig, lange-termijntoxiciteit. Deze coëfficiënten worden gedefinieerd als het quotiënt van respectievelijk LD<sub>50</sub>, LC<sub>50</sub> en NOEC voor een werkzame stof en de geschatte blootstelling in mg/kg lichaamsgewicht.

2.5.2.2. Het Erkenningscomité evalueert of het mogelijk is dat aquatische organismen aan het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik worden blootgesteld als dit overeenkomstig de voorgestelde gebruiksaanwijzing wordt toegepast. Als deze mogelijkheid bestaat, evalueert het Comité het risico dat aquatische organismen op korte en lange termijn kunnen lopen bij toepassing overeenkomstig de gebruiksaanwijzing.

a) Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :

i) de specifieke, in bijlage VII bedoelde gegevens inzake de effecten op aquatische organismen, en de resultaten van de betrokken evaluatie;

ii) andere relevante gegevens over de werkzame stof, zoals :

- oplosbaarheid in water;
- verdelingscoëfficiënt octanol/water;
- dampspanning;
- vervluchtigingspercentage;
- KOC;
- biodegradatie in het aquatische milieu, en in het bijzonder de onmiddellijke biologische afbreekbaarheid;
- snelheid van fotodegradatie en juiste aard van de afbraakproducten;
- hydrolysesnelheid naargelang van de pH en juiste aard van de afbraakproducten;

iii) relevante, in bijlage VIII bedoelde gegevens over het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, en met name de effecten ervan op aquatische organismen;

iv) waar dit van toepassing is, gegevens over het toegelaten gebruik, in het betrokken gebied, van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die dezelfde werkzame stof bevatten of dezelfde residuen opleveren.

b) Deze evaluatie dient te omvatten :

i) een evaluatie van het gedrag en de verspreiding van residuen van de werkzame stof en van de metabolieten, afbraak- en reactieproducten in water, sediment en in vissen;

ii) de berekening van de blootstellingscoëfficiënt voor acute toxiciteit voor vis en Daphnia. Deze coëfficiënt wordt gedefinieerd als het quotiënt van acute  $LC_{50}$ , respectievelijk  $EC_{50}$  en de verwachte korte-termijnconcentratie in het milieu;

iii) de berekening van de blootstellingscoëfficiënt voor remming van de groei van algen. Deze coëfficiënt wordt gedefinieerd als het quotiënt van  $EC_{50}$  en de verwachte korte-termijnconcentratie in het milieu;

iv) de berekening van de blootstellingscoëfficiënt voor lange-termijntoxiciteit voor vis en Daphnia. Deze coëfficiënt wordt gedefinieerd als het quotiënt van NOEC en de verwachte lange-termijnconcentratie in het milieu;

v) waar dit van toepassing is, een evaluatie van de bioconcentratie in vis en de mogelijke blootstelling daardoor van vispredatoren, waaronder de mens;

vi) als het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik rechtstreeks op oppervlaktewater moet worden toegepast, een evaluatie van de daardoor teweeggebrachte verandering van de kwaliteit van het oppervlaktewater ten aanzien van bijvoorbeeld de pH of het gehalte aan opgeloste zuurstof.

2.5.2.3. Het Erkenningscomité evalueert of en in hoeverre het mogelijk is dat honingbijen aan het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik worden blootgesteld als dit overeenkomstig de gebruiksaanwijzing wordt toegepast. Als deze mogelijkheid bestaat, moet het Comité het risico evalueren dat de bijen op korte en lange termijn kunnen lopen bij toepassing overeenkomstig de gebruiksaanwijzing.

a) Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :

i) specifieke, in bijlage VII bedoelde gegevens inzake de toxiciteit voor honingbijen en de resultaten van de betrokken evaluatie;

ii) andere relevante gegevens over de werkzame stof, zoals :

- oplosbaarheid in water;
- verdelingscoëfficiënt octanol/water;
- dampspanning;
- snelheid van fotodegradatie en juiste aard van de afbraakproducten;
- werkwijze (bij voorbeeld regulerend effect op de groei van insecten) ;

iii) alle relevante, in bijlage VIII bedoelde gegevens over het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, inclusief de toxiciteit ervan voor honingbijen;

iv) waar dit van toepassing is, gegevens over ander toegelaten gebruik, in het betrokken gebied, van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die dezelfde werkzame stof bevatten of dezelfde residuen opleveren.

b) Deze evaluatie dient te omvatten :

i) de berekening van de verhouding tussen de maximaal toe te passen dosis, in gram, van de werkzame stof per hectare en de contact- en orale  $LD_{50}$  in  $\mu g$  werkzame stof per honingbij (gevaarscoëfficiënten) en, waar nodig, een evaluatie van de persistentie van residuen op of, waar dit van toepassing is, in de behandelde planten;

ii) waar dit van toepassing is, een evaluatie van de effecten op de larven van de honingbij, het gedrag van de honingbij, de overlevingskans en de ontwikkeling van de kolonie bij toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik overeenkomstig de gebruiksaanwijzing.

2.5.2.4. Het Erkenningscomité evalueert of en in hoeverre het mogelijk is dat andere nuttige geleedpotigen dan honingbijen aan het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik worden blootgesteld als dit overeenkomstig de voorgestelde gebruiksaanwijzing wordt toegepast. Als deze mogelijkheid bestaat, moet het Comité evalueren welke letale en subletale effecten het bestrijdingsmiddel op deze organismen kan hebben en in hoeverre hun activiteit vermindert bij toepassing overeenkomstig de gebruiksaanwijzing.

Bij deze evaluatie dienen de volgende gegevens in aanmerking te worden genomen :

i) specifieke, in bijlage VII bedoelde gegevens inzake de toxiciteit voor honingbijen en andere nuttige geleedpotigen, en de resultaten van de betrokken evaluatie;

- ii) andere relevante gegevens over de werkzame stof, zoals :
  - oplosbaarheid in water;
  - verdelingscoëfficiënt octanol/water;
  - dampspanning;
  - snelheid van fotodegradatie en juiste aard van de afbraakprodukten;
  - werkingswijze (bij voorbeeld regulerend effect op de groei van insecten);
- iii) alle relevante, in bijlage VIII bedoelde gegevens over het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, zoals :
  - de effecten op andere nuttige geleedpotigen dan bijen;
  - de toxiciteit voor honingbijen;
  - de beschikbare gegevens opgeleverd door een biologische primaire screening;
  - maximaal toe te passen dosis;
  - maximum aantal toepassingen en toepassingstijdstip;
- iv) waar dit van toepassing is, gegevens over ander toegelaten gebruik, in het betrokken gebied, van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die dezelfde werkzame stof bevatten of dezelfde residuen opleveren.

2.5.2.5. Het Erkenningscomité beoordeelt of regenwormen en andere bodem-macro-organismen die geen doelsoort zijn aan het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik blootgesteld kunnen worden wanneer de voorgestelde gebruiksaanwijzing wordt toegepast; indien deze mogelijkheid bestaat, moet het Comité nagaan hoe groot het op korte en op lange termijn te verwachten risico bij deze organismen is na toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de voorgestelde gebruiksaanwijzing.

- a) Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :
  - i) de specifieke gegevens in verband met de toxiciteit van de werkzame stof voor regenwormen en andere bodem-macro-organismen zoals aangegeven in bijlage VII en de resultaten van de betreffende evaluatie;
  - ii) andere relevante gegevens over de werkzame stof, zoals :
    - oplosbaarheid in water;
    - verdelingscoëfficiënt octanol/water;
    - Kd voor de adsorptie;
    - dampspanning;
    - hydrolysesnelheid naargelang van de pH en de juiste aard van de afbraakprodukten;
    - snelheid van fotodegradatie en de juiste aard van de afbraakprodukten;
    - DT<sub>50</sub> en DT<sub>90</sub> voor de afbraak in de bodem;
  - iii) alle relevante gegevens over het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik zoals aangegeven in bijlage VIII, met inbegrip van de effecten op regenwormen en andere bodem-macro-organismen die geen doelsoort zijn;
  - iv) waar dit van toepassing is, gegevens over ander toegelaten gebruik, in het betrokken gebied, van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die dezelfde werkzame stof bevatten of dezelfde residuen opleveren.

- b) Deze evaluatie moet omvatten :
  - i) de letale en de subletale effecten;
  - ii) de te verwachten korte-termijnconcentratie en lange-termijnconcentratie in het milieu;
  - iii) een berekening van de blootstellingscoëfficiënt voor acute toxiciteit (gedefinieerd als het quotiënt van LC<sub>50</sub> en de te verwachten beginconcentratie in het milieu) en van de blootstellingscoëfficiënt voor lange-termijntoxiciteit (gedefinieerd als het quotiënt van de NOEC en de te verwachten lange-termijnconcentratie in het milieu) ;
  - iv) waar dit van toepassing is, de bioconcentratie en persistentie van residuen in regenwormen.

2.5.2.6. Indien de in deel B, punt 2.5.1.1 bedoelde evaluatie niet de mogelijkheid uitsluit dat het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik bij toepassing van de gebruiksaanwijzing in de bodem doordringt, moet het Erkenningscomité het effect daarvan op de microbiële activiteit evalueren, zoals het effect op de stikstof- en koolstof-mineralisatieprocessen in de bodem na toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de gebruiksaanwijzing.

- Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :
  - i) alle relevante gegevens over de werkzame stof, met inbegrip van de specifieke gegevens in verband met de effecten op bodem-micro-organismen die geen doelsoort zijn, zoals aangegeven in bijlage VII, en de resultaten van de betreffende evaluatie;
  - ii) alle relevante informatie over het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, zoals aangegeven in bijlage VIII, onder meer de effecten op bodem-micro-organismen die geen doelsoort zijn;
  - iii) waar dit van toepassing is, gegevens over ander toegelaten gebruik, in het betrokken gebied, van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die dezelfde werkzame stof bevatten of dezelfde residuen opleveren;
  - iv) de beschikbare informatie uit biologisch primair onderzoek.

## 2.6. Analysemethoden

Het Erkenningscomité evalueert de analysemethoden die met het oog op toezicht en controle na goedkeuring van het middel worden voorgesteld ter bepaling van :

### 2.6.1. wat de analyse van samenstelling betreft :

aard en hoeveelheid van de werkzame stof(fen) in het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik en, indien van toepassing, in toxicologisch, ecotoxicologisch of ecologisch opzicht significante onzuiverheden en hulpstoffen;

Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :

- i) de gegevens over de analysemethoden aangegeven in bijlage VII en de resultaten van de betreffende evaluatie;

ii) de gegevens over de analysemethoden aangegeven in bijlage VIII en met name :

- de specificiteit en de lineariteit van de voorgestelde methoden;
- de omvang van de interferenties;
- de precisie van de voorgestelde methoden (herhaalbaarheid in hetzelfde laboratorium en reproduceerbaarheid in ander laboratorium) ;

iii) de detectie- en de bepalingsgrens van de voorgestelde methoden voor wat betreft de onzuiverheden;

2.6.2. wat de analyse van residuen betreft :

de residuen van de werkzame stof, metabolieten, afbraak- of reactieproducten bij de erkende toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik voor zover zij uit toxicologisch, ecotoxicologisch of ecologisch oogpunt significant zijn.

Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :

i) de gegevens over de analysemethoden aangegeven in bijlage VII en de resultaten van de betreffende evaluatie;

ii) de gegevens over de analysemethoden aangegeven in bijlage VIII en met name :

- de specificiteit van de voorgestelde methoden;
- de precisie van de voorgestelde methoden (herhaalbaarheid in hetzelfde laboratorium en reproduceerbaarheid in ander laboratorium) ;

- de opbrengst van de voorgestelde methoden bij adequate concentraties;

iii) de detectiegrens van de voorgestelde methoden;

iv) de bepalingsgrens van de voorgestelde methoden.

## 2.7. Fysische en chemische eigenschappen

2.7.1. Het Erkenningscomité evalueert het werkelijk gehalte van de werkzame stof in het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik en de stabiliteit ervan tijdens de bewaring.

2.7.2. Het Erkenningscomité evalueert de fysische en de chemische eigenschappen van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, en met name :

- indien er een adequate FAO-specificatie bestaat, de fysische en chemische eigenschappen waarnaar in deze specificatie wordt verwezen;

- indien er geen adequate FAO-specificatie bestaat, alle relevante fysische en chemische eigenschappen voor de formulering zoals aangegeven in het "Manual on the development and use of FAO specifications for plant protection products".

Bij deze evaluatie moeten de volgende gegevens in aanmerking worden genomen :

i) de gegevens over de fysische en chemische eigenschappen van de werkzame stof zoals aangegeven in bijlage VII, en de resultaten van de betreffende evaluatie;

ii) de gegevens over de fysische en chemische eigenschappen van de werkzame stof zoals aangegeven in bijlage VIII.

2.7.3. Als in de voorgestelde etikettering wordt voorgeschreven of aanbevolen om het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik samen met andere bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik of hulpstoffen als tank-mix te gebruiken, moet het Erkenningscomité de fysische en chemische verenigbaarheid van de middelen in het mengsel evalueren.

## C. BESLUITVORMING

### 1. Algemene beginselen

1. De Minister legt zo nodig voorwaarden en beperkingen op bij het verlenen van erkenningen. De aard en de mate van stringentie van dergelijke maatregelen moeten zijn afgestemd op de aard en omvang van de voordelen en de risico's die te verwachten zijn.

2. De Minister zorgt ervoor dat bij besluiten tot verlening van erkenningen zo nodig rekening wordt gehouden met de agronomische, fytosanitaire en milieu-omstandigheden (met inbegrip van het klimaat) in het gebied waar het gebruik van het middel wordt overwogen. Op grond van dergelijke overwegingen kan hij ertoe genoopt worden, specifieke voorwaarden en beperkingen inzake de toepassing van het middel vast te stellen of zelfs bepaalde gebieden van het nationale grondgebied van de erkenning uit te sluiten.

3. De Minister zorgt ervoor dat, wat dosering en gebruiksfrequentie betreft, zo gering mogelijke hoeveelheden worden erkend om het gewenste effect te bereiken, zelfs wanneer hogere hoeveelheden niet zouden leiden tot onaanvaardbare risico's voor de gezondheid van mens en dier of voor het milieu. De erkende hoeveelheden moeten worden gedifferentieerd naargelang van de agronomische, fytosanitaire en milieu-omstandigheden (met inbegrip van het klimaat) in het gebied waarvoor de erkenning wordt verleend en op die omstandigheden worden afgestemd. De te gebruiken doses en de gebruiksfrequentie mogen evenwel geen ongewenste effecten veroorzaken, zoals het opbouwen van resistentie.

4. De Minister zorgt ervoor dat de besluiten worden genomen met inachtneming van de beginselen van de geïntegreerde bestrijding wanneer het produkt bestemd is om gebruikt te worden in de situatie waarin dergelijke beginselen worden toegepast.

5. Aangezien de evaluatie gebaseerd is op gegevens betreffende een beperkt aantal representatieve soorten, moet de Minister erop toezien dat de toepassing van bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik op lange termijn geen gevolgen heeft voor de rijkdom en de diversiteit van de andere soorten dan de doelsoorten.

6. Alvorens de Minister de erkenning verleent, ziet hij erop toe dat het etiket van het produkt :

- voldoet aan de eisen van hoofdstuk IV van dit besluit;
- de door de gebruiker te nemen voorzorgsmaatregelen vermeldt, ter uitvoering van de EG-voorschriften inzake de bescherming van de werknemers;

- in het bijzonder overeenkomstig de punten 1, 2, 3, 4 en 5, de gebruiksomstandigheden en -beperkingen van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik vermeldt.

In de erkenning worden de gegevens vermeld die voorkomen in artikel 44, 14°, 15° en 16°.

7. Alvorens de Minister de erkenning verleent, ziet hij erop toe dat :

- a) de voorgestelde verpakking voldoet aan de bepalingen van hoofdstuk IV van dit besluit;
- b) - de methoden voor vernietiging van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik,
  - de methoden voor het neutraliseren van de schadelijke werking van het middel bij accidentele verspreiding,
  - de methoden voor decontaminatie en vernietiging van de verpakkingen voldoen aan de desbetreffende voorschriften.

8. Een erkenning mag slechts worden verleend, wanneer aan alle in deel C, punt 2 bedoelde eisen is voldaan. Wanneer echter :

a) niet volledig aan een of meer in deel C, punten 2.1, 2.2, 2.3 of 2.7, bedoelde specifieke eisen voor het nemen van een besluit is voldaan, mag een erkenning alleen worden verleend als de voordelen van het gebruik van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik overeenkomstig de voorgestelde gebruiksaanwijzing zwaarder wegen dan de mogelijke nadelige effecten ervan. De eventuele beperkingen die aan het gebruik van het produkt zijn gesteld vanwege het niet voldoen aan bepaalde bovengenoemde eisen, moeten op het etiket vermeld worden en het niet voldoen aan de eisen van punt 2.7 mag het goede gebruik van het produkt niet in gevaar brengen. Deze voordelen kunnen zijn :

- bevordering van en verenigbaarheid met geïntegreerde bestrijdingsmaatregelen of organisch-biologische landbouwmethoden;
- het vergemakkelijken van strategieën om de opbouw van resistentie zoveel mogelijk te beperken;
- de beschikbaarheid van een grotere diversiteit van soorten werkzame stoffen of biochemische werkingsmechanismen voor de toepassing van strategieën om versnelde afbraak in de bodem te vermijden;
- vermindering van de risico's voor toedieners en consumenten;
- vermindering van de milieuverontreiniging en van het effect op niet-doelsoorten;

b) niet volledig aan de in deel C, punt 2.6, bedoelde criteria kan worden voldaan omdat de stand van de wetenschappelijke en technische kennis zulks niet toelaat, wordt een erkenning voor een beperkte duur verleend, indien de ter beoordeling voorgelegde methoden op afdoende wijze aan het doel blijken te beantwoorden. In dit geval wordt aan de aanvrager een termijn gegeven om de analysemethoden die in overeenstemming zijn met bovenbedoelde criteria te ontwikkelen en voor te leggen. De erkenning wordt bij afloop van deze termijn opnieuw bezien;

c) de reproduceerbaarheid van de voorgestelde analysemethoden als bedoeld in punt 2.6 slechts in twee laboratoria is getest, wordt een erkenning voor één jaar verleend, ten einde de aanvrager in staat te stellen de reproduceerbaarheid van deze methodes volgens erkende normen aan te tonen.

9. Indien een erkenning overeenkomstig de in deze bijlage bepaalde eisen is verleend, kan de Minister, uit hoofde van artikel 29 § 1,

a) waar mogelijk, bij voorkeur in nauwe samenwerking met de aanvrager, maatregelen aanwijzen om de werking van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik te verbeteren, en/of

b) waar mogelijk in nauwe samenwerking met de aanvrager, maatregelen aanwijzen om de risico's van blootstelling tijdens en na gebruik van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik verder te verminderen.

De Minister stelt de aanvragers in kennis van de onder a) en b) bedoelde maatregelen en vraagt hen de nodige aanvullende gegevens en inlichtingen te verstrekken om de werkzaamheid van het middel of mogelijke risico's in de gewijzigde gebruiksomstandigheden te preciseren.

## 2. Specifieke beginselen

De specifieke beginselen zijn van toepassing onverminderd de algemene beginselen van deel C, punt 1.

### 2.1. Werkzaamheid

2.1.1. Indien het voorgestelde gebruik aanbevelingen bevat in verband met de bestrijding van/of bescherming tegen organismen die op basis van de ervaring en de wetenschappelijke know-how niet schadelijk worden geacht onder de normale agronomische, fytosanitaire en milieu-omstandigheden (met inbegrip van het klimaat) in de gebieden waar het gebruik van het middel wordt voorgesteld, of wanneer de andere beoogde effecten onder deze omstandigheden niet van enig nut worden geacht, mag voor dat gebruik geen erkenning worden verleend.

2.1.2. Inzake intensiteit, uniformiteit en persistentie van bestrijding, bescherming of andere gewenste effecten moeten soortgelijke resultaten worden bereikt als bij toepassing van geschikte referentiemiddelen. Als er geen geschikt referentiemiddel bestaat, moet worden aangetoond dat het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik een onmiskenbaar voordeel biedt wat betreft intensiteit, uniformiteit en persistentie van bestrijding, bescherming of andere gewenste effecten onder de agronomische, fytosanitaire en milieu-omstandigheden (met inbegrip van het klimaat) in het gebied waarvoor de toepassing van het middel wordt voorgesteld.

2.1.3. Indien van toepassing, moeten inzake ontwikkeling van het rendement bij gebruik van het middel en inzake vermindering van de verliezen bij opslag, kwantitatief en/of kwalitatief vergelijkbare resultaten worden bereikt als bij het gebruik van geschikte referentiemiddelen. Wanneer geen geschikt referentiemiddel bestaat, moet worden aangetoond dat het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik inzake ontwikkeling van het rendement en vermindering van de verliezen bij opslag, kwantitatief en/of kwalitatief, een onmiskenbaar voordeel biedt onder de agronomische, fytosanitaire en milieu-omstandigheden (met inbegrip van het klimaat) in het gebied waarvoor de toepassing van het middel wordt voorgesteld.

2.1.4. Conclusies betreffende de werkzaamheid van het preparaat moeten gelden voor alle gebieden waarvoor de erkenning is aangevraagd, en moeten opgaan voor alle omstandigheden waarvoor het gebruik wordt voorgesteld, behalve wanneer op het voorgestelde etiket is aangegeven dat het preparaat bestemd is voor gebruik in welbepaalde omstandigheden (bijvoorbeeld minder ernstige plagen, bijzondere bodemtypen, bijzondere teeltomstandigheden).

2.1.5. Als in de etikettering wordt voorgeschreven om het preparaat samen met andere specifieke bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik of hulpstoffen als tankmix te gebruiken, moet het mengsel het beoogde effect tot stand brengen en aan de in de punten 2.1.1 tot en met 2.1.4 uiteengezette beginselen voldoen.

Als in de etikettering wordt aanbevolen om het preparaat samen met andere specifieke bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik of hulpstoffen als tankmix te gebruiken, aanvaardt de Minister de aanbeveling alleen als zij goed gefundeerd is.

## 2.2. Afwezigheid van onaanvaardbare effecten op planten of plantaardige producten

2.2.1. Het middel mag geen relevante fytotoxische effecten op behandelde planten of plantaardige producten hebben, tenzij op het etiket beperkingen ten aanzien van het gebruik zijn vermeld.

2.2.2. Bij toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik mag de oogst vanwege fytotoxische effecten niet kleiner zijn dan zonder het gebruik van dat middel het geval zou zijn, tenzij de kleinere oogst wordt gecompenseerd door andere voordelen zoals een verbetering van de kwaliteit van de behandelde planten of plantaardige producten.

2.2.3. Het middel mag geen onaanvaardbare nadelige effecten op de kwaliteit van de behandelde planten of plantaardige producten hebben, behalve wanneer de nadelige effecten betrekking hebben op de verwerking en in de voorgestelde etikettering is aangegeven dat het preparaat niet mag worden toegepast op voor verwerking bestemde gewassen.

2.2.4. Het middel mag geen onaanvaardbare nadelige uitwerking hebben op behandelde, voor vermeerdering of voortplanting bestemde planten of plantaardige producten, zoals bijvoorbeeld op de levensvatbaarheid, kiemkracht, scheutvorming, beworteling en vermogen om aan te slaan, tenzij op het voorgestelde etiket is aangegeven dat het preparaat niet op voor vermeerdering of voortplanting bestemde planten of plantaardige producten mag worden toegepast.

2.2.5. Het middel mag geen onaanvaardbare uitwerking hebben op volgende gewassen, tenzij op het etiket is aangegeven dat bepaalde gewassen die aangetast zouden kunnen worden niet onmiddellijk na het behandelde gewas geteeld mogen worden.

2.2.6. Het middel mag geen onaanvaardbare effecten hebben op naburige gewassen, tenzij op het etiket is aangegeven dat het preparaat niet mag worden toegepast wanneer bepaalde gevoelige gewassen in de onmiddellijke nabijheid voorkomen.

2.2.7. Wanneer op het etiket wordt voorgeschreven om het preparaat samen met andere bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik of hulpstoffen als tankmix te gebruiken, moet ten aanzien van het mengsel aan de in de punten 2.2.1 tot en met 2.2.6 uiteengezette beginselen worden voldaan.

2.2.8. De voorgestelde instructies voor het reinigen van de toedieningsapparatuur moeten zowel duidelijk als doeltreffend zijn, zodat deze gemakkelijk kunnen worden toegepast en de laatste sporen van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik die later nog schade zouden kunnen veroorzaken worden verwijderd.

## 2.3. Effect op te bestrijden gewervelde dieren

Voor een bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik ter bestrijding van gewervelde dieren wordt slechts een erkenning verleend indien :

- de dood samenvalt met het verlies van het bewustzijn, of
- de dood onmiddellijk intreedt, of
- er een geleidelijke vermindering is van de vitale functies, die niet gepaard gaat met tekenen van kennelijk lijden.

Bij afweermiddelen moet het beoogde effect worden bereikt zonder bij de dieren van de doelsoort onnodig lijden te veroorzaken.

## 2.4. Effect op de gezondheid van mens of dier

### 2.4.1. Effect van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik zelf

2.4.1.1. Er mag geen erkenning worden verleend indien de mate van blootstelling van de toediener bij het omgaan met en het toepassen van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik overeenkomstig de voorgestelde gebruiksaanwijzing (met name de dosering en de toepassingsmethode) het Acceptable Operator Exposure Level (AOEL) overschrijdt.

Bovendien is de erkenning afhankelijk van de naleving van de vastgestelde grenswaarde voor de werkzame stof en/of de toxicologisch relevante verbinding(en) van het produkt, overeenkomstig Richtlijn 80/1107/EEG van de Raad van 27 november 1980 betreffende de bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan chemische, fysische en biologische agentia op het werk en overeenkomstig Richtlijn 90/394/EEG van de Raad van 28 juni 1990 betreffende de bescherming van de werknemers tegen de risico's van blootstelling aan carcinogene agentia op het werk.

2.4.1.2. Indien de voorgestelde gebruiksaanwijzing beschermende kleding en apparatuur voorschrijft, mag alleen een erkenning worden verleend indien deze efficiënt zijn en voldoen aan de communautaire bepalingen ter zake, voor de gebruiker gemakkelijk te verkrijgen zijn en indien het mogelijk is ze in de gebruiksomstandigheden van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, met name rekening houdend met de klimatologische omstandigheden, te dragen of te gebruiken.

2.4.1.3. Voor bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die, wegens bijzondere eigenschappen en indien er niet op de juiste wijze mee wordt omgegaan, een groot risico zouden kunnen opleveren, moeten bijzondere beperkingen worden vastgesteld met name ten aanzien van de grootte van de verpakking, het type van de formulering, de distributie en de gebruiksaanwijzing. Bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die als zeer giftig worden aangemerkt, mogen bovendien niet worden erkend voor gebruik door niet-professionelen.

2.4.1.4. Op de veiligheid gerichte wachttijden en terugkeertijden of andere voorzorgsmaatregelen moeten zodanig zijn dat bij blootstelling van omstanders of toedieners na de toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, noch de AOEL-waarden die zijn vastgesteld voor de werkzame stof of de toxicologische relevante verbinding(en) in het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, noch de eventuele grenswaarden die voor deze verbindingen zijn vastgesteld volgens de bepalingen van de Europese Gemeenschap bedoeld in punt 2.4.1.1 worden overschreden.

2.4.1.5. Op de veiligheid gerichte wachttijden en terugkeertijden of andere voorzorgsmaatregelen moeten zodanig zijn dat de bestrijdingsmiddelen geen ongunstig effect op dieren kunnen hebben.

2.4.1.6. Op de veiligheid gerichte wachttijden en terugkeertijden of andere voorzorgsmaatregelen die garanderen dat de AOEL-waarden en de grenswaarden niet worden overschreden, moeten realistisch zijn; indien noodzakelijk moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden vastgesteld.



#### 2.4.2. Effect van residuen

2.4.2.1. De erkenningen moeten garanderen dat eventuele residuen afkomstig zijn van de minimale hoeveelheden bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die volgens goede landbouwkundige praktijken noodzakelijk zijn voor een adequate behandeling, op zodanige wijze toegepast (met inbegrip van de wachttijd, opslagperiode of veiligheidstermijn vóór de oogst) dat de residuen bij de oogst, het slachten of na opslag, aargelang van het geval, zo gering mogelijk zijn.

2.4.2.2. Indien er geen communautaire MRL <sup>1</sup> of geen (nationale of communautaire) voorlopige MRL bestaat, wordt, overeenkomstig artikel 10.6°, een voorlopige MRL vastgesteld; de conclusies met betrekking tot de vastgestelde niveaus moeten geldig zijn in alle omstandigheden die het residugehalte in het gewas kunnen beïnvloeden, zoals het toepassingstijdstip, de dosering, de frequentie en de wijze van toepassing.

2.4.2.3. Indien de nieuwe aanwijzingen omtrent het gebruik van een bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik niet overeenstemmen met de voorwaarden waaronder voordien een voorlopige (nationale of communautaire) MRL is vastgesteld, verleent de Minister geen erkenning voor het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik, tenzij de aanvrager kan bewijzen dat de betrokken MRL niet zal worden overschreden bij de aanbevolen toepassing van het middel of tenzij, overeenkomstig artikel 10.6° of door de Commissie overeenkomstig artikel 4, lid 1, onder f) van de Richtlijn een nieuwe voorlopige MRL wordt vastgesteld.

2.4.2.4. Wanneer een communautaire MRL bestaat, mag de Minister geen erkenning voor het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik verlenen, tenzij de aanvrager kan bewijzen dat de betrokken MRL niet zal worden overschreden bij de aanbevolen toepassing van het middel, of tenzij volgens de procedures van de desbetreffende communautaire regelgeving een nieuwe communautaire MRL is vastgesteld.

2.4.2.5. In de in de punten 2.4.2.2 en 2.4.2.3 hierboven bedoelde gevallen moet elke aanvraag voor een erkenning vergezeld gaan van een risico-evaluatie waarbij rekening wordt gehouden met de maximale blootstelling van de consumenten binnen het kader van de goede landbouwkundige praktijken.

Rekening houdend met alle geregistreerde gebruikstoepassingen mag de voorgestelde toepassing niet worden erkend indien de best mogelijke schatting van blootstelling van de consument de ADI overschrijdt.

2.4.2.6. Indien de aard van de residuen tijdens de verwerking wordt gewijzigd, kan een afzonderlijke risico-evaluatie, uitgevoerd onder de omstandigheden zoals hierboven onder punt 2.4.2.5 is beschreven, nodig zijn.

2.4.2.7. Indien de behandelde planten of plantaardige producten bestemd zijn om te worden vervoerd aan dieren, mogen de hierin voorkomende residuen geen nadelige effecten hebben op de gezondheid van de dieren.

#### 2.5. Milieu-effect

##### 2.5.1. Gedrag en verspreiding in het milieu

2.5.1.1. Er wordt geen erkenning verleend wanneer de werkzame stof en, indien deze toxicologisch, ecotoxicologisch of ecologisch significant zijn, de metaboliëten, afbraak- of reactieproducten van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik na toepassing volgens de voorgestelde gebruiksaanwijzing,

- bij veldproeven, in de grond aanwezig blijven gedurende meer dan een jaar (d.w.z.  $DT_{90} > 1$  jaar en  $DT_{50} > 3$  maanden) of

- bij laboratoriumproeven, gebonden residuen vormen in hoeveelheden groter dan 70 % van de begin dosis na 100 dagen, samen met een mineralisatiesnelheid lager dan 5 % binnen 100 dagen.

Dit is niet van toepassing indien op wetenschappelijk verantwoorde wijze wordt aangetoond dat er, onder relevante veldomstandigheden, in de grond geen accumulatie plaatsvindt tot dusdanige gehalten dat niet aanvaardbare residugehalten in volgende gewassen voorkomen en/of dat zich niet aanvaardbare fytotoxische effecten op de volgende gewassen voordoen en/of dat zich een niet aanvaardbare invloed voordoet op de niet-doelsoorten overeenkomstig de desbetreffende eisen zoals aangegeven in deel C, punten 2.5.1.2, 2.5.1.3, 2.5.1.4 en 2.5.2.

##### 2.5.1.2. a) Een erkenning wordt uitsluitend in de volgende gevallen verleend :

1) wanneer er geen afdoende en relevante bewakingsgegevens betreffende de voorgestelde gebruiksvoorwaarden van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik beschikbaar zijn en uit de evaluatie blijkt dat, na gebruik van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de gebruiksaanwijzing, de te verwachten concentratie van de werkzame stof of van de relevante metaboliëten, afbraak- of reactieproducten in voor de productie van drinkwater bestemd grondwater de kleinste van de hieronder vermelde concentraties niet overschrijdt :

i) de maximaal toelaatbare concentratie die is vastgesteld bij Richtlijn 80/778/EEG van de Raad van 15 juli 1980 betreffende de kwaliteit van voor menselijke consumptie bestemd water of

ii) de maximumconcentratie die de Commissie van de Europese Gemeenschappen bij opneming van de werkzame stof in bijlage I van de Richtlijn op basis van de passende, met name toxicologische, gegevens heeft vastgesteld of, indien geen dergelijke concentratie is vastgesteld, een in microgram per liter vastgesteld niveau, dat gelijk is aan een tiende van de numerieke waarde van de ADI (in microgrammen per kilogram levend gewicht) die is vastgesteld bij de opneming van de werkzame stof in bijlage I van de Richtlijn;

2) wanneer er wel afdoende en relevante bewakingsgegevens betreffende de voorgestelde gebruiksvoorwaarden van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik beschikbaar zijn en daaruit kan worden geconcludeerd dat, na gebruik van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de gebruiksaanwijzing, de concentratie

Een communautaire MRL (maximumwaarde voor residuen) is een MRL die is vastgesteld ingevolge Richtlijn 76/895/EEG van de Raad van 23 november 1976 betreffende de vaststelling van de maximale hoeveelheden residuen van bestrijdingsmiddelen in en op groenten en fruit, Richtlijn 86/362/EEG van de Raad van 24 juli 1986 tot vaststelling van maximumgehalten aan residuen van bestrijdingsmiddelen in en op granen, Richtlijn 86/363/EEG van de Raad van 24 juli 1986 tot vaststelling van maximumgehalten aan residuen van bestrijdingsmiddelen in en op levensmiddelen van dierlijke oorsprong, Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad van 26 juni 1990 houdende een communautaire procedure tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in levensmiddelen van dierlijke oorsprong, Richtlijn 90/642/EEG van de Raad van 27 november 1990 tot vaststelling van maximumgehalten aan residuen van bestrijdingsmiddelen in en op bepaalde producten van plantaardige oorsprong, met inbegrip van groenten en fruit, of Richtlijn 91/132/EEG van de Raad van 4 maart 1991 tot wijziging van Richtlijn 74/63/EEG inzake ongewenste stoffen en producten in diervoeding;

van de werkzame stof of van de relevante metaboliëten, afbraak- of reactieproducten in voor de productie van drinkwater bestemd grondwater, in de praktijk de in punt 1) bedoelde relevante maximumconcentratie niet of niet langer overschrijdt en naar alle waarschijnlijkheid ook niet zal overschrijden.

b) Los van het bepaalde onder a), kan, indien de onder a) punt 1) ii) genoemde concentratie hoger ligt dan de onder a) punt 1) i) genoemde concentratie, voor ten hoogste vijf jaar een voorwaardelijke erkenning worden verleend, zij het uitsluitend indien is voldaan aan de voorwaarden vervat in de onderstaande punten 1) en 2); deze voorwaardelijke erkenning is geen toelating in de zin van artikel 10, lid 1, van de Richtlijn.

1) wanneer er geen afdoende en relevante bewakingsgegevens betreffende de voorgestelde gebruiksvoorwaarden van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik beschikbaar zijn, gelden voor elke voorwaardelijke erkenning de volgende eisen:

i) uit de evaluatie moet blijken dat, na gebruik van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de gebruiksaanwijzing, de te verwachten concentratie van de werkzame stof of van de relevante metaboliëten, afbraak- of reactieproducten in voor de productie van drinkwater bestemd grondwater de in a), punt 1) i) bedoelde concentratie niet overschrijdt, en

ii) er moet worden gezorgd voor de invoering of de verlenging van een doeltreffend, op relevante bemonsterings- en analysemethoden gebaseerd bewakingsprogramma voor de zones waar besmettingsgevaar bestaat. Dit programma moet het mogelijk maken om te schatten of de in a) 1) i) bedoelde maximumconcentratie zal worden overschreden;

iii) in voorkomend geval moet het gebruik van het betrokken product worden onderworpen aan beperkingen of voorwaarden, die op het etiket vermeld moeten worden en waarbij rekening moet worden gehouden met de fytosanitaire, agronomische en milieu-omstandigheden, met inbegrip van het klimaat, in de regio waar het product moet worden gebruikt;

iv) zo nodig moet de voorwaardelijke erkenning worden gewijzigd of ingetrokken, overeenkomstig het bepaalde in de artikels 28 en 29 § 1, wanneer uit de resultaten van de bewaking mocht blijken dat, ondanks de beperkingen of voorwaarden, gesteld overeenkomstig b), punt 1) iii), na gebruik van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de gebruiksaanwijzing de concentratie van de werkzame stof of van de relevante metaboliëten, afbraak- of reactieproducten in voor de productie van drinkwater bestemd grondwater de in a), punt 1) i) bedoelde concentratie zal overschrijden.

2) Wanneer afdoende en relevante bewakingsgegevens betreffende de gebruiksvoorwaarden van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik beschikbaar zijn en daaruit kan worden geconcludeerd dat, na gebruik van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de gebruiksaanwijzing, de concentratie van de werkzame stof of van de relevante metaboliëten, afbraak- of reactieproducten in voor de productie van drinkwater bestemd grondwater in de praktijk de in a), punt 1) ii) bedoelde maximumconcentratie naar alle waarschijnlijkheid niet zal overschrijden, gelden voor elke verleende voorwaardelijke erkenning de volgende eisen:

i) voorafgaand onderzoek van de grootte van het risico dat de in a), punt 1) i) bedoelde maximumconcentratie wordt overschreden, en van de daarmee verband houdende factoren;

ii) er moet voor worden gezorgd dat een doeltreffend programma, bestaande uit de onder b), punt 1) i), iii) en iv) vermelde acties, wordt ingevoerd of verlengd, zodat de onder a), punt 1) i) vermelde concentratie in de praktijk niet wordt overschreden.

c) Indien na het verstrijken van de voorwaardelijke erkenning uit de resultaten van de bewaking blijkt dat, na gebruik van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de gebruiksaanwijzing, de concentratie van de werkzame stof of van de relevante metaboliëten, afbraak- of reactieproducten in voor de productie van drinkwater bestemd grondwater in de praktijk is gedaald tot een niveau dat de in a), punt 1) bedoelde maximumconcentratie benadert, en indien te verwachten valt dat andere wijzigingen in de voorgestelde gebruiksaanwijzing ervoor kunnen zorgen dat de verwachte concentratie nog lager zal komen te liggen dan bovengenoemde maximumconcentratie, kan voor een eenmalige periode van ten hoogste vijf jaar een nieuwe voorwaardelijke erkenning worden verleend waarin deze nieuwe wijzigingen zijn opgenomen.

d) De Minister kan, rekening houdende met de plaatselijke fytosanitaire, agronomische en milieuomstandigheden, met inbegrip van het klimaat, het gebruik van het product steeds onderwerpen aan passende voorwaarden of beperkingen, ten einde ervoor te zorgen dat de in a), punt 1) i) bedoelde maximumconcentratie in water bestemd voor menselijke consumptie, niet wordt overschreden, overeenkomstig Richtlijn 80/778/EEG.

2.5.1.3. Er wordt geen erkenning verleend als, na toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de gebruiksaanwijzing, in het oppervlaktewater een concentratie van de werkzame stof of van de metaboliëten, afbraak- of reactieproducten verwacht kan worden:

- die indien het oppervlaktewater in of uit het gebied waar het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik zal worden gebruikt, bestemd is voor onttrekking van drinkwater, de overeenkomstig Richtlijn 75/440/EEG van 16 juni 1975 betreffende de vereiste kwaliteit van het oppervlaktewater dat is bestemd voor productie van drinkwater in de Lid-Staten vastgestelde waarden overschrijdt, of

- die een onaanvaardbaar geacht effect heeft op niet-doelsoorten, met name dieren, overeenkomstig de desbetreffende eisen als vermeld in deel C, punt 2.5.2.

De voorgestelde gebruiksaanwijzing, met inbegrip van de voorschriften voor het schoonmaken van de toepassingsapparatuur, moet zodanig zijn dat het risico van accidentele verontreiniging van oppervlaktewater minimaal wordt gehouden.

2.5.1.4. Er wordt geen erkenning verleend wanneer de in de lucht aanwezige concentratie van de werkzame stof bij de voorgestelde gebruiksomstandigheden zo hoog is dat de AOEL of de grenswaarden voor toedieners, omstanders of arbeiders als aangegeven in deel C, punt 2.4.1, worden overschreden.

## 2.5.2. Effect op soorten die geen doelsoort zijn

2.5.2.1. Indien de mogelijkheid bestaat dat vogels en andere gewervelde landdieren die geen doelsoort zijn, worden blootgesteld, mag geen vergunning worden verleend indien

- de berekening van de blootstellingscoëfficiënt voor acute en korte-termijntoxiciteit voor vogels en andere gewervelde landdieren die geen doelsoort zijn, lager is dan 10 op basis van LD<sub>50</sub> of de blootstellingscoëfficiënt voor lange-termijntoxiciteit lager is dan 5, tenzij door een adequate risico-evaluatie duidelijk is aangetoond dat zich onder veldomstandigheden geen onaanvaardbare effecten voordoen na toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de voorgestelde gebruiksaanwijzing;

- de bioconcentratiefactor (BCF) betrokken op het vetweefsel) groter is dan 1, tenzij door een adequate risico-evaluatie duidelijk is aangetoond dat zich onder veldomstandigheden geen onaanvaardbare effecten - rechtstreekse of indirecte - voordoen na toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de voorgestelde gebruiksaanwijzing.

2.5.2.2. Indien de mogelijkheid bestaat dat waterorganismen zullen worden blootgesteld, wordt geen erkenning verleend indien :

- de blootstellingscoëfficiënt voor acute toxiciteit voor vis en Daphnia lager is dan 100 en voor chronische toxiciteit lager dan 10, of

- de blootstellingscoëfficiënt voor algengroeiremming lager is dan 10, of

- de maximale bioconcentratiefactor (BCF) groter is dan 1.000 voor bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik die werkzame stoffen bevatten welke gemakkelijk biologisch afbreekbaar zijn, of groter dan 100 voor die stoffen welke niet gemakkelijk biologisch afbreekbaar zijn,

tenzij door een adequate risico-evaluatie duidelijk is aangetoond dat er geen onaanvaardbare effecten zijn op de levensvatbaarheid van blootgestelde soorten, rechtstreekse en indirecte (predatoren), na toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de voorgestelde gebruiksaanwijzing.

2.5.2.3. Indien de mogelijkheid bestaat dat honingbijen zullen worden blootgesteld, wordt geen erkenning verleend indien het gevaarquotiënt voor orale en contactblootstelling van honingbijen groter is dan 50, tenzij door een adequate risico-evaluatie, duidelijk is aangetoond dat er, onder veldomstandigheden, na toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de voorgestelde gebruiksaanwijzing, geen onaanvaardbare effecten zijn op de larven en het gedrag van de honingbij, de overlevingskans van de kolonie en de ontwikkeling hiervan.

2.5.2.4. Indien de mogelijkheid bestaat dat nuttige geleedpotigen, andere dan honingbijen, zullen worden blootgesteld, wordt geen erkenning verleend voor gebruik, indien meer dan 30 % van de proeforganismen zijn aangetast bij letale of subletale laboratoriumproeven, uitgevoerd bij de maximale voorgestelde toedieningsdosering, tenzij door een adequate risico-evaluatie duidelijk is aangetoond dat er, onder veldomstandigheden, geen onaanvaardbare effecten zijn op deze organismen na toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de voorgestelde gebruiksaanwijzing. Wanneer aanspraak wordt gemaakt op selectiviteit van het middel en het middel wordt voorgesteld voor gebruik in het kader van geïntegreerde bestrijding van plagen, moeten de nodige gegevens ter staving worden voorgelegd.

2.5.2.5. Indien de mogelijkheid bestaat dat regenwormen zullen worden blootgesteld, wordt geen erkenning verleend indien de blootstellingscoëfficiënt voor acute toxiciteit voor regenwormen kleiner is dan 10 of de blootstellingscoëfficiënt voor lange-termijntoxiciteit lager is dan 5, tenzij door een adequate risico-evaluatie, duidelijk is aangetoond dat onder veldomstandigheden, na toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de voorgestelde gebruiksaanwijzing, regenwormen geen gevaar lopen.

2.5.2.6. Indien de mogelijkheid bestaat dat micro-bodemorganismen die geen doelsoort zijn zullen worden blootgesteld, wordt geen erkenning verleend indien de stikstof- of koolstofmineralisatieprocessen in laboratoriumproeven na 100 dagen voor meer dan 25 % worden aangetast, tenzij door een adequate risico-evaluatie duidelijk is aangetoond dat er, onder veldomstandigheden, geen onaanvaardbare effecten op de microbiële activiteit zijn na toepassing van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik volgens de voorgestelde gebruiksaanwijzing, rekening houdend met het voortplantingsvermogen van de micro-organismen.

## 2.6. Analysemethoden

De voorgestelde methoden moeten overeenstemmen met de stand van de techniek. Om de erkenning van de analysemethoden die voor de controle en het toezicht na de registratie worden voorgesteld, mogelijk te maken, moet aan de volgende criteria worden beantwoord :

## 2.6.1. Voor de analyse van de samenstelling :

de methode moet geschikt zijn om de werkzame stof(fen) en, zo nodig, de toxicologische of ecotoxicologische significante onzuiverheden en hulp- of vulstoffen te identificeren en het gehalte hiervan te bepalen.

## 2.6.2. Voor de analyse van residuen :

i) de methode moet het mogelijk maken residuen van toxicologische of ecotoxicologische of ecologische significantie te identificeren en het gehalte ervan te bepalen;

ii) de gemiddelde opbrengsten moeten tussen 70 % en 110 % liggen met een relatieve standaardafwijking van ten hoogste 20 %;

iii) voor residuen in levensmiddelen moet de herhaalbaarheid onder de volgende waarden liggen :

| Residuniveau<br>mg/kg | Vershil<br>mg/kg | Vershil<br>in % |
|-----------------------|------------------|-----------------|
| 0,01                  | 0,005            | 50              |
| 0,1                   | 0,025            | 25              |
| 1                     | 0,125            | 12,5            |
| > 1                   |                  | 12,5            |

Tussenliggende waarden worden vastgesteld door interpolatie via een log-log grafiek;

iv) voor residuen in levensmiddelen moet de reproduceerbaarheid onder de volgende waarden liggen :

| Residuniveau<br>mg/kg | Vershil<br>mg/kg | Vershil<br>in % |
|-----------------------|------------------|-----------------|
| 0,01                  | 0,01             | 100             |
| 0,1                   | 0,05             | 50              |
| 1                     | 0,25             | 25              |
| > 1                   |                  | 25              |

Tussenliggende waarden worden vastgesteld door interpolatie via een log-log grafiek;

v) bij analyse van residuen in behandelde planten, plantaardige produkten, levensmiddelen, diervoeders of produkten van dierlijke oorsprong, moet de gevoeligheid van de voorgestelde methoden, behalve als de vastgestelde of voorgestelde MRL dicht tegen de bepalingsgrens aanligt, voldoen aan de volgende criteria :

Bepalingsgrens in relatie tot de voorgestelde, voorlopige of communautaire MRL :

| mg/kg      | mg/kg      |
|------------|------------|
| > 0,5      | 0,1        |
| 0,5 - 0,05 | 0,1 - 0,02 |
| < 0,05     | MRL x 0,5  |

## 2.7. Fysische en chemische eigenschappen

2.7.1. Indien er een adequate FAO-specificatie bestaat, dan moet aan deze specificatie worden voldaan.

2.7.2. Indien er geen adequate FAO-specificatie bestaat, moeten de fysische en chemische eigenschappen voldoen aan het volgende :

### a) Chemische eigenschappen

Het verschil tussen het opgegeven en het werkelijke gehalte aan de werkzame stof van het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik mag tijdens de gehele houdbaarheidsperiode de volgende waarden niet overschrijden :

| Opgegeven gehalte<br>in g/kg of g/l bij 20 °C | Tolerantie  |
|---|---|
| ≤ 25  | ± 15 % homogene formulering<br>± 25 % niet-homogene formulering |
| > 25 tot 100                                  | ± 10 %  |
| > 100 tot 250                                 | ± 6 %   |
| > 250 tot 500                                 | ± 5 %   |
| > 500   | ± 25 g/kg of ± 25 g/l   |

### b) Fysische eigenschappen

Het bestrijdingsmiddel voor landbouwkundig gebruik moet voldoen aan de fysische criteria (met inbegrip van de stabiliteit bij het bewaren) die voor het desbetreffende formuleringstype zijn vastgesteld in de "Manual on the development and use of FAO specifications for plant protection products".

2.7.3. Indien in de voorgestelde etikettering wordt voorgeschreven of aanbevolen om het preparaat tegelijk met andere bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik als een tankmix te gebruiken en/of indien de voorgestelde etikettering aanwijzingen bevat betreffende de verenigbaarheid van het preparaat met andere bestrijdingsmiddelen voor landbouwkundig gebruik als een tankmix, moeten deze middelen fysisch en chemisch verenigbaar zijn in de tankmix.

Gezien om te worden gevoegd bij het ministerieel besluit van 12 februari 1996.

De Minister van Landbouw en de Kleine en Middelgrote Ondernemingen,

K. PINXTEN

## ANNEXE I

## 5. Etudes toxicologiques et de métabolisme

## Introduction

i) Les informations fournies jointes à celles concernant une ou plusieurs préparations contenant la substance active, doivent être suffisantes pour permettre une évaluation des risques pour l'homme, découlant de la manipulation et de l'utilisation de pesticides à usage agricole contenant la substance active, et du risque pour l'homme dû aux résidus contenus dans les aliments et dans l'eau. En outre, les informations doivent être suffisantes pour :

- permettre une décision quant à l'inclusion éventuelle de la substance active dans l'annexe I;
- fixer les conditions ou restrictions appropriées liées à toute inclusion dans l'annexe I;
- classer la substance active quant au danger;
- fixer une dose journalière acceptable pertinente (DJA) pour l'homme;
- fixer des niveaux acceptables d'exposition de l'opérateur (NAEO);
- fixer les symboles des dangers, les indications relatives aux dangers et les phrases types relatives à la nature des risques et aux conseils de prudence pour la protection de l'homme, des animaux et de l'environnement à faire figurer sur l'emballage (conteneurs);
- définir les mesures adéquates en soins d'urgence ainsi que les mesures appropriées concernant le diagnostic correct et les traitements thérapeutiques en cas d'empoisonnement chez l'homme; et
- permettre une évaluation concernant la nature et l'ampleur des risques pour l'homme, les animaux (espèces normalement nourries et élevées ou consommées par l'homme) et des risques pour d'autres espèces de vertébrés non ciblés.

ii) Il est nécessaire d'examiner et de relier tous les effets néfastes possibles découverts au cours des études toxicologiques de routine (y compris les effets sur les organes et certains systèmes déterminés, tels que l'immunotoxicité et la neurotoxicité) et d'entreprendre et de relier les études supplémentaires qui peuvent être nécessaires pour analyser le mécanisme probable en cause, de fixer des NOAEL (niveau sans effet néfaste observable), et d'estimer l'importance de ces effets. Toutes les données biologiques et informations disponibles pertinentes pour l'évaluation du profil toxicologique de la substance testée doivent être relatées.

iii) Compte tenu de l'influence que peuvent avoir les impuretés sur le comportement toxicologique, il est essentiel que pour toute étude proposée, soit fournie une description détaillée (spécification) du matériel utilisé, mentionné au point 1.11. Les essais doivent être effectués avec la substance active de ladite spécification, qui sera utilisée pour la fabrication des préparations à autoriser, sauf si une substance marquée radioactivement est exigée ou autorisée.

iv) Si des études sont effectuées avec une substance active produite dans le laboratoire ou dans un système de production d'usine pilote, les études doivent être répétées avec la substance active telle qu'elle est fabriquée, sauf s'il peut être prouvé que la substance d'essai utilisée est fondamentalement la même, aux fins d'essai et d'évaluation de la toxicité. En cas d'incertitude, des études appropriées permettant de faire la liaison doivent être présentées pour permettre d'arrêter une décision quant à l'éventuelle nécessité de répéter les études.

v) Dans le cas d'études dans lesquelles l'administration de substance active s'étend sur une période déterminée, un seul lot de substance active doit être utilisé de préférence, si la stabilité le permet.

vi) Pour toutes les études, la dose réelle employée, exprimée en mg par kilo de poids corporel, ainsi que dans d'autres unités appropriées, doit être relatée. Si la dose est intégrée dans l'alimentation, le composé à tester doit être distribué uniformément dans la ration.

vii) Si, par suite du métabolisme ou d'autres processus se produisant dans ou sur les végétaux traités, ou par suite de la transformation de produits traités, le résidu final (auquel les consommateurs ou des travailleurs visés à l'annexe VIII point 7.2.3. sont exposés) contient une substance qui n'est pas la substance active proprement dite et qui n'est pas identifiée comme un métabolite chez les mammifères, il est nécessaire d'effectuer des études de toxicité sur ces composants du résidu final sauf s'il peut être démontré que l'exposition du consommateur ou du travailleur à ces substances ne présente pas un risque important pour la santé. Des études de toxicocinétique et de métabolisme se rapportant aux métabolites et aux produits cataboliques ne doivent être effectuées que si la toxicité du métabolite ne peut pas être déduite des résultats disponibles se rapportant à la substance active.

viii) Le mode d'administration de la substance d'essai dépend des principaux types d'exposition. Si l'exposition est essentiellement une exposition à la phase gazeuse, il peut être préférable de réaliser des études par voie inhalatoire au lieu d'études par voie orale.

## 5.1. Etudes de l'absorption, de la distribution, de l'excrétion et du métabolisme chez les mammifères.

Il est possible que les seules données requises à cet effet soient des données très limitées, décrites ci-dessous, et portant sur une seule espèce animale (normalement le rat). Ces données peuvent fournir des informations utiles pour la conception et l'interprétation des essais de toxicité ultérieurs. Cependant, il convient de se rappeler que les informations relatives aux différences entre les espèces peuvent être déterminantes pour l'extrapolation à l'homme des données relatives à l'animal, et les informations sur la pénétration cutanée, l'absorption, la distribution, l'excrétion et le métabolisme devraient être utiles pour l'évaluation du risque pour l'opérateur. Il est impossible de préciser les exigences détaillées concernant les informations dans tous les domaines étant donné que les exigences précises dépendent des résultats obtenus pour chaque substance d'essai particulière.

**But des essais**

Les essais doivent fournir des données suffisantes pour permettre :

- une évaluation du taux et de l'importance de l'absorption,
- une évaluation de la distribution dans les tissus et du taux ainsi que de l'importance de l'excrétion de la substance à tester et des métabolites importants,
- l'identification des métabolites et du schéma métabolique.

Il convient aussi de rechercher l'effet de la dose sur ces paramètres et de déterminer si les résultats sont différents après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées.

Situations dans lesquelles les essais sont requis.

Une étude de toxicocinétique à dose unique sur des rats (voie d'administration orale) pour au moins deux concentrations ainsi qu'une étude toxicocinétique à doses répétées, à une seule concentration, sur des rats (voie d'administration orale) doivent être réalisées et relatées. Il peut être nécessaire, dans certains cas, de procéder à des études complémentaires sur une autre espèce (par exemple la chèvre ou le poulet).

**Ligne directrice pour l'essai**

Directive 87/302/CEE de la Commission, du 18 novembre 1987, portant neuvième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, partie B, Toxicocinétique.

**5.2. Toxicité aiguë**

Les études, données et informations à fournir et à évaluer doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets d'une exposition unique à la substance active et en particulier d'établir ou d'indiquer :

- la toxicité de la substance active;
- l'évolution au cours du temps et les caractéristiques des effets avec des détails exhaustifs sur les modifications comportementales et les éventuelles constatations macro-pathologiques à l'inspection post-mortem;
- si possible le mode d'action toxique; et
- le danger relatif lié à diverses voies d'exposition.

Si l'accent doit être mis sur l'estimation des degrés de toxicité en cause, les informations obtenues doivent aussi permettre de classer la substance active conformément à la directive du Conseil 67/548/CEE. Les informations obtenues grâce à un essai de toxicité aiguë revêtent une importance particulière pour l'évaluation des dangers potentiels en cas d'accident.

**5.2.1. Orale**

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

La toxicité orale aiguë de la substance active doit toujours être relatée.

Ligne directrice pour l'essai.

L'essai doit être effectué conformément à l'annexe à la directive 92/69/CEE de la Commission, du 31 juillet 1992, portant 17<sup>e</sup> adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, méthode B1 ou B1 bis.

**5.2.2. Dermale**

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

La toxicité dermale aiguë de la substance active doit toujours être relatée.

Ligne directrice pour l'essai

Les effets locaux et systémiques doivent être analysés. L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B3.

**5.2.3. Inhalatoire**

Situations dans lesquelles l'essai est requis

La toxicité par inhalation de la substance active doit être relatée si cette dernière :

- est un gaz ou un gaz liquéfié;
- doit être utilisée comme fumigant;
- doit être incorporée dans une préparation fumigène, un aérosol ou produisant de la vapeur;
- doit être utilisée à l'aide d'un équipement de nébulisation;
- a une pression de vapeur  $> 1 \times 10^{-2}$  Pa et doit être incorporée dans des préparations à utiliser dans des espaces clos tels que des magasins ou des serres;
- doit être incorporée dans des préparations poudreuses contenant une proportion significative de particules d'un diamètre  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1\%$  sur la base du poids); ou
- doit être incorporée dans des préparations à appliquer selon un procédé produisant une proportion significative de particules ou de gouttelettes d'un diamètre  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1\%$  sur la base du poids).

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B2.

**5.2.4. Irritation de la peau**

But de l'essai

L'essai doit permettre de mettre en évidence le pouvoir irritant pour la peau de la substance active, y compris la réversibilité éventuelle des effets observés.

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

Le pouvoir irritant pour la peau de la substance active doit être déterminé sauf si, comme il est indiqué dans la ligne directrice pour l'essai, il est probable que des effets graves sur la peau peuvent se produire ou que ces effets peuvent être exclus.

Ligne directrice pour l'essai

L'essai relatif à l'irritation aiguë de la peau doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B4.

#### 5.2.5. Irritation des yeux

But de l'essai

L'essai doit permettre de mettre en évidence le pouvoir irritant pour les yeux de la substance active, y compris la réversibilité potentielle des effets observés.

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

L'essai relatif à l'irritation pour les yeux doit être effectué sauf si, comme il est indiqué dans la ligne directrice pour l'essai, il est probable que des effets graves sur les yeux peuvent se produire.

Ligne directrice pour l'essai

L'irritation aiguë des yeux doit être déterminée conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B5.

#### 5.2.6. Sensibilisation de la peau

But de l'essai

L'essai doit fournir des données suffisantes pour permettre une évaluation de la capacité de la substance active de provoquer des réactions de sensibilisation de la peau.

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

L'essai doit être réalisé en toute circonstance sauf si la substance est un sensibilisant connu.

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être réalisé conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B6.

#### 5.3. Toxicité à court terme

Les études de toxicité à court terme doivent être conçues pour fournir des informations sur la quantité de substance active pouvant être tolérée sans provoquer d'effets toxiques dans les conditions de l'étude. De telles études fournissent des données utiles sur les risques encourus par des personnes manipulant et utilisant des préparations contenant la substance active. En particulier, les études à court terme donnent un aperçu déterminant des effets cumulés possibles de la substance active et des risques encourus par les travailleurs exposés de façon intensive. En outre, les études à court terme donnent des informations utiles pour la conception des études de toxicité chronique.

Les études, données et informations à fournir et à évaluer doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets découlant d'une exposition répétée à la substance active, et en outre d'établir ou d'indiquer notamment :

- la relation entre la dose et les effets néfastes;
- la toxicité de la substance active, y compris, si possible, le NOAEL;
- les organes cibles, si pertinent;
- l'évolution au cours du temps et les caractéristiques de l'empoisonnement avec des détails exhaustifs sur les modifications comportementales et les éventuelles constatations macro-pathologiques à l'inspection post-mortem;
- les effets toxiques particuliers et les changements pathologiques produits;
- le cas échéant, la persistance et la réversibilité de certains effets toxiques observés, à la suite d'une interruption d'administration;
- si possible, le mode d'action toxique; et
- le danger relatif lié à diverses voies d'exposition.

#### 5.3.1. Etude de 28 jours par voie orale

Situations dans lesquelles l'essai est requis

Bien qu'il ne soit pas obligatoire d'effectuer des études à court terme de 28 jours, celles-ci peuvent être utiles à titre d'essais d'orientation. S'ils sont effectués, il convient de les relater, étant donné que leurs résultats pourraient avoir une valeur particulière pour l'identification des réactions d'adaptation qui peuvent être masquées dans des études de toxicité chronique.

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B7.

#### 5.3.2. Etude de 90 jours par voie orale

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

La toxicité orale à court terme (90 jours) de la substance active pour le rat et le chien doit être relatée en toute circonstance. S'il s'avère que le chien est beaucoup plus sensible et si les données obtenues peuvent présenter un intérêt en vue de l'extrapolation des résultats obtenus à l'homme, une étude de toxicité de 12 mois sur les chiens doit être effectuée et relatée.

Lignes directrices pour l'essai

Directive 87/302/CEE, partie B, essai de toxicité orale sub-chronique.

#### 5.3.3. Autres voies

Situations dans lesquelles des essais sont requis.

Des études supplémentaires sur la toxicité par voie cutanée peuvent être utiles pour l'évaluation de l'exposition de l'opérateur.

Pour les substances volatiles (pression de vapeur >

10<sup>2</sup> Pascal), un jugement d'expert sera requis afin de décider si les études à court terme doivent être réalisées par voie orale ou inhalatoire.

## Lignes directrices pour l'essai

- étude de toxicité dermique de 28 jours : directive 92/69/CEE méthode B9
- étude de toxicité dermique de 90 jours : directive 87/302/CEE, partie B, étude de toxicité dermique subchronique
- étude de toxicité de 28 jours par inhalation : directive 92/69/CEE méthode B8
- étude de toxicité de 90 jours par inhalation : directive 87/302/CEE, partie B, étude de toxicité subchronique par inhalation

## 5.4. Essais de génotoxicité

## But de l'essai

Ces études présentent un intérêt pour :

- la prédiction du pouvoir génotoxique;
- l'identification précoce des cancérrogènes génotoxiques;
- l'explication du mécanisme d'action de certains cancérrogènes.

Pour éviter toute réponse qui serait le résultat d'artefacts du système d'essai, il faut éviter d'utiliser des doses excessivement toxiques dans les essais de mutagenèse *in vitro* ou *in vivo*. Cette procédure doit être considérée comme une orientation générale. Il importe d'adopter une attitude souple, les autres tests à réaliser devant être fonction de l'interprétation des résultats à chaque étape.

5.4.1. Etudes *in vitro*

Situations dans lesquelles les essais sont requis.

Des essais de mutagenèse *in vitro* (essai bactérien relatif à la mutation génique, essai de clastogénicité dans des cellules de mammifères et essai de mutation génique dans des cellules de mammifères) doivent toujours être réalisés.

Lignes directrices pour les essais

Des exemples d'essais acceptables sont notamment les suivants :

- Directive 92/69/CEE, méthode B14 - Essai de mutation reverse sur *Salmonella typhimurium*;
- Directive 92/69/CEE, méthode B10 - Essai de cytogénétique *in vitro* sur mammifère;
- Directive 87/302/CEE, partie B, cellules de mammifère *in vitro*, essai de mutation génique.

5.4.2. Etudes *in vivo* sur cellules somatiques

Situations dans lesquelles les essais sont requis.

Si tous les résultats des études *in vitro* sont négatifs, d'autres tests devront être réalisés en tenant compte d'autres informations pertinentes disponibles (y compris des données toxicocinétiques, toxicodynamiques, physico-chimiques et données sur des substances analogues). Ces études pourraient être une étude *in vivo* ou une étude *in vitro* avec un système métabolique différent de celui/ceux utilisé(s) auparavant.

Si l'essai cytogénétique *in vitro* est positif, il faut effectuer un essai *in vivo* sur des cellules somatiques (analyse de métaphases des cellules de la moelle osseuse de rongeur ou essai du micronoyau chez les rongeurs).

Si l'un ou l'autre des essais de mutation génique *in vitro* est positif, il faut effectuer un essai *in vivo* afin d'analyser la synthèse non programmée d'ADN ou un spot test chez la souris.

Lignes directrices pour les essais

Des exemples de lignes directrices acceptables pour les essais sont les suivants :

- Directive 92/69/CEE, méthode B12 - Test du micronoyau;
- Directive 87/302/CEE, partie B, spot test chez la souris;
- Directive 92/69/CEE, méthode B11 - Essai de cytogénétique *in vivo* sur la moelle osseuse de mammifère - Analyse chromosomique.

5.4.3. Etudes *in vivo* sur cellules germinales

Situations dans lesquelles les essais sont requis.

Si l'un quelconque des résultats des essais effectués *in vivo* sur cellules somatiques est positif, la réalisation d'un essai *in vivo* permettant de déterminer les effets sur les cellules germinales peut être justifiée. La nécessité d'effectuer ces essais doit être examinée au cas par cas compte tenu des informations concernant la toxicocinétique, l'utilisation et l'exposition probable. Des essais appropriés devront permettre d'examiner l'interaction avec l'ADN (tels que l'essai de létalité dominante), de déterminer la possibilité de développer des effets héréditaires et si possible de les estimer quantitativement. Il est reconnu qu'étant donné leur complexité, l'utilisation d'études quantitatives supposerait une justification solidement fondée.

## 5.5. Toxicité à long terme et cancérogénèse

Buts de l'essai

Les études à long terme effectuées et relatées, prises en compte avec d'autres données et informations importantes concernant la substance active, doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets, résultant d'expositions répétées à la substance active et être suffisantes notamment pour :

- identifier les effets néfastes résultant de l'exposition à la substance active;
- identifier les organes cibles, si pertinent;
- établir la relation dose-réponse;
- identifier les changements dans les signes et les manifestations de toxicité observés; et
- fixer le NOAEL.

De même, les études de cancérogénèse considérées avec d'autres données et informations pertinentes sur la substance active doivent être suffisantes pour permettre d'évaluer les dangers pour l'homme ayant subi des expositions répétées à la substance active, et en particulier doivent être suffisantes :

- pour identifier les effets cancérogènes résultant de l'exposition à la substance active;
- déterminer les types et la spécificité organique des tumeurs induites;
- établir la relation dose-réponse; et
- pour les cancérrogènes non génotoxiques, identifier la dose maximale sans effet néfaste (dose seuil).



Situations dans lesquelles l'essai est requis.

La toxicité à long terme et la cancérogénèse de toute substance active doivent être déterminées. Si, dans des situations exceptionnelles, il est déclaré que de tels essais ne sont pas nécessaires, ces déclarations doivent être pleinement justifiées, par exemple, lorsque des données toxicocinétiques prouvent que l'absorption de la substance active ne se fait pas dans le tractus digestif, par la peau ou le système respiratoire.

Conditions d'essai

Une étude de toxicité à long terme et une étude de cancérogénicité par voie orale (deux ans) relative à la substance active doivent être effectuées sur le rat; ces études peuvent être combinées.

Une étude de cancérogénicité de la substance active doit aussi être effectuée sur la souris.

Si un mécanisme de cancérogénicité non génotoxique est supposé, un dossier bien argumenté, étayé de données expérimentales pertinentes, y compris celles nécessaires pour expliquer les mécanismes éventuellement en cause, doit être fourni.

Si les points de référence types pour les réactions au traitement sont des données provenant de contrôles simultanés, des données de contrôles historiques peuvent être utiles dans l'interprétation de certaines études de cancérogénicité. Si elles sont présentées, les données de contrôles historiques devraient concerner la même espèce et la même souche d'animaux maintenus dans des conditions similaires, et provenir d'études faites à la même époque. Les informations sur les données de contrôles historiques fournies doivent comprendre :

- l'identification de l'espèce et de la souche, le nom du fournisseur et l'identification de la colonie spécifique si le fournisseur est implanté dans plusieurs sites géographiques;
- le nom du laboratoire et les dates auxquelles l'étude a été réalisée;
- la description des conditions générales dans lesquelles les animaux ont été maintenus, y compris le type ou la marque de la ration alimentaire et, si possible, les quantités consommées;
- l'âge approximatif, exprimé en jours, des animaux témoins au début de l'étude et à la date de sacrifice des animaux ou de leur mort;
- la description du schéma de mortalité du groupe témoin constaté pendant ou à la fin de l'étude et d'autres observations pertinentes (par exemple, maladies, infections);
- le nom du laboratoire et des experts scientifiques chargés de la réalisation de l'étude et de la collecte et de l'interprétation des données pathologiques relatives à l'étude; et
- une déclaration relative à la nature des tumeurs qui peuvent avoir été combinées pour produire une quelconque des données d'incidence.

Les doses expérimentées, y compris la dose la plus élevée, doivent être sélectionnées sur la base des résultats d'essais à court terme et, si elles sont disponibles, à la date de programmation des études considérées sur base des données de métabolisme et de toxicocinétique. La dose la plus élevée appliquée dans l'étude de la cancérogénicité devrait produire des signes de toxicité minimale, telle qu'une légère atténuation du gain de poids corporel (moins de 10 %), sans provoquer de nécrose tissulaire ou de saturation métabolique ni d'altération substantielle de la durée de vie normale due à des effets autres que des tumeurs. Si l'étude de toxicité à long terme est effectuée séparément, la dose la plus élevée devrait produire des signes évidents de toxicité sans provoquer une létalité excessive. Des doses plus élevées, produisant une toxicité excessive, ne sont pas considérées comme pertinentes pour les évaluations à effectuer.

Dans la collecte des données et la compilation des rapports, l'incidence des tumeurs bénignes et celle des tumeurs malignes ne doivent pas être combinées, sauf s'il existe une preuve évidente que les tumeurs bénignes se transforment en tumeurs malignes avec le temps. De même, des tumeurs dissemblables, non associées, bénignes ou malignes, apparaissant dans le même organe, ne doivent pas être combinées pour l'établissement des rapports. Pour prévenir toute confusion, une terminologie telle que celle mise au point par l'Américain Society of Toxicologic Pathologists<sup>1</sup> ou le Hannover Tumour Registry (RENI) devrait être utilisée dans la nomenclature et l'établissement des rapports concernant les tumeurs. Le système utilisé doit être identifié.

Il est d'une importance capitale que le matériel biologique retenu pour l'examen histopathologique comprenne du matériel sélectionné pour donner d'autres informations sur les lésions constatées au cours de l'examen macropathologique. Si elles conviennent pour élucider le mécanisme d'action et si elles sont disponibles, des techniques histologiques spécifiques (coloration), des techniques histochimiques et des examens au microscope électronique doivent être effectués et relatés.

Ligne directrice pour le test

Les études doivent être effectuées conformément à la directive 87/302/CEE partie B, étude de la toxicité chronique, étude de la cancérogénèse ou étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénèse.

5.6. Test de reproduction

Les effets néfastes pour la reproduction sont de deux types :

- troubles de la fertilité mâle ou femelle; et
- effets sur le développement normal de la descendance (toxicité du développement).

Les effets possibles sur les aspects physiologiques de la reproduction tant chez les mâles que chez les femelles, ainsi que les effets éventuels sur le développement prénatal et post-natal doivent être recherchés et relatés. Si, dans des situations exceptionnelles, ces essais sont déclarés superflus, cette affirmation doit être entièrement justifiée.

Si les points de référence types pour les réponses au traitement sont des données provenant de contrôles simultanés, des données de contrôles historiques peuvent être utiles dans l'interprétation de certaines études de reproduction particulières. Si elles sont présentées, les données de contrôles historiques devraient concerner la même espèce et la même souche d'animaux, maintenus dans des conditions similaires et devraient provenir d'études faites à la même époque. Les informations concernant les données de contrôles historiques doivent comporter :

- l'identification de l'espèce et de la souche, le nom du fournisseur et l'identification de la colonie spécifique si le fournisseur est implanté dans plusieurs sites géographiques;
- le nom du laboratoire et les dates auxquelles l'étude a été réalisée;

- la description des conditions générales dans lesquelles les animaux ont été maintenus, y compris le type ou la marque de la ration alimentaire et, si possible, les quantités consommées;
- l'âge approximatif, exprimé en jours, des animaux témoins au début de l'étude et à la date de sacrifice des animaux ou de leur mort;
- la description du schéma de mortalité du groupe témoin constaté pendant ou à la fin de l'étude et d'autres observations pertinentes (par exemple, maladies, infections); et
- le nom du laboratoire et des experts scientifiques chargés de la réalisation de l'étude et de la collecte et de l'interprétation des données toxicologiques relatives à l'étude.

#### 5.6.1. Etudes sur plusieurs générations

##### But de l'essai

Les études relatives, considérées avec d'autres données et informations importantes sur la substance active, doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets pour la reproduction découlant d'une exposition répétée à la substance active et doivent notamment être suffisantes pour :

- identifier les effets directs et indirects sur la reproduction d'une exposition à la substance active;
- identifier le taux d'accroissement des effets toxiques globaux (constatés lors des essais de toxicité chronique et à court terme);
- fixer la relation dose-réponse;
- identifier les changements dans les signes et manifestations de toxicité observés; et
- fixer le NOAEL.

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

Une étude de reproduction sur deux générations chez les rats doit toujours être relatée.

##### Ligne directrice pour l'essai

Les essais doivent être effectués conformément à la directive 87/302/CEE, partie B, test de reproduction sur deux générations. En outre le poids des organes de reproduction doit être relaté.

##### Etudes supplémentaires

Pour obtenir une meilleure interprétation des effets sur la reproduction et dans la mesure où cette information n'est pas encore disponible, il pourrait être utile de procéder à des études supplémentaires afin de relater les informations sur les points suivants :

- études séparées pour les mâles et les femelles;
- étude en trois étapes ("segment");
- test de létalité dominante pour la fertilité mâle;
- accouplements croisés de mâles traités avec des femelles non traitées et vice-versa;
- effets sur la spermatogénèse;
- effets sur l'ovogenèse;
- motilité, mobilité et morphologie des spermatozoïdes; et
- étude de l'activité hormonale.

#### 5.6.2. Etudes de développement

##### But des essais

Les études relatives considérées en même temps que d'autres données et informations pertinentes sur la substance active doivent être suffisantes pour permettre d'évaluer les effets sur le développement de l'embryon et du fœtus, à la suite d'expositions répétées à la substance active et doivent notamment être suffisantes pour :

- identifier les effets directs et indirects sur le développement de l'embryon et du fœtus à la suite d'une exposition à la substance active;
- identifier toute toxicité chez la mère;
- établir la relation entre les réponses observées et la dose tant chez la femelle que dans sa descendance;
- identifier les changements de signes et de manifestations de toxicité observés; et
- fixer le NOAEL.

Par ailleurs, les essais donneront des informations supplémentaires sur toute aggravation des effets toxiques globaux chez les animaux gravides.

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

Les essais doivent toujours être effectués.

##### Conditions d'essai

La toxicité pour le développement doit être déterminée chez le rat et chez le lapin après une exposition par voie orale. Noter séparément les malformations et les altérations. Un glossaire terminologique et les principes de diagnostic doivent être donnés dans le rapport pour toutes les malformations et altérations.

##### Ligne directrice pour les essais

Les essais doivent être effectués conformément à la directive 87/302/CEE partie B, étude de tératogénicité.

#### 5.7. Etudes de neurotoxicité retardée

##### But de l'essai

L'essai doit fournir des données suffisantes pour examiner si la substance active pourrait provoquer une neurotoxicité différée après exposition aiguë.

Situations dans lesquelles les essais sont requis.

Ces études doivent être effectuées pour les substances de structure analogue ou apparentée à la structure de celles susceptibles d'induire une neurotoxicité retardée comme les organophosphorés.

##### Ligne directrice pour les essais

Les essais doivent être effectués conformément à la ligne directrice 418 de l'OCDE.

#### 5.8. Autres études toxicologiques

##### 5.8.1. Etudes de toxicité des métabolites visés au point 5 (vii)

Les études complémentaires concernant des substances autres que la substance active ne sont pas requises de façon routinière.

Les décisions relatives à la nécessité d'effectuer des études complémentaires doivent être prises cas par cas.

##### 5.8.2. Etudes complémentaires sur la substance active

Dans certains cas il peut être nécessaire d'effectuer des études complémentaires pour clarifier certains effets observés. Ces études pourraient comprendre :

- des études sur l'absorption, la distribution, l'excrétion et le métabolisme;
- des études sur le potentiel neurotoxique;
- des études sur le potentiel immunotoxicologique;
- des études par d'autres voies d'administration.

Les décisions relatives à la nécessité d'effectuer des études complémentaires doivent être prises cas par cas, compte tenu des résultats des études toxicologiques et de métabolisme existants et des types d'exposition les plus importants.

Les études requises peuvent être conçues sur une base individuelle, compte tenu des paramètres spécifiques à examiner et des objectifs à atteindre.

#### 5.9. Données médicales

Si elles sont disponibles, et sans préjudice des dispositions de l'article 5 de la directive 80/1107/CEE du Conseil, du 27 novembre 1980, concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à des agents chimiques, physiques et biologiques pendant le travail, les données et informations pratiques importantes pour la reconnaissance des symptômes d'empoisonnement et sur l'efficacité des premiers soins et mesures thérapeutiques doivent être présentées. Des références plus spécifiques concernant l'étude sur animaux de la pharmacologie relative aux antidotes ou à la sécurité doivent être fournies. S'il y a lieu, l'efficacité d'antidotes potentiels à l'empoisonnement doit être étudiée et relatée.

Les données et informations importantes pour les effets de l'exposition de l'homme, si elles sont disponibles et ont la qualité nécessaire, ont une valeur particulière parce que confirmant le bien-fondé des extrapolations faites et des conclusions relatives aux organes cibles, aux relations doses-réponses et à la réversibilité des effets toxiques. De telles données peuvent être obtenues après une exposition accidentelle ou professionnelle.

##### 5.9.1. Surveillance médicale du personnel de l'usine de production

Des rapports relatifs aux programmes de surveillance de la santé du personnel, étayés d'informations détaillées sur la conception du programme, l'exposition à la substance active et l'exposition à d'autres produits chimiques, doivent être présentés. De tels rapports doivent, si possible, comprendre des données pertinentes du point de vue mécanisme d'action de la substance active. Ces rapports doivent éventuellement comporter si elles sont disponibles des données relatives aux personnes exposées dans les usines de production ou après application de la substance active (par exemple dans des essais d'efficacité).

Les informations disponibles sur la sensibilisation, y compris la réponse allergique des travailleurs et autres personnes exposées à la substance active doivent être fournies et comporter, le cas échéant, des informations relatives à toute incidence d'hypersensibilité. Les informations fournies doivent comporter des détails sur la fréquence, le niveau et la durée de l'exposition, les symptômes observés et autres informations cliniques pertinentes.

##### 5.9.2. Observation directe, par exemple cas cliniques et cas d'empoisonnement

Les rapports disponibles provenant de sources bibliographiques publiques, concernant des cas cliniques et des cas d'empoisonnement doivent, s'ils sont empruntés à des revues autorisées ou à des rapports officiels, être présentés avec les rapports de toutes les études de suivi entreprises. Ces rapports doivent comporter des descriptions exhaustives de la nature, du degré et de la durée de l'exposition ainsi que les symptômes cliniques observés, les dispositions relatives aux premiers soins et mesures thérapeutiques appliqués ainsi que les données mesurées et les observations faites. Un résumé ou des informations succinctes sont sans intérêt.

Si elle est étayée de précisions suffisantes, une telle documentation peut présenter une valeur particulière pour confirmer la validité des extrapolations à l'homme à partir de données relatives à l'animal et pour identifier des effets néfastes imprévus particuliers à l'homme.

##### 5.9.3. Observations sur l'exposition de la population en général et, le cas échéant, études épidémiologiques

Lorsqu'elles existent et qu'elles sont étayées par des données sur les degrés et la durée d'exposition, et réalisées conformément à des normes<sup>1</sup> reconnues, des études épidémiologiques présentent un intérêt particulier et doivent être soumises.

##### 5.9.4. Diagnostic de l'empoisonnement (détermination de la substance active, de métabolites), signes spécifiques d'empoisonnement, tests cliniques.

Une description détaillée des signes et symptômes cliniques d'empoisonnement, y compris les signes et symptômes précoces ainsi que les détails complets des tests cliniques utiles pour des fins diagnostiques doivent, le cas échéant, être fournis et comporter des informations détaillées sur l'évolution au cours du temps concernant l'ingestion, l'exposition cutanée ou l'inhalation de diverses quantités de la substance active.

##### 5.9.5. Traitement proposé : premiers soins, antidotes, traitement médical

Les premiers soins à appliquer en cas d'empoisonnement (réel ou supposé) et en cas de contamination des yeux doivent être prévus.

Les traitements thérapeutiques à appliquer en cas d'empoisonnement ou de contamination des yeux, y compris, éventuellement, l'utilisation d'antidote, doivent faire l'objet d'une description détaillée. Les informations fondées sur l'expérience pratique, éventuellement disponible, et, dans d'autres cas, sur des considérations théoriques, telles que l'efficacité de traitements thérapeutiques de remplacement, doivent être fournies le cas échéant. Les contre-indications liées à certains traitements, particulièrement ceux touchant les «problèmes médicaux généraux» et les conditions doivent être décrites.

<sup>1</sup> Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research, developed by the Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, as part of the Epidemiology Resource and Information Center (ERIC) Pilot Project, 1991.

## 5.9.6. Effets prévisibles d'un empoisonnement

S'ils sont connus, les effets prévisibles d'un empoisonnement et la durée de ceux-ci doivent être décrits et comprendre l'impact :

- du type, du niveau et de la durée de l'exposition ou de l'ingestion; et
- les laps de temps variables entre l'exposition ou l'ingestion et le commencement du traitement.

## 5.10. Résumé de la toxicologie chez les mammifères et évaluation globale

Un résumé de toutes les données et informations fournies en application des points 5.1 à 5.10, doit être présenté et doit comporter une évaluation détaillée et critique des dites données sur la base de critères et de lignes directrices pertinentes concernant l'évaluation et la prise de décision, compte tenu particulièrement des risques potentiels ou effectifs pour l'homme et les animaux ainsi que de l'ampleur, de la qualité et de la fiabilité de la base de données.

Le cas échéant, compte tenu du profil analytique des lots de la substance active (point 1.11) et de toutes études complémentaires effectuées (point 5 (iv)), la pertinence des données proposées pour l'évaluation du profil toxicologique de la substance fabriquée, doit être étayée.

A partir d'une évaluation de la base de données ainsi que des critères et lignes directrices pertinents pour la prise de décision, des justifications doivent être données pour les NOAEL proposés pour chaque étude pertinente.

Sur la base de ces données des propositions fondées scientifiquement, relatives à la fixation d'une DJA, d'un NAOE (de NAOE) concernant la substance active, doivent être présentés.

Vu pour être annexé à l'arrêté ministériel du 12 février 1996.

Le Ministre de l'Agriculture et des Petites et Moyennes Entreprises,  
K. PINXTEN

## ANNEXE II

## 7. Etudes de toxicité

Pour une bonne évaluation de la toxicité des préparations, des informations suffisantes sur la toxicité aiguë, l'irritation et la sensibilisation causées par la substance active doivent être disponibles. Si possible, des informations supplémentaires sur le mode d'action toxique, le profil toxicologique et tout autre aspect toxicologique connu de la substance active doivent être présentés.

Compte tenu de l'influence que les impuretés et d'autres composants peuvent exercer sur le comportement toxicologique, il est essentiel que pour toute étude proposée, une description détaillée (spécification) du matériel utilisé soit fournie. Des tests doivent être effectués avec le pesticide à usage agricole à agréer.

## 7.1. Toxicité aiguë

Les études, données et informations à fournir et à évaluer doivent être suffisantes pour permettre de déceler les effets d'une exposition unique au pesticide à usage agricole, et en particulier pour déterminer ou indiquer :

- la toxicité du pesticide à usage agricole;
- la toxicité du pesticide à usage agricole par rapport à la substance active;
- l'évolution au cours du temps et les caractéristiques de l'effet avec des détails complets sur les modifications comportementales et les résultats macropathologiques éventuels d'un examen post-mortem;
- si possible, le mécanisme d'action toxique; et
- le danger relatif lié aux diverses voies d'exposition.

Si l'accent doit être placé sur l'estimation des niveaux de toxicité considérés, les informations obtenues doivent aussi permettre de classer le pesticide à usage agricole selon l'article 2 § 2. Les informations obtenues grâce aux essais de toxicité aiguë ont une valeur particulière pour l'évaluation des dangers que risquent de présenter des cas accidentels.

## 7.1.1. Orale

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

Un essai de toxicité aiguë par voie orale doit toujours être effectué sauf si le demandeur peut justifier, de manière satisfaisante, que les dispositions de l'annexe XII, point 2 peuvent être invoquées.

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B1 ou B1 bis.

## 7.1.2. Dermale

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

Un essai de toxicité aiguë par voie dermale doit toujours être effectué sauf si le demandeur peut justifier, de manière satisfaisante, que les dispositions de l'annexe XII, point 2 peuvent être invoquées.

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B3.

## 7.1.3. Inhalatoire

But de l'essai

L'essai doit déterminer la toxicité par inhalation pour les rats d'un pesticide à usage agricole ou de la fumée qu'il dégage.

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

L'essai doit être effectué lorsque le pesticide à usage agricole :

- est un gaz ou un gaz liquéfié;
- est une préparation fumigène ou un fumigant;
- est utilisé à l'aide d'un équipement de nébulisation;
- est une préparation produisant de la vapeur;
- est un aérosol;

- est une poudre contenant une proportion significative de particules d'un diamètre  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1\%$  sur la base du poids); ou

- est appliqué par aéronef dans le cas où l'exposition par inhalation est pertinente;

- lorsque le pesticide à usage agricole contient une substance active dont la pression de vapeur  $> 1 \times 10^{-2}$  Pa et doit être utilisé dans des espaces clos tels que des magasins ou des serres;

- doit être appliqué selon un procédé produisant une proportion significative de particules ou gouttelettes d'un diamètre  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1\%$  sur la base du poids).

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B2.

#### 7.1.4. Irritation de la peau

But de l'essai

L'essai doit permettre de mettre en évidence le pouvoir irritant pour la peau du pesticide à usage agricole, y compris la réversibilité potentielle des effets observés.

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

Le pouvoir d'irritation pour la peau du pesticide à usage agricole doit être déterminé sauf si, comme il est indiqué dans la ligne directrice pour l'essai, il est probable que des effets graves sur la peau peuvent se produire ou que ces effets peuvent être exclus.

Ligne directrice pour l'essai

L'essai doit être effectué conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B4.

#### 7.1.5. Irritation des yeux

But de l'essai

L'essai doit permettre de mettre en évidence le pouvoir irritant pour les yeux du pesticide à usage agricole, y compris la réversibilité potentielle des effets observés.

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

Les essais d'irritation des yeux doivent être effectués sauf s'il est probable, conformément à la ligne directrice pour l'essai, que les essais peuvent être gravement nocifs pour les yeux.

Ligne directrice pour l'essai

L'irritation des yeux doit être déterminée conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B5.

#### 7.1.6. Sensibilisation de la peau

But de l'essai

L'essai fournira des informations suffisantes pour évaluer le pouvoir du pesticide à usage agricole de provoquer des réactions de sensibilisation de la peau.

Situations dans lesquelles les essais sont requis.

Les essais doivent toujours être effectués sauf si la (les) substance(s) active(s) ou les co-formulants sont reconnus pour avoir un pouvoir de sensibilisation.

Ligne directrice pour les tests

Les tests doivent être effectués conformément à la directive 92/69/CEE, méthode B6.

#### 7.1.7. Etudes complémentaires pour des combinaisons de pesticides à usage agricole

But de l'essai

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'effectuer les études visées aux points 7.1.1 à 7.1.6 pour une combinaison de pesticides à usage agricole, lorsque l'étiquette du produit comporte des indications d'utilisation du pesticide à usage agricole avec d'autres pesticides à usage agricole et/ou avec des adjuvants mélangés dans le réservoir de l'appareil de pulvérisation. Les décisions relatives à la nécessité d'études complémentaires doivent être prises au cas par cas compte tenu des résultats des études de toxicité aiguë relatives aux différents pesticides à usage agricole, de la possibilité d'exposition à la combinaison de produits en cause et des informations disponibles ou de l'expérience pratique concernant les produits en cause ou des produits similaires.

### 7.2. Données relatives à l'exposition

#### 7.2.1. Exposition de l'opérateur

Les risques des pesticides à usage agricole pour les utilisateurs dépendent des propriétés physiques, chimiques et toxicologiques du pesticide à usage agricole ainsi que du type de produit (non dilué/dilué) et de la voie, du degré et de la durée d'exposition. Des informations et données suffisantes doivent être produites et relatées pour permettre une évaluation de l'intensité d'exposition à la (les) substance(s) active(s) et/ou aux composés toxicologiquement importants du pesticide à usage agricole susceptible de se produire dans les conditions d'utilisation proposées. Elles doivent aussi fournir une base de sélection des mesures de protection appropriées, y compris l'équipement de protection personnel à utiliser par les opérateurs et à indiquer sur l'étiquette.

##### 7.2.1.1. Estimation de l'exposition de l'opérateur

But de l'estimation

Une estimation doit être faite grâce à l'utilisation, s'il existe, d'un modèle de calcul approprié, devant permettre une évaluation de l'exposition à laquelle l'opérateur sera probablement soumis dans les conditions d'utilisation proposées.

Situations dans lesquelles l'estimation est requise.

Une estimation de l'exposition de l'opérateur doit toujours être effectuée.

#### Conditions d'estimation

Une estimation doit être faite pour toute méthode d'application et tout type d'équipement d'application proposés pour le pesticide à usage agricole compte tenu des exigences résultant de l'application des dispositions prévues par le présent arrêté en matière de classement et d'étiquetage pour la manipulation du produit éventuellement dilué ainsi que des différents types et tailles de récipients à utiliser, des opérations de mélange et de chargement, de l'application du pesticide à usage agricole, des conditions climatiques et du nettoyage et de l'entretien habituel de l'équipement d'application.

Tout d'abord, une estimation doit être faite dans l'hypothèse où l'opérateur n'utilise aucun équipement de protection individuel.

Le cas échéant, une seconde estimation doit être faite dans l'hypothèse où l'opérateur utilise un équipement de protection efficace et disponible sur le marché. Si les mesures de protection sont spécifiées sur l'étiquette, l'estimation en tiendra compte.

#### 7.2.1.2. Mesure de l'exposition de l'opérateur

##### But de l'essai

L'essai doit fournir des données suffisantes pour permettre une évaluation de l'exposition que l'opérateur est susceptible de subir dans les conditions d'utilisation proposées.

##### Situations dans lesquelles l'essai est requis.

Les données effectives d'exposition concernant la (les) principale(s) voie(s) d'exposition doivent être relatées si l'évaluation du risque indique qu'une valeur-limite concernant la santé est dépassée. Cela est, par exemple, le cas si les résultats de l'estimation relative à l'exposition de l'opérateur fournis au point 7.2.1.1 indiquent que :

- le(s) niveau(x) acceptable(s) d'exposition de l'opérateur (NAEO) fixé(s) en cas d'inscription de la (des) substance(s) active(s) à l'annexe I de la Directive peut(peuvent) être dépassé(s);

et/ou

- les valeurs limites fixées pour la substance active et/ou le (les) composé(s) toxicologiquement important(s) des pesticides à usage agricole conformément à la directive du Conseil 80/1107/CEE concernant la protection des travailleurs contre des risques liés à une exposition à des agents chimiques, physiques et biologiques pendant le travail, et conformément à la directive 90/394/CEE du Conseil, du 28 juin 1990, concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à des agents cancérogènes au travail peuvent être dépassées.

Les données réelles d'exposition doivent aussi être relatées lorsqu'aucun modèle de calcul approprié ni aucune donnée appropriée ne sont disponibles pour effectuer l'estimation prévue au point 7.2.1.1.

Dans les cas où l'exposition cutanée est la voie d'exposition principale, un essai d'absorption par la peau ou une étude de toxicité dermale subaiguë, s'ils ne sont pas déjà disponibles, peuvent être des essais de remplacement utiles pour fournir les données nécessaires pour affiner l'estimation prévue au point 7.2.1.1.

##### Conditions d'essai

L'essai doit être effectué dans des conditions d'exposition réalistes tenant compte des conditions d'utilisation proposées.

#### 7.2.2. Exposition des personnes présentes

Les personnes présentes peuvent être exposées pendant l'application des pesticides à usage agricole. Des informations et données suffisantes doivent être relatées pour fournir une base de sélection des conditions d'utilisation appropriées, y compris l'interdiction des personnes présentes sur le lieu du traitement et les distances à respecter.

##### But de l'estimation

Une estimation doit être faite à l'aide d'un modèle de calcul approprié, s'il existe, pour permettre une évaluation de l'exposition probable des personnes présentes dans les conditions d'utilisation proposées.

##### Situations dans lesquelles l'estimation est requise.

Une estimation de l'exposition des personnes présentes doit toujours être effectuée.

##### Conditions d'estimation

Une estimation de l'exposition des personnes présentes doit être faite pour chaque méthode d'application. L'estimation doit être faite dans l'hypothèse où les personnes présentes ne portent aucun équipement de protection individuelle.

Des mesures d'exposition de la personne présente peuvent être exigées lorsque les estimations font état d'une situation préoccupante.

#### 7.2.3. Exposition des travailleurs

Les travailleurs peuvent être exposés à la suite de l'application de pesticides à usage agricole, en pénétrant sur des terres ou dans des locaux traités ou en manipulant des végétaux ou produits végétaux traités sur lesquels persistent des résidus. Des informations et des données suffisantes doivent être relatées pour fournir une base de sélection des dispositions de protection appropriées, y compris les périodes d'attente et d'exclusion des lieux.

##### 7.2.3.1. Estimation de l'exposition des travailleurs

##### But de l'estimation

Une estimation doit être faite sur la base d'un modèle de calcul approprié, si ce modèle existe, afin de permettre une évaluation de l'exposition des travailleurs susceptible de se produire dans les conditions d'utilisation proposées.

##### Situations dans lesquelles l'estimation est requise.

Une estimation de l'exposition des travailleurs doit toujours être effectuée.

#### Conditions d'estimation

Une estimation d'exposition des travailleurs doit être faite pour toute culture et pour toute tâche à effectuer.

Tout d'abord, l'estimation doit être faite sur la base des données disponibles concernant l'exposition escomptée dans l'hypothèse où le travailleur n'utilise pas d'équipement de protection individuel.

Le cas échéant, une seconde estimation doit être faite dans l'hypothèse où le travailleur utilise un équipement de protection efficace, disponible sur le marché.

Le cas échéant, une autre estimation doit être faite sur la base de données obtenues concernant la quantité de résidus désadsorbables dans les conditions d'utilisation proposées.

#### 7.2.3.2. Mesure de l'exposition des travailleurs

##### But de l'essai

L'essai doit fournir des données suffisantes pour permettre une évaluation de l'exposition probable des travailleurs dans les conditions d'utilisation proposées.

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

Les données relatives à l'exposition réelle par la (les) voie(s) d'exposition principale(s) doivent être relatées lorsque l'évaluation du risque indique qu'une valeur-limite concernant la santé est dépassée. Cela est, par exemple, le cas lorsque les résultats de l'estimation de l'exposition des travailleurs visée au point 7.2.3.1 indiquent que :

- le niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (NAEO) fixé en cas d'inscription de la (les) substance(s) active(s) à l'annexe I de la Directive peut être dépassé;

et/ou

- les valeurs limites fixées pour la substance active et/ou le (les) composé(s) toxicologiquement important(s) des pesticides à usage agricole conformément à la directive du Conseil 80/1107/CEE concernant la protection des travailleurs contre des risques liés à une exposition à des agents chimiques, physiques et biologiques pendant le travail, et conformément à la directive 90/394/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à des agents cancérigènes au travail peuvent être dépassées.

Les données réelles d'exposition doivent aussi être relatées lorsqu'aucun modèle de calcul approprié ni aucune donnée appropriée ne sont disponibles pour effectuer l'estimation prévue au point 7.2.3.1.

- Dans les cas où l'exposition cutanée est la voie d'exposition principale, un essai d'absorption par la peau peut, s'il n'est pas déjà disponible, être un essai de remplacement utile pour fournir les données nécessaires pour affiner l'estimation prévue au point 7.2.3.1.

##### Conditions d'essai

L'essai doit être effectué dans des conditions d'exposition réalistes tenant compte des conditions d'utilisation proposées.

#### 7.3. Absorption cutanée

##### But de l'essai

L'essai doit donner une mesure de l'absorption par la peau de la substance active et des composés toxicologiquement importants.

Situations dans lesquelles l'essai est requis.

L'étude doit être effectuée lorsque l'exposition cutanée est une voie d'exposition significative et que l'évaluation du risque indique qu'une valeur limite concernant la santé est dépassée. Cela est, par exemple, le cas lorsque les résultats de l'estimation ou de la mesure de l'exposition de l'opérateur visée aux points 7.2.1.1 ou 7.2.1.2 indiquent que

- le(s) niveau(x) acceptable(s) d'exposition de l'opérateur (NAEO) fixé(s) en cas d'inscription de la (des) substance(s) active(s) à l'annexe I de la Directive peut(peuvent) être dépassé(s);

et/ou

- les valeurs limites fixées pour la substance active et/ou le (les) composé(s) toxicologiquement important(s) des pesticides à usage agricole conformément à la directive du Conseil 80/1107/CEE concernant la protection des travailleurs contre des risques liés à une exposition à des agents chimiques, physiques et biologiques pendant le travail, et conformément à la directive 90/394/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à des agents cancérigènes au travail peuvent être dépassées.

##### Conditions d'essai

En principe, les données d'une étude d'absorption cutanée in vivo sur le rat doivent être relatées. Si, lorsque les résultats de l'estimation utilisant les données relatives à l'absorption cutanée in vivo sont incorporés dans l'évaluation du risque, il subsiste une indication d'exposition excessive, il peut être nécessaire de réaliser une étude d'absorption comparative in vitro sur le rat et la peau humaine.

##### Ligne directrice pour l'essai

Utiliser des éléments appropriés de la directive 417 de l'OCDE. En ce qui concerne la conception des études, il peut être nécessaire de tenir compte des résultats des études d'absorption par la peau de la (des) substance(s) active(s).

#### 7.4. Données toxicologiques disponibles concernant des substances non actives

Si elle est disponible, présenter une copie de la notification et de la fiche de données relatives à la sécurité dans le cadre de la directive 67/548/CEE et de la directive 91/155/CEE de la Commission, du 5 mars 1991, définissant et fixant, en application de l'article 10 de la directive 88/379/CEE du Conseil, les modalités du système d'information spécifique relatif aux préparations dangereuses pour chacun des autres composants. Toute autre information disponible devrait être présentée.

Vu pour être annexé à l'arrêté ministériel du 12 février 1996.

Le Ministre de l'Agriculture et des Petites et Moyennes Entreprises,  
K. PINXTEN

## ANNEXE III

PRINCIPES UNIFORMES POUR L'ÉVALUATION ET L'AGREATION  
DES PESTICIDES A USAGE AGRICOLETABLE DES MATIERES

## A. INTRODUCTION

## B. EVALUATION

## 1. Principes généraux

## 2. Principes spécifiques

## 2.1. Efficacité

## 2.2. Absence d'effets inacceptables sur les végétaux ou produits végétaux

## 2.3. Impact sur les vertébrés à combattre

## 2.4. Impact sur la santé humaine ou animale

## 2.4.1. du pesticide à usage agricole

## 2.4.2. de ses résidus

## 2.5. Incidence sur l'environnement

## 2.5.1. Sort et diffusion dans l'environnement

## 2.5.2. Impact sur les espèces non visées

## 2.6. Méthodes d'analyse

## 2.7. Propriétés physiques et chimiques

## C. PROCESSUS DECISIONNEL

## 1. Principes généraux

## 2. Principes spécifiques

## 2.1. Efficacité

## 2.2. Absence d'effets inacceptables sur les végétaux ou produits végétaux

## 2.3. Impact sur les vertébrés à combattre

## 2.4. Impact sur la santé humaine ou animale

## 2.4.1. du pesticide à usage agricole

## 2.4.2. de ses résidus

## 2.5. Incidence sur l'environnement

## 2.5.1. Sort et diffusion dans l'environnement

## 2.5.2. Impact sur les espèces non visées

## 2.6. Méthodes d'analyse

## 2.7. Propriétés physiques et chimiques

A. INTRODUCTION

1. Les principes énoncés dans la présente annexe ont pour but d'assurer que les évaluations et les décisions relatives à l'agrément des pesticides à usage agricole pour autant qu'il s'agisse de préparations chimiques, se traduisent par l'application des exigences énoncées à l'article 10, 2°, points b), c), d) et e) et avec toute la rigueur voulue en matière de protection de la santé humaine et animale et de l'environnement.

2. Lors de l'évaluation des demandes et l'octroi des agréments, le Comité d'agrément et le Ministre :

a) - s'assurent que le dossier fourni est conforme aux exigences de l'annexe VIII, au plus tard au moment de l'achèvement de l'évaluation préalable à la décision, sans préjudice, le cas échéant, de l'article 17;

- s'assurent que les données fournies sont acceptables en termes de quantité, de qualité, de logique et de fiabilité et suffisantes pour permettre une évaluation appropriée du dossier;

- apprécient, le cas échéant, les éléments avancés par le demandeur pour justifier la non-communication de certaines données;

b) tiennent compte des données de l'annexe VII concernant la substance active contenue dans le pesticide à usage agricole qui ont été communiquées en vue de l'insertion de la substance active en question dans l'annexe I de la Directive, ainsi que des résultats de l'évaluation de ces données, sans préjudice, le cas échéant, de l'article 13, §§ 2 et 3;

c) prennent en considération les autres éléments d'information d'ordre technique ou scientifique dont ils peuvent raisonnablement disposer et qui sont relatifs au rendement du pesticide à usage agricole ou aux effets nuisibles potentiels du pesticide à usage agricole, de ses composants ou de ses résidus.

3. Toute mention des données de l'annexe VII dans les principes spécifiques relatifs à l'évaluation est réputée se rapporter aux données visées au point 2 b).

4. Lorsque les données et informations communiquées sont suffisantes pour permettre de mener à bien l'évaluation d'une des utilisations proposées, la demande est évaluée et une décision est prise pour ladite utilisation.

Compte tenu des justifications avancées et des éclaircissements fournis ultérieurement, le Ministre rejette les demandes dont les lacunes des données d'accompagnement interdisent toute évaluation complète et toute décision fiable pour au moins une des utilisations proposées.

5. Pendant le processus d'évaluation et de décision, le Comité d'agrément et le Ministre collaborent avec les demandeurs afin de résoudre rapidement toute question relative au dossier, de déterminer d'emblée tout complément d'étude nécessaire en vue de l'évaluation appropriée de celui-ci, de changer quelque projet de condition d'utilisation du pesticide à usage agricole que ce soit ou encore de modifier la nature ou la composition de celui-ci de manière à assurer une conformité parfaite aux exigences de la présente annexe ou du présent arrêté.



Le Ministre arrête normalement une décision motivée dans un délai de six mois à compter de la mise à sa disposition d'un dossier technique complet. Un dossier technique complet est un dossier qui satisfait à toutes les exigences de l'annexe VIII.

6. Les jugements portés au cours du processus d'évaluation et de décision sont fondés sur des principes scientifiques, de préférence reconnus sur le plan international (par exemple, par l'OEPP) et sur les recommandations d'experts.

## B. EVALUATION

### 1. Principes généraux

1. Le Comité d'agrément évalue les informations visées dans la partie A point 2 selon l'état des connaissances scientifiques et techniques; en particulier :

- a) il apprécie l'efficacité et la phytotoxicité du pesticide à usage agricole pour chaque utilisation qui fait l'objet d'une demande d'agrément,
- b) il identifie et évalue les dangers qu'il présente et apprécie les risques qu'il peut présenter pour l'homme, l'animal ou l'environnement.

2. Conformément à l'article 10, qui établit notamment qu'il y a lieu de tenir compte de toutes les conditions normales d'utilisation et des conséquences de celle-ci, le Comité d'agrément veille à ce que les évaluations des demandes portent effectivement sur les conditions concrètes d'utilisation proposées, et notamment sur le but de l'utilisation, le dosage du produit, le mode, la fréquence et le moment de son application, ainsi que la nature et la composition de la préparation. Il tient également compte des principes du contrôle intégré chaque fois que celui-ci est possible.

3. Lors de l'évaluation des demandes, le Comité d'agrément tient compte des caractéristiques agronomiques, phytosanitaires, climatiques, y compris environnementales des zones d'utilisation.

4. Dans l'interprétation des résultats de l'évaluation, le Comité d'agrément tient compte, le cas échéant, des éléments d'incertitude présentés par les informations obtenues pendant l'évaluation, de manière à réduire à un minimum le risque d'omission, ou de sous-estimation de l'importance, d'effets nocifs ou néfastes. Dans le cadre du processus de décision, il recherche les données ou points de décision critiques, dont l'élément d'incertitude pourrait entraîner un classement erroné du risque présenté.

La première évaluation effectuée se fonde sur les meilleures données ou estimations disponibles reflétant les conditions réalistes d'utilisation du pesticide à usage agricole.

Elle est suivie d'une nouvelle évaluation, qui tient compte des éléments d'incertitude potentiels des données critiques et d'une série de conditions d'utilisation probables et fournit une approche réaliste du cas le plus défavorable, afin de déterminer si la première évaluation aurait pu être sensiblement différente.

5. Lorsque les principes spécifiques énoncés au point 2 prévoient l'emploi de modèles de calcul dans l'évaluation d'un pesticide à usage agricole, ces modèles doivent :

- fournir la meilleure estimation possible de tous les processus pertinents, sur la base d'hypothèses et de paramètres réalistes,
- faire l'objet d'une analyse, conformément au point 1.4,
- être dûment validés, les mesures étant effectuées dans des conditions d'utilisation appropriées,
- se prêter aux conditions observées dans la zone d'utilisation.

6. Lorsque les métabolites et produits de dégradation ou de réaction sont évoqués dans les principes spécifiques, seuls les produits pertinents pour le critère envisagé doivent être pris en considération.

### 2. Principes spécifiques

Le Comité d'agrément applique les principes suivants dans l'évaluation des données et informations fournies à l'appui des demandes, sans préjudice des principes généraux énoncés au point 1.

#### 2.1. Efficacité

2.1.1. Lorsque l'utilisation proposée concerne la lutte ou la protection contre un organisme, le Comité d'agrément étudie la possibilité que ledit organisme soit nuisible dans les conditions agronomiques, phytosanitaires, environnementales, y compris climatiques, de la zone de l'utilisation proposée.

2.1.2. Lorsque l'utilisation proposée répond à une finalité autre que la lutte ou la protection contre un organisme, le Comité d'agrément apprécie, compte tenu des conditions agronomiques, phytosanitaires, environnementales, y compris climatiques, l'éventualité d'un dommage, d'une perte ou d'un inconvénient majeurs dans la zone de l'utilisation proposée si le pesticide à usage agricole n'y était pas utilisé.

2.1.3. Le Comité d'agrément évalue les données relatives à l'efficacité du pesticide à usage agricole conformément à l'annexe VIII, compte tenu du degré de maîtrise ou de l'ampleur de l'effet recherché ainsi que des conditions expérimentales pertinentes telles que :

- le choix de la culture ou du cultivar,
- les conditions agronomiques, environnementales, y compris climatiques,
- la présence et la densité de l'organisme nuisible,
- le stade de développement de la culture et de l'organisme,
- la quantité de pesticide à usage agricole utilisée,
- la quantité d'adjuvant ajoutée, lorsque cette addition est exigée sur l'étiquette,
- la fréquence et le calendrier des applications,
- le type d'équipement d'application.

2.1.4. Le Comité d'agrément évalue l'action du pesticide à usage agricole dans un éventail de conditions agronomiques, phytosanitaires, environnementales, y compris climatiques, susceptibles de se présenter dans la zone de l'utilisation proposée, et notamment :

i) l'intensité, l'uniformité et la persistance de l'effet recherché en fonction de la dose par comparaison avec un ou des produits de référence appropriés et avec l'absence de traitement;

ii) le cas échéant, l'incidence sur le rendement ou la réduction des pertes durant le stockage, en termes quantitatifs et/ou qualitatifs, par comparaison avec un ou des produits de référence appropriés et avec l'absence de traitement.

Lorsqu'il n'existe pas de produit de référence approprié, le Comité d'agrément évalue l'action du pesticide à usage agricole de manière à déterminer si son application présente des avantages durables et bien précis dans les conditions agronomiques, phytosanitaires, environnementales, y compris climatiques, de la zone de l'utilisation proposée.

2.1.5. Lorsque l'étiquette du produit exige de l'utiliser en mélange avec d'autres pesticides à usage agricole et/ou des adjuvants, le Comité d'agrément soumet aux évaluations prévues aux points 2.1.1 à 2.1.4 les informations fournies concernant ce mélange.

Lorsque l'étiquette du produit recommande de l'utiliser en mélange avec d'autres pesticides à usage agricole et/ou des adjuvants, le Comité d'agrément apprécie l'opportunité du mélange et de ses conditions d'utilisation.

2.2. Absence d'effets inacceptables sur les végétaux ou produits végétaux.

2.2.1. Le Comité d'agrément évalue l'ampleur des effets néfastes sur la culture traitée après l'application du pesticide à usage agricole selon les conditions d'utilisation proposées en comparaison, le cas échéant, avec un ou des produits de référence appropriés s'il en existe et/ou avec l'absence de traitement :

a) Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :

- i) les données relatives à l'efficacité qui sont prévues à l'annexe VIII;
- ii) les autres renseignements pertinents sur le pesticide à usage agricole, tels que la nature de la préparation, le dosage, le mode d'application, le nombre et le calendrier des applications;
- iii) tous renseignements pertinents sur la substance active qui sont prévus à l'annexe VII, dont le mode d'action, la tension de vapeur, la volatilité et la solubilité dans l'eau.

b) Cette évaluation porte sur :

- i) la nature, la fréquence, l'ampleur et la durée des effets phytotoxiques observés, ainsi que les conditions agronomiques, phytosanitaires, environnementales, y compris climatiques, qui les affectent;
- ii) les différences de sensibilité aux effets phytotoxiques des principaux cultivars;
- iii) la fraction des végétaux ou des produits végétaux traités qui présente des effets phytotoxiques;
- iv) l'impact négatif sur le rendement quantitatif et/ou qualitatif des végétaux ou des produits végétaux traités;
- v) l'impact négatif sur les végétaux ou produits végétaux traités destinés à la propagation, en termes de viabilité, de germination, d'enracinement et d'implantation;
- vi) pour les produits volatils, l'impact négatif sur les cultures limitrophes.

2.2.2. Lorsqu'il ressort des données disponibles que la substance active, des métabolites ou des produits de réaction et de dégradation subsistent en quantités non négligeables dans le sol et/ou dans ou sur les substances végétales après l'application du pesticide à usage agricole selon les conditions d'utilisation proposées, le Comité d'agrément évalue l'ampleur des effets négatifs sur les cultures suivantes. Cette évaluation s'effectue conformément au point 2.2.1.

2.2.3. Lorsque l'étiquette du produit exige d'utiliser celui-ci en mélange avec d'autres pesticides à usage agricole ou des adjuvants, le Comité d'agrément soumet à l'évaluation prévue au point 2.1.1 les informations fournies concernant le mélange.

2.3. Contrôle d'impact sur les vertébrés à combattre

Lorsque l'utilisation proposée du pesticide à usage agricole doit agir sur des vertébrés, le Comité d'agrément évalue le mécanisme qui produit cette action et les effets observés sur le comportement et la santé des animaux cibles; lorsque l'action recherchée est l'élimination de l'animal cible, il évalue le temps nécessaire pour provoquer la mort de l'animal et les conditions dans lesquelles la mort intervient.

Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :

- i) tous les renseignements pertinents prévus à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation, y compris les études toxicologiques et de métabolisme;
- ii) tous les renseignements pertinents sur le pesticide à usage agricole qui sont prévus à l'annexe VIII, y compris les études toxicologiques et les données relatives à son efficacité.

2.4. Impact sur la santé humaine et animale

2.4.1. Du pesticide à usage agricole

2.4.1.1. Le Comité d'agrément évalue l'exposition de l'opérateur à la substance active et/ou aux éléments toxicologiquement pertinents du pesticide à usage agricole susceptible de se produire dans les conditions d'utilisation proposées, et notamment le dosage, le mode d'application et les conditions climatiques, en s'appuyant, de préférence, sur des données réalistes relatives à ladite exposition et, si celles-ci ne sont pas disponibles, en se servant d'un modèle de calcul approprié et validé.

a) Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :

i) les études toxicologiques et de métabolisme prévues à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation, y compris le niveau acceptable d'exposition de l'opérateur (NAEO). Le niveau acceptable d'exposition de l'opérateur est la quantité maximale de substance active à laquelle l'opérateur peut être exposé sans nuire à sa santé. Il s'exprime en milligrammes de la substance chimique par kilogramme de poids corporel de l'opérateur. Il se fonde sur le niveau le plus élevé auquel aucun effet nocif n'est observé dans les essais chez l'espèce animale adéquate la plus sensible ou, si l'on dispose de données appropriées, chez l'homme lui-même;

ii) les autres renseignements pertinents sur les substances actives, tels que les propriétés physiques et chimiques;

iii) les études toxicologiques prévues à l'annexe VIII, y compris, le cas échéant, les études d'absorption cutanée;

iv) les autres éléments d'information pertinents prévus à l'annexe VIII, tels que :

- la composition de la préparation,
- la nature de la préparation,
- les dimensions, la présentation et le type d'emballage,
- le domaine d'utilisation et nature de la culture ou cible,
- la méthode d'application, y compris la manutention, le chargement et le mélange du produit,
- les mesures de réduction de l'exposition recommandées,
- les vêtements de protection recommandés,
- la dose d'application maximale,

- le volume minimal d'application par pulvérisation indiqué sur l'étiquette,
  - le nombre et le calendrier des applications.
- b) Cette évaluation s'effectue pour chaque type de méthode et d'équipement d'application proposé pour l'utilisation du pesticide à usage agricole, ainsi que pour les différentes sortes et dimensions de récipients utilisés, compte tenu des opérations de mélange, de chargement et d'application du produit ainsi que du nettoyage et de l'entretien de routine de l'équipement d'application.
- 2.4.1.2. Le Comité d'agrément examine les informations relatives à la nature et les caractéristiques de l'emballage proposé, en particulier en ce qui concerne les aspects suivants :
- le type d'emballage,
  - ses dimensions et sa capacité,
  - la taille de l'ouverture,
  - le type de fermeture,
  - sa robustesse, son étanchéité et sa résistance aux conditions normales de transport et de manutention,
  - sa résistance au contenu et la compatibilité de l'emballage avec celui-ci.
- 2.4.1.3. Le Comité d'agrément examine la nature et les caractéristiques des équipements et vêtements de protection proposés, en particulier en ce qui concerne les aspects suivants :
- la disponibilité et le caractère adéquat,
  - le confort, compte tenu des contraintes physiques et des conditions climatiques.
- 2.4.1.4. Le Comité d'agrément évalue la possibilité d'exposition d'autres êtres humains (personnes présentes ou travailleurs exposés après l'application du pesticide à usage agricole) ou animaux à la substance active et/ou aux autres éléments toxiques du pesticide à usage agricole, dans les conditions d'utilisation proposées.
- Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :
- i) les études toxicologiques et de métabolisme de la substance active prévues à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation, y compris le niveau acceptable d'exposition de l'utilisateur;
  - ii) les études toxicologiques prévues à l'annexe VIII, y compris les études d'absorption cutanée éventuelles;
  - iii) les autres renseignements pertinents sur le pesticide à usage agricole qui sont prévus à l'annexe VIII, tels que :
    - les périodes de réintroduction, périodes d'attente, nécessaires ou autres précautions à prendre pour protéger l'homme et les animaux,
    - la méthode d'application, et notamment la pulvérisation,
    - la dose d'application maximale,
    - le volume maximal d'application par pulvérisation,
    - la composition de la préparation,
    - les reliquats de traitement sur les végétaux et produits végétaux,
    - les autres activités entraînant une exposition des travailleurs.
- 2.4.2. Des résidus
- 2.4.2.1. Le Comité d'agrément évalue les données toxicologiques prévues à l'annexe VII, et notamment :
- la détermination d'une dose journalière admissible (DJA),
  - l'identification des métabolites et des produits de dégradation et de réaction dans les végétaux ou produits végétaux traités,
  - le comportement des résidus de la substance active et de ses métabolites, depuis la date d'application jusqu'à la récolte ou, dans le cas d'utilisation après la récolte, jusqu'à la sortie d'entrepôt des produits végétaux.
- 2.4.2.2. Avant d'évaluer les teneurs en résidus observées durant les essais relatés ou dans les produits d'origine animale, le Comité d'agrément examine les éléments d'information suivants :
- les données relatives à la bonne pratique agricole proposée, y compris les données concernant l'application prévues à l'annexe VIII et les intervalles à prévoir avant la récolte pour les utilisations proposées ou, dans le cas d'utilisations après la récolte, les périodes de rétention ou d'entreposage,
  - la nature de la préparation
  - les méthodes d'analyse et la définition des résidus.
- 2.4.2.3. Le Comité d'agrément évalue, en tenant compte des modèles statistiques adéquats, les teneurs en résidus observées durant les essais relatés. L'évaluation porte sur chaque utilisation proposée et tient compte des éléments suivants :
- i) les conditions d'utilisation proposées pour le pesticide à usage agricole;
  - ii) les renseignements spécifiques sur la présence de résidus sur ou dans les végétaux ou produits végétaux traités, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, tels que prévus à l'annexe VIII, ainsi que la répartition des résidus entre parties comestibles et non comestibles;
  - iii) les renseignements spécifiques sur la présence de résidus sur ou dans les végétaux ou produits végétaux traités, les denrées alimentaires et les aliments pour animaux, tels que prévus à l'annexe VII, et les résultats de leur évaluation;
  - iv) les possibilités réalistes d'extrapolation des données entre cultures.
- 2.4.2.4. Le Comité d'agrément évalue les teneurs en résidus observées dans les produits d'origine animale en tenant compte des éléments d'information prévus à l'annexe VIII partie A point 8.4 et des résidus provenant d'autres utilisations.
- 2.4.2.5. Le Comité d'agrément apprécie le risque d'exposition des consommateurs dans le cadre de leur alimentation et, le cas échéant, leurs autres risques d'exposition, au moyen d'un modèle de calcul approprié. Cette appréciation tient compte, le cas échéant, d'autres sources d'information, telles que les autres utilisations agréées des pesticides à usage agricole qui contiennent la même substance active ou produisent les mêmes résidus.
- 2.4.2.6. Le Comité d'agrément apprécie, le cas échéant, le risque d'exposition des animaux, en tenant compte des teneurs en résidus observées dans les végétaux ou produits végétaux traités destinés à leur alimentation.

## 2.5. Incidence sur l'environnement

## 2.5.1. Sort et diffusion dans l'environnement

Lors de l'évaluation du sort et de la diffusion du pesticide à usage agricole dans l'environnement, le Comité d'agrément considère tous les éléments de l'environnement, y compris la flore et la faune. En particulier :

2.5.1.1. Le Comité d'agrément apprécie la possibilité que le pesticide à usage agricole atteigne le sol dans les conditions d'utilisation proposées; si cette possibilité est réelle, il évalue la vitesse et les voies de dégradation dans le sol, la mobilité dans le sol et l'évolution de la concentration totale (extractible et non extractible <sup>1)</sup> de la substance active, des métabolites et des produits de dégradation et de réaction qui devrait se produire dans le sol de la zone d'utilisation envisagée après l'application du pesticide à usage agricole selon les conditions proposées.

Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :

i) les renseignements spécifiques sur le sort et le comportement dans le sol qui sont prévus à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation;

ii) les autres éléments d'information pertinents sur la substance active, tels que :

- le poids moléculaire,
- la solubilité dans l'eau,
- le coefficient de séparation octanol/eau,
- la tension de vapeur,
- le taux de volatilisation,
- la constante de dissociation,
- la vitesse de photodégradation et l'identité des produits de dégradation,
- le taux d'hydrolyse en fonction du pH et l'identité des produits de dégradation;

iii) tous les éléments d'information sur le pesticide à usage agricole qui sont prévus à l'annexe VIII, y compris ceux relatifs à la diffusion et à la dégradation dans le sol;

iv) le cas échéant, les autres utilisations agréées, dans la zone d'utilisation proposée, de pesticides à usage agricole contenant la même substance active ou produisant les mêmes résidus.

2.5.1.2. Le Comité d'agrément apprécie la possibilité que le pesticide à usage agricole entre en contact avec les eaux souterraines destinées à la production d'eau potable dans les conditions d'utilisation proposées; si cette possibilité est réelle, il évalue, à l'aide d'un modèle de calcul approprié et validé au niveau communautaire, la concentration de la substance active, des métabolites et des produits de dégradation et de réaction qui devrait se produire dans les eaux souterraines de la zone d'utilisation envisagée après l'application du pesticide à usage agricole selon les conditions proposées.

En l'absence de modèle de calcul validé au niveau communautaire, le Comité d'agrément appuie particulièrement son évaluation sur les résultats des études de mobilité et de persistance dans le sol, telles que prévues dans les annexes VII et VIII.

Cette évaluation prend également en compte les éléments d'information suivants :

i) les renseignements spécifiques sur le sort et le comportement dans le sol et dans l'eau qui sont prévus à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation;

ii) les autres éléments d'information pertinents sur la substance active, tels que :

- le poids moléculaire,
- la solubilité dans l'eau,
- le coefficient de séparation octanol/eau,
- la tension de vapeur,
- le taux de volatilisation,
- le taux d'hydrolyse en fonction du pH et l'identité des produits de dégradation,
- la constante de dissociation;

iii) tous les éléments d'information sur le pesticide à usage agricole qui sont prévus à l'annexe VIII, y compris ceux relatifs à la diffusion et à la dégradation dans le sol et dans l'eau;

iv) le cas échéant, les autres utilisations agréées, dans la zone d'utilisation proposée, de pesticides à usage agricole contenant la même substance active ou produisant les mêmes résidus;

v) le cas échéant, les données disponibles relatives à la dégradation, et notamment la transformation et l'adsorption dans la zone saturée;

vi) le cas échéant, les données relatives aux procédés de captage et de traitement de l'eau potable appliqués dans la zone d'utilisation envisagée;

vii) le cas échéant, les données issues de la surveillance relatives à la présence ou à l'absence de la substance active dans les eaux souterraines qui résulte d'une utilisation antérieure de pesticides à usage agricole contenant la substance active ou qui donne lieu aux mêmes résidus.

2.5.1.3. Le Comité d'agrément apprécie la possibilité que le pesticide à usage agricole entre en contact avec les eaux superficielles dans les conditions d'utilisation proposées; si cette possibilité est réelle, il évalue, à l'aide d'un modèle de calcul approprié et validé au niveau communautaire, la concentration prévisible à court et à long terme de la substance active, des métabolites et des produits de dégradation et de réaction qui devrait se produire dans les eaux superficielles de la zone d'utilisation envisagée après l'application du pesticide à usage agricole selon les conditions proposées.

En l'absence de modèle de calcul validé au niveau communautaire, le Comité d'agrément appuie particulièrement son évaluation sur les résultats des études de mobilité et de persistance dans le sol ainsi que les informations sur le ruissellement et l'entraînement, telles que prévues dans les annexes VII et VIII.

---

Les résidus non extractibles présents dans les végétaux et dans les sols se définissent comme étant des espèces chimiques provenant de pesticides utilisés selon la bonne pratique agricole, qu'il n'est pas possible d'extraire par des méthodes qui ne modifient pas sensiblement la nature chimique desdits résidus. Ces résidus non extractibles sont réputés exclure tous fragments par transformation métabolique en produits naturels.

Cette évaluation prend également en compte les éléments d'information suivants :

i) les renseignements spécifiques sur le sort et le comportement dans le sol et dans l'eau qui sont prévus à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation;

ii) les autres éléments d'information pertinents sur la substance active, tels que :

- le poids moléculaire,
- la solubilité dans l'eau,
- le coefficient de séparation octanol/eau,
- la tension de vapeur,
- le taux de volatilisation,
- le taux d'hydrolyse en fonction du pH et l'identité des produits de dégradation,
- la constante de dissociation;

iii) tous les éléments d'information sur le pesticide à usage agricole qui sont prévus à l'annexe VIII, y compris ceux relatifs à la diffusion et à la dégradation dans le sol et dans l'eau;

iv) les voies d'exposition possibles :

- l'entraînement,
- le ruissellement,
- les brumes de pulvérisation,
- la décharge par les égouts,
- la lixiviation,
- le dépôt via l'atmosphère;

v) le cas échéant, les autres utilisations agréées, dans la zone d'utilisation proposée, de pesticides à usage agricole contenant la même substance active ou produisant les mêmes résidus;

vi) le cas échéant, les données relatives aux procédés de captage et de traitement de l'eau potable appliqués dans la zone d'utilisation envisagée.

2.5.1.4. Le Comité d'agrément apprécie la possibilité que le pesticide à usage agricole se dissipe dans l'air dans les conditions d'utilisation proposées; si cette possibilité est réelle, il effectue la meilleure évaluation possible, au besoin à l'aide d'un modèle de calcul approprié et validé, de la concentration de la substance active, des métabolites et des produits de dégradation et de réaction qui devrait se produire dans l'air après l'application du pesticide à usage agricole selon les conditions proposées.

Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :

i) les renseignements spécifiques sur le sort et le comportement dans le sol, dans l'eau et dans l'air qui sont prévus à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation;

ii) les autres éléments d'information pertinents sur la substance active, tels que :

- la tension de vapeur,
- la solubilité dans l'eau,
- le taux d'hydrolyse en fonction du pH et l'identité des produits de dégradation,
- la dégradation photochimique dans l'eau et dans l'air et l'identité des produits de dégradation,
- le coefficient de séparation octanol/eau;

iii) tous les éléments d'information sur le pesticide à usage agricole qui sont prévus à l'annexe VIII, y compris ceux relatifs à la diffusion et à la dégradation dans l'air.

2.5.1.5. Le Comité d'agrément évalue les procédés de destruction ou de neutralisation du pesticide à usage agricole et de son emballage.

2.5.2. Impact sur les espèces non visées

Lors du calcul des ratios toxicité/exposition, le Comité d'agrément prend en considération la toxicité à l'égard de l'organisme pertinent le plus sensible utilisé dans les essais.

2.5.2.1. Le Comité d'agrément apprécie la possibilité d'exposition des oiseaux et autres vertébrés terrestres au pesticide à usage agricole dans les conditions d'utilisation proposées; si cette possibilité est réelle, il évalue l'ampleur du risque à court et à long terme, et notamment pour la reproduction, auquel ces organismes pourraient être exposés après l'application du produit selon les conditions d'utilisation proposées.

a) Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :

i) les renseignements spécifiques relatifs aux études toxicologiques consacrées aux mammifères et aux effets sur les oiseaux et autres vertébrés terrestres non visés, y compris en matière de reproduction, ainsi que les autres éléments d'information pertinents sur la substance active qui sont prévus à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation;

ii) tous les éléments d'information relatifs au pesticide à usage agricole prévus à l'annexe VIII, et notamment ceux relatifs aux effets sur les oiseaux et autres vertébrés terrestres non visés;

iii) le cas échéant, les autres utilisations autorisées, dans la zone d'utilisation proposée, de pesticides à usage agricole contenant la même substance active ou produisant les mêmes résidus.

b) Cette évaluation porte sur les éléments suivants :

i) le sort et la diffusion, y compris la persistance et la bioconcentration, de la substance active, des métabolites et des produits de dégradation et de réaction dans les différents éléments de l'environnement après l'application du produit;

ii) l'exposition probable des espèces susceptibles d'être exposées au moment de l'application ou par la présence de résidus, compte tenu de toutes les voies de contamination, telles que l'ingestion du produit ou d'aliments traités, la prédation de vertébrés ou d'invertébrés, le contact avec les brumes de vaporisation ou la végétation traitée;

iii) le calcul du ratio toxicité aiguë, à court terme et, si nécessaire, à long terme/exposition. Ces ratios sont les quotients respectifs de  $DL_{50}$ ,  $CL_{50}$  ou CSEO exprimées sur la base de la substance active et de l'estimation d'exposition exprimée en mg/kg de poids corporel.

2.5.2.2. Le Comité d'agréation apprécie la possibilité d'exposition des organismes aquatiques au pesticide à usage agricole dans les conditions d'utilisation proposées; si cette possibilité est réelle, il évalue l'ampleur du risque à court et à long terme auquel ces organismes pourraient être exposés après l'application du produit selon les conditions d'utilisation proposées.

a) Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :

i) les renseignements spécifiques relatifs aux effets sur les organismes aquatiques qui sont prévus à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation;

ii) les autres éléments d'information pertinents sur la substance active tels que :

- la solubilité dans l'eau,
- le coefficient de séparation octanol/eau,
- la tension de vapeur,
- le taux de volatilisation,
- le KOC,
- la biodégradation dans les systèmes aquatiques, en particulier la biodégradabilité du produit,
- la vitesse de photodégradation et l'identité des produits de dégradation,
- le taux d'hydrolyse en fonction du pH et l'identité des produits de dégradation;

iii) tous les éléments d'information sur le pesticide à usage agricole qui sont prévus à l'annexe VIII, et notamment ceux relatifs aux effets sur les organismes aquatiques;

iv) le cas échéant, les autres utilisations agr ees, dans la zone d'utilisation proposée, de pesticides à usage agricole contenant la même substance active ou produisant les mêmes r sids.

b) Cette évaluation porte sur les éléments suivants :

i) le sort et la diffusion des r sids de la substance active, des métabolites et des produits de dégradation et de réaction dans l'eau, dans les sédiments ou dans les poissons;

ii) le calcul du ratio toxicité aiguë/exposition pour le poisson et la daphnie. Ce ratio est le quotient de  $CL_{50}$  ou  $CE_{50}$  aiguë et de l'estimation de la concentration à court terme dans l'environnement;

iii) le calcul du ratio inhibition de croissance/exposition pour les algues. Ce ratio est le quotient de  $CE_{50}$  et de l'estimation de la concentration à court terme dans l'environnement;

iv) le calcul du ratio toxicité à long terme/exposition pour le poisson et la daphnie. Ce ratio est le quotient de CSEO et de l'estimation de la concentration à long terme dans l'environnement;

v) le cas échéant, la bioconcentration dans le poisson et la possibilité d'exposition des prédateurs du poisson, dont l'homme;

vi) en cas d'application directe du pesticide à usage agricole aux eaux superficielles, l'incidence sur l'eau, et notamment sur son pH ou sa teneur en oxygène dissous.

2.5.2.3. Le Comité d'agréation apprécie la possibilité d'exposition des abeilles communes au pesticide à usage agricole dans les conditions d'utilisation proposées; si cette possibilité est réelle, il évalue l'ampleur du risque à court et à long terme auquel les abeilles communes pourraient être exposées après l'application du produit selon les conditions d'utilisation proposées.

a) Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :

i) les renseignements spécifiques sur la toxicité pour les abeilles communes qui sont prévus à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation;

ii) les autres éléments d'information pertinents sur la substance active, tels que :

- la solubilité dans l'eau,
- le coefficient de séparation octanol/eau,
- la tension de vapeur,
- la vitesse de photodégradation et l'identité des produits de dégradation,
- le mode d'action (p. ex. action régulatrice de la croissance des insectes);

iii) tous les éléments d'information sur le pesticide à usage agricole qui sont prévus à l'annexe VIII, et notamment ceux relatifs à la toxicité pour les abeilles communes;

iv) le cas échéant, les autres utilisations agr ees, dans la zone d'utilisation proposée, de pesticides à usage agricole contenant la même substance active ou produisant les mêmes r sids.

b) Cette évaluation porte sur les éléments suivants :

i) le ratio entre la dose d'application maximale en grammes de substance active par hectare et la  $DL_{50}$  par voie orale et par contact en  $\mu\text{g}$  de substance active par abeille (quotients de danger) et, si nécessaire, la persistance de r sids sur ou dans les végétaux traités;

ii) le cas échéant, les effets sur les larves d'abeilles, sur le comportement des abeilles et sur la survie et le développement de la colonie, après l'utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées.

2.5.2.4. Le Comité d'agréation apprécie la possibilité d'exposition des arthropodes utiles autres que l'abeille commune au pesticide à usage agricole dans les conditions d'utilisation proposées; si cette possibilité est réelle, il évalue l'action létale et les effets sublétaux auxquels ces organismes pourraient être exposés, ainsi que la diminution de leur activité, après l'application du produit selon les conditions d'utilisation proposées.

Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :

i) les renseignements spécifiques sur la toxicité pour les abeilles communes et autres arthropodes utiles qui sont prévus à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation;

ii) les autres éléments d'information pertinents sur la substance active, tels que :

- la solubilité dans l'eau,
- le coefficient de séparation octanol/eau,
- la tension de vapeur,
- la vitesse de photodégradation et identité des produits de dégradation,
- le mode d'action (p. ex. action régulatrice de la croissance des insectes);

- iii) tous les éléments d'information sur le pesticide à usage agricole qui sont prévus à l'annexe VIII, tels que :
  - les effets sur les arthropodes utiles autres que les abeilles,
  - la toxicité pour les abeilles,
  - les données disponibles fournies par un criblage biologique primaire,
  - la dose d'application maximale,
  - le nombre maximum et le calendrier d'applications;
- iv) le cas échéant, les autres utilisations agréées, dans la zone d'utilisation proposée, de pesticides à usage agricole contenant la même substance active ou produisant les mêmes résidus.

2.5.2.5. Le Comité d'agrément apprécie la possibilité d'exposition des vers de terre et autres macro-organismes du sol non visés au pesticide à usage agricole dans les conditions d'utilisation proposées; si cette possibilité est réelle, il évalue l'ampleur du risque à court et à long terme auquel ces organismes pourraient être exposés après l'application du produit selon les conditions d'utilisation proposées.

- a) Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :
  - i) les renseignements spécifiques sur la toxicité de la substance active pour les vers de terre et autres macro-organismes du sol non visés qui sont prévus à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation;
  - ii) les autres éléments d'information pertinents sur la substance active, tels que :
    - la solubilité dans l'eau,
    - le coefficient de séparation octanol/eau,
    - le Kd d'adsorption,
    - la tension de vapeur,
    - le taux d'hydrolyse en fonction du pH et identité des produits de dégradation,
    - la vitesse de photodégradation et identité des produits de dégradation,
    - les DT<sub>50</sub> et DT<sub>90</sub> pour la dégradation dans le sol;
  - iii) tous les éléments d'information sur le pesticide à usage agricole qui sont prévus à l'annexe VIII, et notamment ceux relatifs aux effets sur les vers de terre et autres macro-organismes du sol non visés;
  - iv) le cas échéant, les autres utilisations agréées, dans la zone d'utilisation proposée, de pesticides à usage agricole contenant la même substance active ou produisant les mêmes résidus.

- b) Cette évaluation porte sur les éléments suivants :
  - i) les effets létaux et sublétaux;
  - ii) la prévision de concentration à court et à long terme dans l'environnement;
  - iii) le calcul du ratio toxicité aiguë/exposition (qui se définit comme le quotient de la CL<sub>50</sub> et de la prévision de concentration initiale dans l'environnement) et du ratio toxicité à long terme/exposition (qui se définit comme le quotient de la CSEO et de la prévision de concentration à long terme dans l'environnement);
  - iv) le cas échéant, la bioconcentration et la persistance de résidus dans les vers de terre.

2.5.2.6. Lorsque l'évaluation prévue au point 2.5.1.1 n'exclut pas l'éventualité d'un contact entre le pesticide à usage agricole et le sol dans les conditions d'utilisation proposées, le Comité d'agrément évalue l'impact de ladite utilisation sur l'activité microbienne, et notamment sur le processus de minéralisation de l'azote et du carbone dans le sol.

- Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :
- i) les renseignements spécifiques relatifs à la substance active, y compris les renseignements spécifiques concernant les effets sur les micro-organismes du sol non visés, qui sont prévus à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation;
  - ii) tous les éléments d'information sur le pesticide à usage agricole qui sont prévus à l'annexe VIII, et notamment ceux relatifs aux effets sur les micro-organismes du sol non visés;
  - iii) le cas échéant, les autres utilisations agréées, dans la zone d'utilisation proposée, de pesticides à usage agricole contenant la même substance active ou produisant les mêmes résidus;
  - iv) les informations disponibles provenant du criblage biologique primaire.

#### 2.6. Méthodes d'analyse

Le Comité d'agrément évalue les méthodes d'analyse proposées aux fins du suivi et du contrôle postérieurs à l'agrément, en vue de déterminer :

- 2.6.1. pour l'analyse de la composition :
  - la nature et la quantité de la ou des substances actives qui entrent dans la composition du pesticide à usage agricole et, si nécessaire, toute impureté et tout coformulant significatif du point de vue toxicologique, écotoxicologique ou environnemental.

- Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :
- i) les données relatives aux méthodes d'analyse prévues à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation;
  - ii) les données relatives aux méthodes d'analyse prévues à l'annexe VIII, et notamment :
    - la spécificité et la linéarité des méthodes proposées;
    - l'importance des interférences,
    - la précision des méthodes proposées (répétabilité intralaboratoire et reproductibilité interlaboratoire);
  - iii) les limites de détection et de détermination des méthodes proposées en ce qui concerne les impuretés.

- 2.6.2. pour l'analyse des résidus :
  - les résidus de la substance active, métabolites et produits de dégradation ou de réaction résultant des utilisations agréées du pesticide à usage agricole qui ont une incidence sur le plan toxicologique, écotoxicologique ou environnemental.

Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :

- i) les données relatives aux méthodes d'analyse prévues à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation;
- ii) les données relatives aux méthodes d'analyse prévues à l'annexe VIII, et notamment :
  - la spécificité des méthodes proposées,
  - la précision des méthodes proposées (répétabilité intralaboratoire et reproductibilité interlaboratoire),
  - le taux de récupération des méthodes proposées aux concentrations adéquates;
- iii) les limites de détection des méthodes proposées;
- iv) les limites de détermination des méthodes proposées.

#### 2.7. Propriétés physiques et chimiques

2.7.1. Le Comité d'agrément évalue le contenu réel en substance active du pesticide à usage agricole et sa stabilité pendant le stockage.

2.7.2. Le Comité d'agrément évalue les propriétés physiques et chimiques du pesticide à usage agricole, et notamment :

- lorsqu'il existe une norme FAO adéquate, les propriétés physiques et chimiques visées dans cette norme;
- lorsqu'il n'existe pas de norme FAO adéquate, toutes les propriétés physiques et chimiques pertinentes pour la formulation, telles qu'elles sont exposées dans le "manuel pour le développement et l'utilisation des normes FAO pour les produits de protection des plantes".

Cette évaluation s'appuie sur les éléments d'information suivants :

- i) les données relatives aux propriétés physiques et chimiques de la substance active prévues à l'annexe VII et les résultats de leur évaluation;
- ii) les données relatives aux propriétés physiques et chimiques du pesticide à usage agricole prévues à l'annexe VIII.

2.7.3. Lorsque l'étiquette proposée exige ou recommande d'utiliser le produit en mélange avec d'autres pesticides à usage agricole ou adjuvants, le Comité d'agrément évalue la compatibilité physique et chimique des produits à mélanger.

### C. PROCESSUS DECISIONNEL

#### 1. Principes généraux

1. Si nécessaire, le Ministre assortit les agréments de conditions ou de restrictions. La nature et la sévérité de ces mesures doivent être déterminées par la nature et l'ampleur des avantages et des risques auxquels on peut s'attendre et y être adaptées.

2. Le Ministre veille à ce que les décisions relatives à l'octroi d'agréments tiennent compte, si nécessaire, des conditions agronomiques, phytosanitaires, environnementales, y compris climatiques, des zones d'utilisation envisagées. Ces considérations peuvent les amener à établir des conditions et restrictions d'emploi, voire à exclure certaines zones du territoire national de l'agrément.

3. Le Ministre veille à ce que les doses et les nombres d'application autorisés représentent les valeurs minimales nécessaires pour obtenir l'effet désiré, même lorsque des valeurs supérieures n'entraîneraient pas de risques inacceptables pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement. Les valeurs agréées doivent être fixées en fonction des conditions agronomiques, phytosanitaires, environnementales, y compris climatiques, des diverses zones pour lesquelles une agrément est accordée. Toutefois, les doses à utiliser et le nombre d'applications ne doivent pas produire d'effets indésirables, tel que le développement d'une résistance.

4. Le Ministre veille à ce que les décisions respectent les principes du contrôle intégré lorsque le produit est destiné à être utilisé en situation faisant appel à de tels principes.

5. L'évaluation s'appuyant sur des données relatives à un nombre limité d'espèces représentatives, le Ministre doit veiller à ce que l'application des pesticides à usage agricole n'ait pas de répercussions à long terme sur l'abondance et la diversité des espèces non cibles.

6. Avant de délivrer l'agrément, le Ministre veille à ce que l'étiquette du produit :

- satisfasse aux dispositions du chapitre IV du présent arrêté,
- contienne en outre les données relatives à la protection des utilisateurs exigées par la législation communautaire sur la protection des travailleurs,
- précise en particulier les conditions ou restrictions d'utilisation du pesticide à usage agricole visées aux points 1, 2, 3, 4 ou 5 qui précèdent.

L'agrément mentionne les indications figurant à l'article 44, 14°, 15° et 16°.

7. Avant de délivrer l'agrément, le Ministre :

- a) veille à ce que l'emballage proposé soit conforme aux dispositions du chapitre IV du présent arrêté;
- b) veille à ce que :
  - les procédés de destruction du pesticide à usage agricole,
  - les procédés de neutralisation des effets défavorables du produit en cas de dispersion accidentelle, et
  - les procédés de décontamination et de destruction des emballages soient conformes aux dispositions réglementaires pertinentes.

8. La délivrance d'un agrément est subordonnée à la satisfaction de toutes les exigences énoncées au point 2. Toutefois :

a) lorsqu'une ou plusieurs exigences spécifiques du processus décisionnel visées aux points 2.1, 2.2, 2.3 ou 2.7 ne sont pas parfaitement remplies, l'agrément n'est accordée que si les avantages offerts par l'utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées l'emportent sur ses effets négatifs possibles. Les limitations éventuelles dans l'utilisation du produit, liées au non-respect de certaines des exigences précitées, doivent être mentionnées sur l'étiquette, et le non-respect des exigences énoncées au point 2.7 ne peut compromettre la bonne utilisation du produit. Ces avantages peuvent :

- favoriser les mesures de contrôle intégré et l'agriculture biologique et être compatible avec elles,
- faciliter l'élaboration de stratégies de minimisation du risque de développement d'une résistance,



- répondre à la nécessité de diversifier davantage les types de substances actives ou modes d'action biochimiques utilisables dans le cadre de stratégies de prévention d'une dégradation accélérée dans le sol,

- réduire le risque encouru par les opérateurs et par les consommateurs,

- réduire la contamination de l'environnement et atténuer l'impact sur les espèces non visées;

b) lorsque les limitations des connaissances scientifiques et technologiques actuelles en matière d'analyse ne permettent pas de satisfaire parfaitement aux critères énoncés au point 2.6, une agréation est accordée pour une durée limitée si les méthodes proposées se justifient comme étant adéquates pour les fins visées. Dans ce cas, un délai est notifié au demandeur pour la mise au point et la présentation de méthodes d'analyse qui répondent aux critères susmentionnés. L'agréation est réexaminée à l'expiration du délai accordé au demandeur;

c) lorsque la reproductibilité des méthodes d'analyse proposées visées au point 2.6 a été vérifiée dans deux laboratoires seulement, une agréation est accordée pour une durée de deux ans afin de permettre au demandeur de démontrer la reproductibilité de ces méthodes selon des normes reconnues.

9. Lorsqu'une agréation a été accordée sur la base des exigences énoncées dans la présente annexe, le Ministre peut, en vertu de l'article 29 § 1er :

a) définir, si possible, de préférence en étroite collaboration avec le demandeur, des mesures propres à améliorer le rendement du pesticide à usage agricole; et/ou

b) définir, si possible, en étroite collaboration avec le demandeur, des mesures propres à réduire davantage les risques d'exposition après et pendant l'utilisation du pesticide à usage agricole.

Le Ministre informe les demandeurs de toute mesure visée au premier alinéa points a) et b) et les invite à fournir tout complément d'information nécessaire pour définir l'action ou les dangers potentiels du produit dans les nouvelles conditions d'utilisation.

## 2. Principes spécifiques

Les principes spécifiques s'appliquent sans préjudice des principes généraux énoncés dans la partie C, point 1.

### 2.1. Efficacité

2.1.1. Lorsque les utilisations proposées comprennent des recommandations de lutte ou de protection contre des organismes qui ne sont pas considérés comme nuisibles sur la base de l'expérience et de l'acquis scientifique dans les conditions agronomiques, phytosanitaires, environnementales, y compris climatiques, normales des zones d'utilisation proposées ou que les autres effets recherchés ne sont pas jugés bénéfiques dans lesdites conditions, aucune agréation ne doit être accordée pour les utilisations en cause.

2.1.2. Le contrôle, la protection ou les autres effets recherchés doivent avoir une intensité, une uniformité et une persistance d'action équivalentes à celles offertes par l'utilisation de produits de référence appropriés. S'il n'existe pas de produit de référence approprié, il y a lieu d'établir que l'emploi du pesticide à usage agricole dans les conditions agronomiques, phytosanitaires, environnementales, y compris climatiques, de la zone d'utilisation proposée est assurément bénéfique quant à l'intensité, l'uniformité et la persistance du contrôle, de la protection ou des autres effets recherchés.

2.1.3. Le cas échéant, l'évolution du rendement obtenu lors de l'utilisation du produit et la réduction des pertes durant le stockage doivent être comparables, quantitativement et/ou qualitativement, à celles résultant de l'utilisation de produits de référence appropriés. S'il n'existe pas de produit de référence approprié, il y a lieu d'établir que l'emploi du pesticide à usage agricole dans les conditions agronomiques, phytosanitaires, environnementales, y compris climatiques, de la zone d'utilisation proposée est assurément bénéfique, quantitativement et/ou qualitativement, en termes d'évolution du rendement et de réduction des pertes durant le stockage.

2.1.4. Les conclusions relatives à l'efficacité de la préparation doivent être applicables à toutes les zones dans lesquelles elle doit être agréée et valoir pour toutes les conditions d'utilisation proposées, sauf lorsque l'étiquetage proposé précise que la préparation doit être utilisée dans des conditions spécifiques et limitées (par exemple, infestations légères, types de sols particuliers, conditions de culture particulières).

2.1.5. Lorsque l'étiquette exige d'utiliser la préparation en mélange avec d'autres pesticides à usage agricole spécifiques ou adjuvants, le mélange doit atteindre l'effet souhaité et répondre aux principes énoncés aux points 2.1.1 à 2.1.4.

Lorsque l'étiquette recommande d'utiliser la préparation en mélange avec d'autres pesticides à usage agricole spécifiques ou adjuvants, le Ministre n'accepte la recommandation que si elle est bien fondée.

### 2.2. Absence d'effets inacceptables sur les végétaux ou produits végétaux

2.2.1. Il doit y avoir absence d'effets phytotoxiques pertinents sur les végétaux ou produits végétaux traités, sauf si l'étiquette mentionne des restrictions d'emploi.

2.2.2. Au moment de la récolte, le rendement ne doit pas subir de réduction due aux effets phytotoxiques qui le ramène en deçà du niveau qui pourrait être atteint sans utilisation du pesticide à usage agricole, sauf si la réduction est compensée par d'autres avantages tels qu'une amélioration qualitative des végétaux ou produits végétaux traités.

2.2.3. Il ne doit pas y avoir d'effets négatifs inacceptables sur la qualité des végétaux ou produits végétaux traités, à l'exception des effets négatifs à la transformation lorsque l'étiquette précise que la préparation ne doit pas être appliquée aux cultures destinées à la transformation.

2.2.4. Il ne doit pas y avoir d'effets négatifs inacceptables sur les végétaux ou produits végétaux traités utilisés pour la multiplication ou la reproduction, et notamment sur la viabilité, la germination, l'enracinement et l'établissement, sauf lorsque l'étiquette précise que la préparation ne doit pas être appliquée aux végétaux ou produits végétaux destinés à la multiplication ou la reproduction.

2.2.5. Il ne doit pas y avoir d'impact inacceptable sur les cultures suivantes, sauf lorsque l'étiquette précise que certains végétaux sont vulnérables au produit et ne doivent pas être cultivés après la culture traitée.

2.2.6. Il ne doit pas y avoir d'impact inacceptable sur les cultures adjacentes, sauf lorsque l'étiquette recommande de ne pas appliquer la préparation lorsque les cultures voisines sont particulièrement vulnérables.

2.2.7. Lorsque l'étiquette exige d'utiliser la préparation en mélange avec d'autres pesticides à usage agricole ou des adjuvants, le mélange doit répondre aux principes énoncés aux points 2.2.1 à 2.2.6.

2.2.8. Les instructions proposées pour le nettoyage du matériel d'application doivent être claires, efficaces et aisément applicables et garantir l'élimination de tout résidu du pesticide à usage agricole de nature à provoquer ultérieurement des dégâts.

### 2.3. Impact sur les vertébrés à combattre

Une agréation pour un pesticide à usage agricole destiné à éliminer les vertébrés n'est délivrée que si :

- la mort est synchrone avec l'extinction de la conscience, ou
- la mort intervient de façon immédiate, ou
- il y a réduction graduelle des fonctions vitales non accompagnées de signes de souffrance manifeste.

Dans le cas de produits répulsifs, l'effet recherché doit être obtenu sans que des souffrances inutiles soient infligées aux animaux cibles.

### 2.4. Impact sur la santé humaine ou animale

#### 2.4.1. Du pesticide à usage agricole

2.4.1.1. Il n'est pas accordé d'agréation si le niveau d'exposition de l'opérateur pendant la manipulation et l'application du pesticide à usage agricole dans les conditions d'utilisation proposées (et notamment le dosage et le mode d'application) dépasse le niveau d'exposition acceptable de l'opérateur (NEAO).

En outre, la délivrance de l'agréation est subordonnée au respect de la valeur limite établie pour la substance active et/ou les composantes toxiques du produit en application de la directive 80/1107/CEE du Conseil, du 27 novembre 1980, concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à une exposition à des agents chimiques, physiques et biologiques pendant le travail et de la directive 90/394/CEE du Conseil, du 28 juin 1990, concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes au travail.

2.4.1.2. Lorsque les conditions d'utilisation proposées exigent le port d'un vêtement ou équipement de protection, l'agréation n'est accordée que si ces articles sont efficaces et conformes aux dispositions communautaires en la matière, peuvent être obtenus aisément par l'utilisateur et sont utilisables dans les conditions d'application du pesticide à usage agricole, compte tenu notamment des conditions climatiques.

2.4.1.3. Les pesticides à usage agricole qui, à cause de certaines propriétés ou en cas d'erreur de manipulation ou d'utilisation, peuvent présenter des risques élevés doivent faire l'objet de restrictions particulières concernant notamment les dimensions de l'emballage, le type de formulation, la distribution et le mode et les conditions d'emploi. En outre, les pesticides à usage agricole classés comme très toxiques ne peuvent pas être agréés pour une utilisation par des utilisateurs non professionnels.

2.4.1.4. Les périodes d'attente et de réintroduction de sécurité et autres précautions doivent garantir que l'exposition des personnes ou des travailleurs exposés après l'application du pesticide à usage agricole n'excède pas le NAO établi pour sa substance active ou ses composantes significatives sur le plan toxicologique ni, le cas échéant, les valeurs limites fixées pour lesdites composantes conformément aux dispositions de la Communauté européenne visées au point 2.4.1.1.

2.4.1.5. Les périodes d'attente et de réintroduction de sécurité et autres précautions doivent être définies de manière à ne pas avoir d'incidence négative sur les animaux.

2.4.1.6. Les périodes d'attente et de réintroduction de sécurité et autres précautions visant à assurer le respect des NAO et valeurs limites doivent être réalistes; des précautions particulières doivent être prises en cas de nécessité.

#### 2.4.2. Des résidus

2.4.2.1. Les agréations doivent assurer que les résidus proviennent des quantités de pesticide à usage agricole minimales nécessaires pour un traitement adéquat selon la bonne pratique agricole, dont les modalités d'application (périodes d'attente, périodes de stockage, intervalles avant la récolte) réduisent à un minimum la présence de résidus au moment de la récolte ou de l'abattage ou, le cas échéant, après le stockage.

2.4.2.2. Lorsqu'il n'existe pas de LMR communautaire<sup>1</sup> ou provisoire (nationale ou communautaire), une LMR provisoire est établie conformément à l'article 10.6°; les conclusions relatives aux niveaux fixés doivent être applicables dans toutes les conditions de nature à influencer les niveaux de résidus qui subsistent dans les cultures, telles que le calendrier, la dose, la fréquence et le mode d'application.

2.4.2.3. Lorsqu'il y a divergence entre les conditions d'utilisation nouvelles du pesticide à usage agricole et les conditions dans lesquelles une LMR provisoire a été établie antérieurement au niveau national ou communautaire, le Ministre n'agrée le pesticide à usage agricole que si le demandeur peut établir que son utilisation recommandée n'entraînera aucun dépassement de ladite LMR ou si une nouvelle LMR provisoire est définie conformément à l'article 10.6° ou par la Commission, conformément à l'article 4 paragraphe 1 point f) de Directive.

2.4.2.4. Lorsqu'il existe une LMR communautaire, le Ministre n'agrée le pesticide à usage agricole que si le demandeur peut établir que son utilisation recommandée n'entraînera aucun dépassement de ladite LMR, ou si une nouvelle LMR communautaire a été définie selon les procédures prévues dans la réglementation communautaire pertinente.

2.4.2.5. Dans les cas visés aux points 2.4.2.2 et 2.4.2.3, toute demande d'agréation doit être accompagnée d'une évaluation du risque qui s'appuie sur l'hypothèse d'exposition la plus défavorable des consommateurs, mais fondée sur la bonne pratique agricole.

Compte tenu de toutes les utilisations officielles, l'utilisation proposée ne doit pas être agréée si la meilleure estimation possible de l'exposition des consommateurs est supérieure à la dose journalière admissible (DJA).

2.4.2.6. Lorsque la transformation affecte la nature des résidus, l'établissement d'une évaluation du risque distincte dans les conditions définies au point 2.4.2.5 peut être nécessaire.

<sup>1</sup> On entend par LMR communautaire une LMR établie en application de la directive 76/895/CEE du Conseil, du 23 novembre 1976, concernant la fixation de teneurs maximales pour les résidus de pesticides sur et dans les fruits et légumes, de la directive 86/362/CEE du Conseil, du 24 juillet 1986, concernant la fixation de teneurs maximales pour les résidus de pesticides sur et dans les céréales, de la directive 86/363/CEE du Conseil, du 24 juillet 1986, concernant la fixation de teneurs maximales pour les résidus de pesticides sur et dans les denrées alimentaires d'origine animale, du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil, du 26 juin 1990, établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales en résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale, de la directive 90/642/CEE du Conseil, du 27 novembre 1990, concernant la fixation de teneurs maximales pour les résidus de pesticides sur et dans certains produits d'origine végétale, dont les fruits et légumes ou de la directive 91/132/CEE du Conseil, du 4 mars 1991, modifiant la directive 74/63/CEE concernant les substances et produits indésirables dans l'alimentation des animaux.

2.4.2.7. Lorsque les végétaux ou produits végétaux traités sont destinés à l'alimentation des animaux, les résidus présents ne doivent pas avoir d'impact néfaste sur la santé des animaux.

## 2.5. Incidence sur l'environnement

### 2.5.1. Sort et diffusion dans l'environnement

2.5.1.1. Il n'est pas accordé d'agrément lorsque la substance active et, s'ils sont significatifs du point de vue toxicologique, écotoxicologique ou environnemental, les métabolites et produits de dégradation ou de réaction résultant de l'utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées :

- lors d'essais au champ, subsistent dans le sol pendant plus d'un an ( $DT_{90} > 1$  an et  $DT_{50} > 3$  mois), ou
- lors d'essais en laboratoire, forment des résidus non extractibles dans des proportions supérieures à 70 % de la dose initiale après 100 jours et présentent un taux de minéralisation inférieur à 5 % en 100 jours,

à moins qu'il soit établi scientifiquement que, dans les conditions pertinentes de terrain, l'accumulation dans le sol est insuffisante pour provoquer une teneur en résidus inacceptable dans les cultures ultérieures et qu'il ne se produit pas d'effets phytotoxiques inacceptables sur les cultures ultérieures ni d'impact inacceptable sur des espèces non visées, conformément aux exigences définies en la matière aux points 2.5.1.2, 2.5.1.3, 2.5.1.4 et 2.5.2.

#### 2.5.1.2. a) Une agrément n'est accordée que dans les cas suivants :

1) lorsque des données de monitoring adéquates et pertinentes relatives aux conditions d'utilisation proposées du pesticide à usage agricole ne sont pas disponibles et que, sur la base de l'évaluation, il apparaît que, après utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées, la concentration prévisible de la substance active ou des métabolites pertinents et produits de dégradation ou de réaction dans l'eau souterraine destinée à la production d'eau potable ne dépasse pas la plus faible des concentrations suivantes :

i) la concentration maximale admissible fixée par la directive 80/778/CEE du Conseil, du 15 juillet 1980, relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine; ou

ii) la concentration maximale établie par la Commission des Communautés européennes lors de l'inclusion de la substance active dans l'annexe I de la Directive, sur la base de données appropriées, notamment toxicologiques ou, lorsque celle-ci n'a pas été établie, la concentration correspondant à un dixième de la DJA établie lors de l'inclusion de la substance active dans l'annexe I de la Directive;

2) lorsque des données de monitoring adéquates et pertinentes relatives aux conditions d'utilisation proposées pour le pesticide à usage agricole sont disponibles et permettent de conclure que, dans la pratique, après utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées, la concentration de la substance active ou des métabolites pertinents et produits de dégradation ou de réaction dans l'eau souterraine destinée à la production d'eau potable n'a pas dépassé ou ne dépasse plus et ne risque pas de dépasser la concentration maximale appropriée indiquée au point 1) qui précède.

b) Indépendamment des dispositions du paragraphe a) et lorsque la concentration indiquée au paragraphe a) point 1) ii) est supérieure à celle indiquée au paragraphe a) point 1) i), une agrément conditionnelle, qui n'est pas une autorisation au sens de l'article 10 paragraphe 1 de la Directive et qui est limitée à une durée de 5 ans au maximum, peut être délivrée seulement dans le cas où les conditions énoncées aux points 1) ou 2) qui suivent sont satisfaites :

1) lorsque des données du monitoring adéquates et pertinentes aux conditions d'utilisation proposées pour le pesticide à usage agricole ne sont pas disponibles, chaque agrément conditionnelle délivrée est soumise aux exigences suivantes :

i) sur la base de l'évaluation, il apparaît que, après utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées, la concentration prévisible de la substance active ou des métabolites pertinents et produits de dégradation ou de réaction dans l'eau souterraine destinée à la production d'eau potable ne dépasse pas la concentration maximale indiquée au paragraphe a) point 1) ii); et

ii) il est assuré qu'un programme de monitoring adéquat couvrant des zones susceptibles d'être contaminées est instauré ou est prolongé, selon des méthodes d'échantillonnage et d'analyse pertinentes, et permet d'estimer si la concentration maximale indiquée au paragraphe a) point 1) i) sera dépassée;

iii) le cas échéant, l'agrément est assortie de conditions ou de restrictions concernant l'utilisation du produit en question, qui seront mentionnées sur l'étiquette, compte tenu des conditions phytosanitaires, agronomiques et environnementales, y compris climatiques, qui existent dans la région d'utilisation envisagée;

iv) si nécessaire, l'agrément conditionnelle est modifiée ou retirée, conformément aux articles 28 et 29, § 1er lorsque les résultats de monitoring montrent que, malgré l'imposition des conditions ou des restrictions visées au point iii) qui précède, après utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées, la concentration de la substance active ou des métabolites pertinents et produits de dégradation ou de réaction dans l'eau souterraine destinée à la production d'eau potable dépassera la concentration indiquée au paragraphe a) point 1) i);

2) lorsque des données de monitoring adéquates et pertinentes relatives aux conditions d'utilisation du pesticide à usage agricole sont disponibles et permettent de conclure que, dans la pratique, après utilisation du pesticide à usage agricole selon les conditions proposées, il n'y a pas de risque que la concentration de la substance active ou des métabolites pertinents et produits de dégradation ou de réaction dans l'eau souterraine destinée à la production d'eau potable dépasse la concentration maximale indiquée au paragraphe a) point 1) ii), chaque agrément conditionnelle délivrée est soumise aux exigences suivantes :

i) il est procédé à une investigation préalable de l'importance du risque que la concentration maximale indiquée au paragraphe a) point 1) i) soit dépassée et des facteurs impliqués;

ii) il est assuré qu'un programme adéquat, constitué par des actions visées au paragraphe b) point 1) ii), iii) et iv), est instauré ou est prolongé pour garantir que, dans la pratique, la concentration ne dépassera pas la concentration maximale admissible indiquée au paragraphe a) point 1) i).

c) Si, à l'expiration de l'agrément conditionnelle, les résultats du monitoring montrent que, dans la pratique, la concentration de la substance active ou des métabolites pertinents et produits de dégradation ou de réaction résultant de l'utilisation du pesticide à usage agricole, selon les conditions d'utilisation proposées, dans l'eau souterraine destinée à la production d'eau potable a été réduite à un niveau approchant la concentration maximale admissible indiquée au paragraphe a) point 1) i) et s'il est estimé que d'autres modifications dans les conditions d'utilisation proposées pourraient assurer que la concentration prévisible sera réduite au-dessous de cette concentration maximale, une nouvelle agrément conditionnelle, comportant ces modifications nouvelles, peut être accordée pour une seule période ne dépassant pas cinq ans.

d) Le Ministre peut à tout moment introduire des conditions ou restrictions appropriées à l'utilisation du produit en tenant compte des conditions locales phytosanitaires, agronomiques, environnementales, y compris climatiques, afin d'assurer le respect de la concentration indiquée au paragraphe a) 1) i) dans les eaux destinées à la consommation humaine, conformément à la directive 80/778/CEE.

2.5.1.3. Il n'est pas accordé d'agrément si, après utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées, la concentration prévisible de la substance active ou des métabolites et produits de dégradation ou de réaction dans les eaux superficielles :

- dépasse, lorsque les eaux superficielles de la zone d'utilisation prévue ou celles provenant de cette zone doivent produire de l'eau potable, les valeurs fixées par la directive 75/440/CEE du Conseil, du 16 juin 1975, concernant la qualité requise des eaux superficielles destinées à la production d'eau alimentaire dans les Etats membres, ou

- a une incidence jugée inacceptable sur les espèces non visées, et notamment sur les animaux, conformément aux exigences établies en la matière au point 2.5.2.

Les instructions d'emploi proposées pour le pesticide à usage agricole, y compris le mode de nettoyage de l'équipement d'application, doivent réduire à un minimum la probabilité de contamination accidentelle des eaux superficielles.

2.5.1.4. Il n'est pas accordé d'agrément si la concentration de la substance active dans l'atmosphère dans les conditions d'utilisation proposées est telle que le niveau d'exposition acceptable ou les valeurs limites fixées pour les opérateurs, travailleurs ou personnes présentes visés au point 2.4.1 sont dépassés.

#### 2.5.2. Impact sur les espèces non visées

2.5.2.1. Il n'est pas accordé d'agrément en cas d'exposition potentielle d'oiseaux et autres vertébrés terrestres non visés si :

- le ratio toxicité aiguë et à court terme/exposition pour les oiseaux et vertébrés terrestres non visés est inférieur à 10 sur la base de la  $LD_{50}$  ou le ratio toxicité à long terme/exposition inférieur à 5, à moins qu'une évaluation appropriée du risque n'établisse concrètement l'absence d'impact inacceptable après utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées,

- l'indice de bioconcentration (IBC, relatif aux tissus gras) est supérieur à 1, à moins qu'une évaluation appropriée du risque n'établisse concrètement l'absence d'effets directs ou indirects inacceptables après utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées.

2.5.2.2. Il n'est pas accordé d'agrément en cas d'exposition potentielle des organismes aquatiques si :

- le ratio toxicité/exposition pour les poissons et la daphnie est inférieur à 100 pour l'exposition aiguë et à 10 pour l'exposition à long terme, ou

- le ratio inhibition de la croissance des algues/exposition est inférieur à 10, ou

- l'indice de bioconcentration maximal (IBC) est supérieur à 1000 pour les substances actives facilement biodégradables ou à 100 pour celles qui ne le sont pas, dans les pesticides à usage agricole concernés, à moins qu'une évaluation appropriée du risque n'établisse concrètement que l'utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées n'a pas d'impact inacceptable sur la survie des espèces exposées directement ou indirectement (prédateurs).

2.5.2.3. Il n'est pas accordé d'agrément en cas d'exposition potentielle des abeilles communes si les quotients de danger d'exposition des abeilles par contact ou par voie orale sont supérieurs à 50, à moins qu'une évaluation appropriée du risque n'établisse concrètement que l'utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées n'a pas d'impact inacceptable sur les larves, le comportement des abeilles et la survie et le développement de la colonie.

2.5.2.4. Il n'est pas accordé d'agrément d'utilisation en cas d'exposition potentielle d'arthropodes utiles autres que l'abeille commune si plus de 30 % des organismes cobayes sont affectés lors des tests létaux et sublétaux en laboratoire effectués à la dose d'application maximale proposée, à moins qu'une évaluation appropriée du risque n'établisse concrètement que l'utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées n'a pas d'impact inacceptable sur les organismes en question. Toute affirmation de sélectivité et toute proposition d'utilisation dans le cadre d'un système intégré de lutte contre les parasites doivent être dûment étayées.

2.5.2.5. Il n'est pas accordé d'agrément en cas d'exposition potentielle des vers de terre si le ratio toxicité aiguë/exposition des vers est inférieur à 10 ou le ratio toxicité à long terme/exposition inférieur à 5, à moins qu'une évaluation appropriée du risque n'établisse concrètement que l'utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées est inoffensive pour les vers de terre.

2.5.2.6. Il n'est pas accordé d'agrément en cas d'exposition potentielle des micro-organismes du sol non visés si les tests de minéralisation de l'azote ou du carbone effectués en laboratoire révèlent une modification de ces processus de plus de 25 % après 100 jours, à moins qu'une évaluation appropriée du risque n'établisse concrètement que l'utilisation du pesticide à usage agricole dans les conditions proposées n'a pas d'impact inacceptable sur l'activité microbienne, compte tenu de la faculté de multiplication des micro-organismes.

#### 2.6. Méthodes d'analyse

Les méthodes proposées doivent correspondre à l'état de la technique. Pour permettre la validation des méthodes d'analyse proposées aux fins du suivi et du contrôle postérieurs à l'agrément, les critères suivants doivent être remplis :

##### 2.6.1. pour l'analyse de la composition :

la méthode doit permettre de déterminer et d'identifier la ou les substances actives et, si nécessaire, toute impureté et tout coformulant significatif du point de vue toxicologique, écotoxicologique ou environnemental;

##### 2.6.2. pour l'analyse des résidus :

i) la méthode doit permettre de déterminer et de confirmer la présence de résidus significatifs du point de vue toxicologique, écotoxicologique ou environnemental;

ii) le taux moyen de récupération doit être compris entre 70 % et 110 %, avec un écart type relatif inférieur ou égal à 20 %;

iii) la répétabilité doit être inférieure aux valeurs indiquées ci-après pour les résidus dans les denrées alimentaires :

| Teneur en résidus<br>mg/kg | Différence<br>mg/kg | Différence<br>en % |
|----------------------------|---------------------|--------------------|
| 0,01                       | 0,005               | 50                 |
| 0,1                        | 0,025               | 25                 |
| 1                          | 0,125               | 12,5               |
| >1                         |                     | 12,5               |

Les valeurs intermédiaires sont déterminées par interpolation à partir d'une représentation log-logarithmique;

iv) la reproductibilité doit être inférieure aux valeurs indiquées ci-après pour les résidus dans les denrées alimentaires :

| Teneur en résidus<br>mg/kg | Différence<br>mg/kg | Différence<br>en % |
|----------------------------|---------------------|--------------------|
| 0,01                       | 0,01                | 100                |
| 0,1                        | 0,05                | 50                 |
| 1                          | 0,25                | 25                 |
| >1                         |                     | 25                 |

Les valeurs intermédiaires sont déterminées par interpolation à partir d'une représentation log-logarithmique;

v) en cas d'analyse des résidus présents dans les végétaux, produits végétaux, denrées alimentaires, aliments pour animaux ou produits d'origine animale traités, la sensibilité des méthodes proposées doit satisfaire aux critères suivants, sauf lorsque la teneur maximale en résidus établie ou proposée correspond à la limite de détermination :

Limite de détermination en fonction de la teneur maximale en résidus (LMR) proposée, provisoire ou communautaire :

| LMR mg/kg  | limite de détermination (mg/kg) |
|------------|---------------------------------|
| > 0,5      | 0,1                             |
| 0,5 - 0,05 | 0,1 - 0,02                      |
| < 0,05     | LMR x 0,5                       |

## 2.7. Propriétés physiques et chimiques

2.7.1. Lorsqu'il existe une norme FAO appropriée, cette norme doit être respectée.

2.7.2. Lorsqu'il n'existe pas de norme FAO appropriée, les propriétés physiques et chimiques du pesticide à usage agricole doivent satisfaire aux exigences suivantes :

### a) Propriétés chimiques

La différence entre le contenu déclaré et le contenu réel de la substance active du pesticide à usage agricole ne doit pas dépasser les tolérances suivantes, et ce pendant toute la durée de conservation du produit :

| Contenu déclaré<br>en g/kg ou g/l à 20 °C | Tolérance  |
|---|--|
| jusqu'à 25                                | ± 15 % formulation homogène<br>± 25 % formulation non homogène |
| au-dessus de 25 jusqu'à 100               | ± 10 %   |
| au-dessus de 100 jusqu'à 250              | ± 6 %  |
| au-dessus de 250 jusqu'à 500              | ± 5 %  |
| au-dessus de 500                          | ± 25 g/kg ou + 25 g/l  |

### b) Propriétés physiques

Le pesticide à usage agricole doit satisfaire aux critères physiques (dont la stabilité pendant le stockage) définis pour le type de formulation approprié dans le "manuel pour le développement et l'utilisation des normes FAO pour les produits de protection des plantes".

2.7.3. Lorsque l'étiquette proposée exige ou recommande d'utiliser la préparation en mélange avec d'autres pesticides à usage agricole et/ou adjuvants et contient des indications sur la compatibilité de la préparation avec d'autres pesticides à usage agricole avec lesquels elle est mélangée, ces produits ou adjuvants doivent être physiquement et chimiquement compatibles dans le mélange.

Vu pour être annexé à l'arrêté ministériel du 12 février 1996.

Le Ministre de l'Agriculture et des Petites et Moyennes Entreprises,

K. PINXTEN