



## Note d'information aux pétitionnaires

### sur la méthodologie et les éléments à renseigner pour l'évaluation des préparations phytopharmaceutiques utilisées en mélanges extemporanés soumis à évaluation préalable en accord avec l'arrêté du 7 avril 2010

#### Note to applicants

#### on the methodology and the information to be specified for the assessment of pesticides used in tank-mixtures subject to prior assessment in accordance with the French Ministerial Order of 7 April 2010 (see Appendix 1)

#### 1. Préambule

Cette note est composée des éléments suivants :

- Contexte réglementaire
- Demande administrative et constitution du dossier de demande
- Principe de l'évaluation et informations requises
- Exemples d'évaluation et modèle pour la présentation de l'évaluation

Cette note se substitue à l'ensemble des documents préalablement utilisés dans le cadre de l'évaluation de mélanges extemporanés de préparations phytopharmaceutiques.

#### 2. Contexte réglementaire

Arrêté du 7 avril 2010 relatif à l'utilisation des mélanges extemporanés de produits visés à l'article L. 253-1 du code rural.

L'article 1 de l'arrêté du 7 avril 2010 indique que l'utilisation des mélanges extemporanés de produits phytopharmaceutiques dont la liste figure en annexe de l'arrêté est interdite.

Par dérogation à l'article 1, l'article 2 prévoit que l'utilisation de ces mélanges peut être autorisée s'ils sont inscrits sur une liste publiée au *Bulletin officiel* du ministère chargé de l'agriculture et de la pêche, après évaluation et avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire chargée de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

Les catégories de mélanges extemporanés devant faire l'objet d'une évaluation préalable sont les suivantes (annexe 1 de l'arrêté du 7 avril 2010):

1. Les mélanges comprenant :
  - au moins un produit étiqueté très toxique (T +) ;
  - ou au moins un produit étiqueté toxique (T) ;
  - au moins deux produits comportant une des phrases de risque R 40 ou R 68 ;
  - ou au moins deux produits comportant la phrase de risque R 48 ;
  - ou au moins deux produits comportant une des phrases de risque R 62 ou R 63 ou R 64.
2. Les mélanges comprenant au moins un produit de classe 4 pour les risques aquatiques ou terrestres dont la ZNT (zone non traitée à respecter en bordure des points et cours d'eau) est de 100 m ou plus.
3. Les mélanges utilisés durant la floraison ou au cours des périodes de production d'exsudats, au sens de l'article 1<sup>er</sup> de l'arrêté du 28 novembre 2003 susvisé, comportant :
  - d'une part, un produit contenant une des substances actives appartenant à la famille chimique des pyréthriinoïdes ;
  - et, d'autre part, un produit contenant une des substances actives appartenant aux familles chimiques des triazoles ou des imidazoles.

### 3. Demande administrative et constitution du dossier de demande

Conformément à l'article 3 de l'arrêté du 7 avril 2010, les dossiers de demande d'inscription d'un mélange sur la liste mentionnée à l'article 2 de l'arrêté sont à faire parvenir à l'Agence nationale de Sécurité Sanitaire à l'adresse suivante :

**Anses - DPR - UGAmm**  
**253 avenue du Général Leclerc**  
**94701 MAISONS ALFORT CEDEX**  
**Tel : +33 (0)1 49 77 46 73**  
**Télécopie : +33 (0)1 49 77 21 50**  
**Courrier électronique : [dpr.ugamm@anses.fr](mailto:dpr.ugamm@anses.fr)**

Les documents nécessaires à la constitution des dossiers sont disponibles sur le site internet du ministère en charge de l'agriculture : <http://agriculture.gouv.fr/les-melanges>

Dans tous les cas, fournir, le document de demande d'enregistrement d'un mélange de produits phytopharmaceutiques, les documents administratifs et les documents techniques complets en 2 exemplaires papiers originaux, et 2 exemplaires sur support électronique (Cdrom, DVD) sous format Word (ou Excel ou équivalent) .

Les documents administratifs et techniques doivent être présentés de façon séparée.

Indiquer sur chaque support électronique le nom du mélange concerné. Si plusieurs demandes font partie du même envoi ou dépôt, il est important de fournir pour chaque demande le nombre d'exemplaires requis (papier et électronique) et de ne pas inclure dans le même document papier ou électronique des demandes concernant des produits différents. Il est également important de bien séparer les documents par section qui doivent faire l'objet d'une présentation indépendante l'une des autres.

### **Pièces à produire lors du dépôt de dossiers de demande d'inscription d'un mélange sur la liste mentionnée à l'article 2 de l'arrêté du 7 avril 2010**

#### 3.1 Documents administratifs

- Document de demande d'enregistrement d'un mélange de produits phytopharmaceutiques
- Document D1, présenté en annexe 1 de cette note, pour chaque préparation uniquement pour les usages revendiqués dans le mélange.
- Document D1, présenté en annexe 2 de cette note pour le mélange pour les usages revendiqués pour le mélange.
- Lettres d'accords, le cas échéant, des différents détenteurs des AMM des produits associés dans le cadre du mélange.
- Dans le cas de mélanges avec des produits seconds noms commerciaux, de revente, d'importation parallèle ou de produits bis, utiliser le formulaire de correspondance « Fiche de liaison produits de référence - produits assimilés ».
- Composition intégrale de chaque préparation faisant l'objet du mélange.
- FDS de chaque préparation.

#### 3.2 Documents techniques

Les documents techniques liés à chacune des sections comme indiqué ci-après sont à soumettre de façon séparée pour chaque section.

#### Ces documents devront obligatoirement comprendre :

- Section 1 : physico-chimie et méthode d'analyse
- Section 2 : toxicologie et risques pour l'opérateur, le travailleur, le passant et le résident
- Section 3 : résidus et santé du consommateur

- Section 4 : environnement et écotoxicologie
- Section 5 : dossier biologique

Les requis et le format sont présentés aux points 4 et 5 de cette note.

Les rapports d'études réalisées dans le cadre de la demande d'enregistrement du mélange devront être fournis.

#### **4. Principe de l'évaluation et informations requises**

##### **4.1 Physico-chimie et méthodes d'analyse**

Lorsque deux ou plusieurs préparations sont mélangées, il est nécessaire de s'assurer de la compatibilité des préparations introduites dans le mélange extemporané. En effet, une incompatibilité peut se produire entre les différents éléments menant par exemple à une précipitation, à une floculation, à une formation excessive de mousse, à une diminution de l'efficacité de chacune de préparation prise isolément.

L'évaluation se base principalement sur l'évaluation des différentes préparations destinées à être utilisées en mélange. Pour contrôler l'éventuelle incompatibilité, différents tests sont requis.

Dans le cas de mélanges, il est nécessaire de respecter un ordre d'introduction des préparations dans la cuve. Cet ordre devra être présenté dans le dossier et il conviendra de démontrer qu'il n'y a pas d'incompatibilité des préparations les unes vis-à-vis des autres pour une bouillie formée selon l'ordre de versement des éléments proposés.

- Le dossier technique concernant la physico-chimie et les méthodes d'analyse devra comporter les éléments suivants. Les tests devront être réalisés selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et les conditions générales de mise en œuvre précisées pour la préparation de la bouillie (dilution des préparations dans la bouillie). Les déterminations sont faites sur la bouillie à la concentration minimale et maximale d'application selon les exigences des tests en tenant compte de l'ordre d'introduction des préparations dans le mélange.
- Aspect de la bouillie.
- pH permettant de s'assurer que le pH du mélange n'est pas incompatible avec la stabilité des substances actives présentes (substances actives instables à certains pH par ex).
- Persistance de la mousse de la bouillie.
- Tamisage humide de la bouillie.
- Emulsifiabilité de la bouillie (si applicable).
- Suspensibilité (si applicable).
- Stabilité de la dispersion.
- Spontanéité de la dispersion.

Les recommandations indiquées dans la norme ASTM (E 1518-99) « *standard practice for evaluation of physical compatibility of pesticides in aqueous tank mixtures by the dynamic shaker method* » pourront être utilisées dans la détermination de la compatibilité physique et chimique du mélange.

##### **4.2 Toxicologie et risques pour l'opérateur, le travailleur, le passant et le résident**

Les règles de préparation du mélange extemporané sont décrites dans l'arrêté mélange du 7 avril 2010. Les préparations étant mélangées successivement dans la cuve de pulvérisation, l'opérateur est potentiellement exposé au mélange de ces préparations uniquement pendant la phase de pulvérisation de la bouillie. Le travailleur et le résident peuvent être exposés au mélange de substances actives par contact avec les végétaux traités après la phase de pulvérisation. Le passant peut être exposé au mélange de substances actives pendant la phase de pulvérisation (dérive).

Une méthodologie d'évaluation par étapes est adoptée. L'étape préliminaire a pour objectif d'identifier les effets synergiques potentiels induit par le mélange. La première étape est une étape intermédiaire de vérification de l'acceptabilité du risque pour chaque préparation utilisée dans le cadre du mélange sur la base

d'hypothèse de pire cas pour la pénétration cutanée. Elle est obligatoirement suivie de la deuxième étape qui porte véritablement sur l'évaluation des effets en mélange. Cette étape est simple à mettre en œuvre et repose sur des hypothèses de pire cas, en comparaison de la troisième étape, plus complexe, mais considérée comme plus réaliste au regard des risques à estimer. Ainsi, un risque jugé acceptable dans le cadre de la deuxième étape ne nécessitera pas la mise en œuvre de la troisième étape.

#### **4.2.1 Etape préliminaire**

Il conviendra de renseigner les modes d'action des substances actives<sup>1</sup> en prenant en compte les données du dossier de chaque substance active et les études disponibles dans la littérature, et d'analyser leurs potentiels effets en mélange.

Si aucun effet synergique n'est rapporté ou suspecté, les effets toxicologiques des substances actives mélangées sont considérés additifs en première approche.

#### **4.2.2 Première étape : évaluation de chaque préparation séparément**

Cette étape sera réalisée en accord avec la méthodologie actuellement utilisée pour l'évaluation des préparations. L'évaluation sera effectuée pour chaque préparation et chaque substance pour l'opérateur, le travailleur, le passant et le résident (si nécessaire).

Les paramètres d'entrée des modèles utilisés restent inchangés sauf pour la pénétration cutanée des substances actives.

- Pour la phase de mélange remplissage : le pourcentage de pénétration cutanée de chaque substance active non diluée sera utilisé pour l'évaluation de la préparation (il n'est pas attendu d'exposition au mélange des préparations pendant cette phase). Les valeurs de pénétration cutanée utilisées correspondent à celles retenues dans le cadre de l'examen des préparations pour leur Autorisation de Mise sur le Marché.
- Pour la phase d'application : le pourcentage de pénétration cutanée de chaque substance active diluée dans la bouillie sera de 100 % par défaut dans une première approche afin de prendre en compte les interactions éventuelles entre les préparations (présence de coformulants, volumes de dilution différents...).

L'estimation des expositions pour chaque préparation sera réalisée en prenant en compte le niveau de protection maximal déterminé lors de l'évaluation de chaque préparation.

Le critère décisionnel reste inchangé : le niveau estimé d'exposition à chaque substance doit être inférieur à son AOEL (ou le quotient de risque défini par exposition interne / AOEL doit être inférieur à 1) pour que le risque soit considéré comme acceptable selon le règlement (CE) n°1107/2009.

Si le risque est considéré comme acceptable une évaluation des effets en mélange doit être réalisée (étape 2), afin d'évaluer les effets potentiels liés au mélange.

Si le risque est considéré comme inacceptable, il est possible d'affiner l'évaluation. Le paramètre pouvant être affiné est le pourcentage de la pénétration cutanée des substances actives diluées dans la bouillie, qui par défaut a été fixé à 100 %.

Ceci est possible par comparaison des préparations et conditions du mélange : comparaisons des compositions des préparations, volumes de dilution utilisés comparables par rapport à ceux utilisés pour chaque préparation prise individuellement.

Sur avis d'expert et en prenant en compte les critères présentés ci-dessus, les pourcentages de pénétration cutanée des substances actives diluées dans la bouillie déterminés pour chaque préparation pourront être utilisés pour l'évaluation ou éventuellement une valeur par défaut de 10 %.

<sup>1</sup> Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures (Preliminary Opinion approved for Public Consultation). Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS); Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER); Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), 2011.

S'il n'est pas possible d'extrapoler les pourcentages d'absorption cutanée des substances actives diluées dans la bouillie, la fourniture d'une étude spécifique d'absorption cutanée des substances présentes dans la bouillie dans le cadre du mélange à la dilution maximale revendiquée devra être fournie.

Une évaluation sera présentée en prenant en compte la pénétration cutanée affinée.

#### **4.2.3 Deuxième étape : évaluation des effets en mélange.**

Si aucun effet synergique n'est rapporté ou suspecté (voir étape préliminaire), les effets de chaque substance présentes dans la bouillie seront considérés comme additifs par défaut, cette hypothèse peut être considérée comme une situation de pire cas.

Si des effets synergiques sont identifiés entre les substances actives présentes dans les préparations, le risque ne sera considéré comme acceptable que si le critère décisionnel précisé ci-après est satisfait.

Les effets sur lesquels sont établis les AOEL de chacune des substances actives sont considérés comme additifs.

L'évaluation sera réalisée avec les mêmes paramètres que dans la première étape. Les quotients de risques de chaque substance (QR) vont servir à calculer un Indice de Risque pour le mélange (IR) selon la méthode suivante :

$$IR = \sum QR_{sa}$$

L'IR étant la somme des QR de chaque substance active.

Le quotient de risque est défini comme : estimation de l'exposition interne / AOEL.

Le critère décisionnel est le suivant :

- Si  $IR < 1$  le risque lié à l'utilisation du mélange sera considéré comme acceptable ;
- Si  $IR > 1$  le risque lié à l'utilisation du mélange sera considéré comme inacceptable.

Si des effets synergiques sont identifiés entre les substances actives présentes dans les préparations, le risque lié à l'utilisation du mélange sera considéré comme acceptable si l'IR est inférieur à une valeur inférieure ou égal à 1. Cette valeur sera déterminée au cas par cas, afin de prendre en compte les effets synergiques et en fonction des données disponibles. En conséquence, le risque sera considéré comme acceptable si  $IR < 0,1-1$ .

Si le risque est considéré comme inacceptable dans cette étape, il est possible d'affiner l'évaluation lors de l'étape 3.

#### **4.2.4 Troisième étape : identification de l'additivité des effets.**

En première approche les effets sur lesquels sont établis les AOEL de chacune des substances actives sont considérés comme étant additifs par défaut. Dans cette étape, il s'agira de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

A partir des données utilisées pour l'évaluation européenne de chaque substance active et de données pertinentes et disponibles dans la littérature, il conviendra de déterminer des AOEL spécifiques (AOEL<sub>sa-oc</sub>) pour chaque organe cible/mécanisme d'action identifié et pour chaque substance active.

Les AOEL par organe cible / mécanisme d'action seront déterminées selon les mêmes principes que l'AOEL définie pour la substance (avec les même facteurs de sécurité, selon le document guide SANCO 7531 - rev.10 de juillet 2010).

En se basant sur les estimations d'exposition calculées lors de l'étape 1, des QR par organes cibles seront calculés pour chaque substance et pour chaque organe cible / mécanisme d'action : QR<sub>sa-oc</sub>.

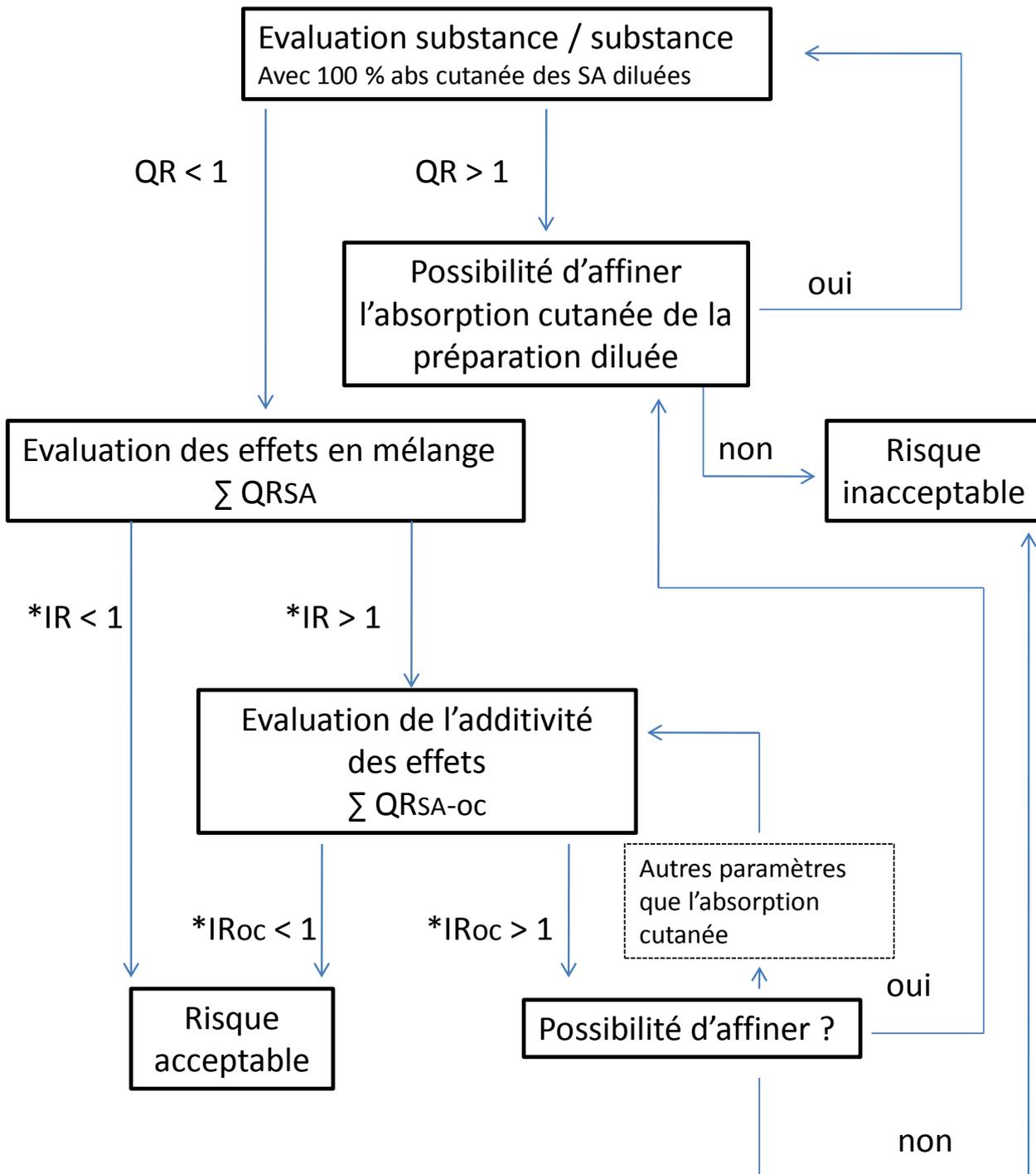
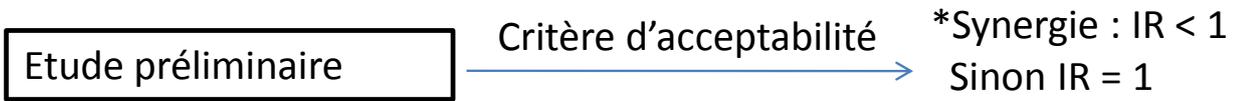
Un IR pour chaque organe cible / mécanisme d'action (IR<sub>oc</sub>) sera calculé selon le même principe que durant l'étape 2 :

$$IR_{oc} = \sum QR_{sa-oc}$$

Le critère décisionnel sera également identique, tous les IRoc devant être inférieur à 1 pour que le risque soit considéré comme acceptable (ou inférieur à l'IR de référence défini dans la seconde étape si des effets synergiques ont été identifiés).

Si un ou plusieurs IRoc est supérieur à 1, il est possible d'affiner l'évaluation des risques. en prenant en compte par exemple des données d'absorption cutanée pour le mélange, des données d'exposition dans les conditions réelles d'utilisation ou toute autre donnée / étude permettant d'affiner le risque (démonstration de la non-additivité des effets, etc...).

**4.2.5 Résumé simplifié de la méthode d'évaluation. Le risque est estimé selon ce schéma pour chaque type de population : opérateur, travailleur, passant et résident (si nécessaire).**



#### 4.3 Résidus et sécurité du consommateur

Pour des pratiques agricoles et des préparations comparables, les résidus dans les denrées consommées peuvent induire une exposition du consommateur qui peut être considérée comme similaire dans les trois situations suivantes :

- application en mélange extemporané de deux préparations ;
- application d'une préparation contenant plusieurs substances actives ;
- applications séquentielles proches dans le temps de ces mêmes préparations contenant ces substances actives.

Ainsi, l'évaluation des risques pour le consommateur de mélanges extemporanés est donc basée sur la même approche que celle utilisée pour l'application des substances actives entrant dans la composition de préparations. Il est toutefois nécessaire, dans le cas d'applications en mélange extemporané, de justifier que le niveau de résidus attendus pour chacune des substances ne sera pas supérieur à celui attendu dans le cas d'application des préparations appliquées indépendamment, selon les préconisations d'utilisation de chacune d'entre elles.

En pratique, le consommateur est potentiellement exposé à un mélange de substances actives qui dépend de sa propre consommation d'aliments et de la teneur en résidus des aliments consommés. Le risque cumulé, dans le cas du consommateur, est lié à la présence simultanée de faibles doses de résidus dans les différents aliments ingérés, indépendamment du fait que les substances actives aient été appliquées simultanément ou séquentiellement sur les denrées consommées.

L'évaluation des risques cumulés est très complexe et fait aujourd'hui l'objet de nombreux travaux méthodologiques au niveau national, européen, et mondial. A ce jour, aucune méthodologie n'a fait l'objet d'une approbation consensuelle, et donc ne peut être appliquée dans le cadre d'une évaluation utilisable dans un cadre réglementaire.

Ainsi, sur mandat de la Commission Européenne, l'EFSA a débuté des travaux méthodologiques<sup>2</sup> en 2008, et publié une première approche pour évaluer le risque cumulé lié à certains fongicides du groupe des triazoles<sup>3</sup>.

#### 4.4 Environnement et écotoxicologie

L'exposition du milieu et des organismes non-cibles après une application d'un mélange extemporané de préparations ou celle d'une préparation contenant les mêmes substances actives est similaire sous réserve que les pratiques agricoles soient comparables.

##### 4.4.1 Estimation de l'exposition des milieux

L'estimation de l'exposition des compartiments de l'environnement effectuée dans le cadre de l'évaluation des préparations peut permettre d'estimer celle du mélange extemporané de ces préparations. En conséquence, aucune évaluation spécifique n'est requise.

##### 4.4.2 Evaluation des dangers et des risques

L'évaluation des risques pour l'environnement de mélanges extemporanés est basée sur la même approche méthodologique que celle utilisée pour une préparation contenant plusieurs substances actives.

##### **Toxicité aiguë**

La toxicité théorique aiguë du mélange extemporané vis-à-vis des organismes non-cibles (organismes aquatiques, abeilles, et/ou autres arthropodes non-cibles, vers de terre, plantes non-cibles dans le cas des

<sup>2</sup> Scientific Opinion of the Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR Panel) on a request from the EFSA evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. The EFSA Journal (2008) 704, 1-85

<sup>3</sup> EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR Panel) Scientific Opinion on risk assessment for a selected group of pesticides from the triazole group to test possible methodologies to assess cumulative effects from exposure throughout food from these pesticides on human health on request of EFSA. 2009; 7 (9); 1167.[104pp].

herbicides) doit être calculée afin d'être comparée à la toxicité mesurée du mélange extemporané. Pour ce faire, *a minima*, les espèces les plus sensibles de chaque groupe doivent faire l'objet d'essais avec le mélange extemporané.

La toxicité théorique du mélange pour chaque organisme est calculée sur la base de la toxicité aiguë de chaque substance active et de leur teneur respective dans le mélange, à l'aide de la formule de Finney :

avec

*C<sub>i</sub>* = concentration de la substance « i » dans le mélange (équivalent au % de la substance « i » dans le mélange)

*CE50<sub>i</sub>* = toxicité de la substance « i » évaluée seule

La toxicité théorique est comparée à la toxicité mesurée du mélange pour un même organisme et un même paramètre. Des études de toxicité aiguë, réalisées avec le mélange extemporané ou sur une préparation similaire, sur les organismes non-cibles sont donc requises. Dans le cas d'études réalisées sur une préparation similaire au mélange extemporané, un argumentaire devra être fourni pour justifier de cette similarité.

Pour les oiseaux et les mammifères, l'évaluation des risques des mélanges extemporanés étant basée sur la même approche méthodologique que celle utilisée pour une préparation contenant plusieurs substances actives, aucune étude sur les organismes vivants n'est requise.

### **Toxicité chronique**

L'évaluation des risques à long terme pour l'environnement de mélanges extemporanés étant basée sur la même approche méthodologique que celle utilisée pour une préparation contenant plusieurs substances actives, aucune étude chronique sur les organismes vivants n'est requise.

### **Evaluation des risques**

Si la toxicité mesurée du mélange n'est pas significativement supérieure à la toxicité théorique estimée (ratio entre les CE<sub>50</sub>/DL<sub>50</sub>/LR<sub>50</sub> mesurée et théorique estimée), les résultats de l'évaluation des risques effectuée pour chacune des préparations sont transposables au mélange extemporané et les mesures de gestion les plus contraignantes de chacune des préparations sont appliquées au mélange.

Si la toxicité mesurée du mélange est significativement supérieure à la toxicité théorique estimée (ratio entre les CE<sub>50</sub>/DL<sub>50</sub>/LR<sub>50</sub> mesurée et théorique estimée), il doit être vérifié que les mesures de gestion appliquées à chacune des préparations permettent toujours de garantir que le mélange extemporané ne présente pas d'effets inacceptables au sens du règlement (CE) n° 1107/2009. Dans le cas contraire, la mise en œuvre du mélange extemporané sera considérée comme ne respectant pas les critères d'acceptabilité au sens du règlement (CE) n° 1107/2009.

## **4.5 Dossier biologique**

Selon l'arrêté « mélange » du 7 avril 2010, les mélanges figurant à l'annexe de cet arrêté doivent pour pouvoir être autorisés, présenter un intérêt agronomique et avoir fait l'objet, entre autre, d'une évaluation de leur efficacité et de leur sélectivité à l'égard des végétaux.

Le dossier biologique devra être composé :

- d'un argumentaire technique et scientifique détaillé et argumenté, justifiant l'intérêt de l'utilisation d'un tel mélange,
- des données d'efficacité (par exemple sous forme d'essais spécifiques), dans le cas où ce mélange met en œuvre des doses de chaque produit respectif, significativement différentes des doses autorisées,
- des données de sélectivité de la culture traitée, ou un argumentaire montrant que le mélange extemporané de plusieurs préparations n'augmente pas les risques de phytotoxicité préalablement évalués de chacune.

## 5. Exemple d'évaluation et format pour la présentation des données

### 5.1 Physico-chimie et méthodes d'analyse

Propriétés physico-chimiques	Méthodes	Résultats	Commentaires
Etat physique Couleur, Odeur	/		
pH (sans dilution) : pH (après dilution à 1%)	CIPAC MT 75.3		
Persistence de la mousse	CIPAC MT 47.2		
Tenue en suspension (suspensibilité)	CIPAC MT 184		
Stabilité de l'émulsion (émulsifiabilité)	CIPAC MT 36.3		
Spontanéité de la dispersion	CIPAC MT 160		
Stabilité de la dilution et de la dispersion	CIPAC MT 41 CIPAC MT 180		
Tamissage humide de la bouillie	CIPAC MT 185		

### 5.2 Toxicologie

#### 5.2.1 Rappel sur les substances actives

Substances actives (SA)	AOEL (DSE <small>(étude)</small> /FS)	Classement **toxicologique
<b>SA1</b> Approuvée selon le règlement (CE) n°1107/2009	<b>0,01</b>	Xn, R22 R43
Source	UE* (Année)	origine (Année)
<b>SA2</b> Approuvée selon le règlement (CE) n°1107/2009	<b>0,1</b>	Xn, Carc. cat 3 R40 R20 R36 R43
Source	UE (Année)	origine (Année)
<b>SA3</b> Approuvée selon le règlement (CE) n°1107/2009	<b>0,02</b>	Xn, Carc. cat 3 R40
Source	UE (Année)	origine (Année)

\*UE : review report

\*\* préciser l'origine et l'année : substance active inscrite à l'annexe VI du Règlement (CE) n° 1272/2008 et adaptations, classement national.

#### 5.2.2 Rappel des études de toxicité sur les préparations

Rappels pour chaque préparation des données de toxicité aiguë soumises dans le cadre des demandes d'AMM et validées

Exemple pour la préparation 1 (PPP1)

Etudes	Méthode	espèces / nombre d'animaux	Résultats	BPL oui/non
DL <sub>50</sub> orale ou dose discriminante	Directive 92/69/CEE Annexe V-Méthode B1	Rat	> 2000 mg/kg p.c.	
DL <sub>50</sub> dermale ou dose discriminante	Directive 92/69/CEE Annexe V-Méthode B3	Rat	> 2000 mg/kg p.c.	
CL <sub>50</sub> inhalation	Etude non réalisée			
Irritation cutanée	Directive 92/69/CEE Annexe V-Méthode B4	Lapin	Non irritant	

Etudes	Méthode	espèces / nombre d'animaux	Résultats	BPL oui/non
Irritation oculaire	Directive 92/69/CEE Annexe V-Méthode B5	Lapin	Irritant Xi, R36	
Sensibilisation	Directive 92/69/CEE Annexe V-Méthode B6	Cobaye	Non sensibilisant	

Classement pour chaque préparation

Exemple pour la préparation 1 (PPP1) :

Selon la directive 1999/45/CE :

**Xn, Carc. Cat 3 R40 R22 R36 R43**

Selon le règlement (CE) n°1272/2008 :

Pictogramme:	SGH08
Mention d'avertissement:	Attention
Classement:	Catégorie 4 pour la toxicité aiguë par voie orale Catégorie 2 pour l'irritation oculaire Catégorie 1 pour la sensibilisation cutanée Catégorie 2 pour la cancérogénicité
Mention de danger:	H302 H319 H317 H351

**5.2.3 Absorption cutanée**

Le mélange extemporané concerne la préparation PPP1, [type de préparation] à base de 48 g/L de SA1 et 480 g/L de SA2, et la préparation 2 (PPP2), [type de préparation] contenant 200 g/L de SA3.

➤ **Phase de mélange/chargement (préparations non diluées)**

Chaque préparation est incorporée l'une après l'autre. Les valeurs d'absorption cutanée pour les substances actives présentes dans les préparations non diluées retenues dans le cadre de leur évaluation sont donc extrapolables au mélange étudié.

Les valeurs d'absorption cutanée utilisées sont donc celles qui ont été retenues lors des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché des préparations, soit:

Préparations	Substances actives	Absorption cutanée (%)	Source
PPP1	SA1	5	Nom de l'auteur, intitulé et année des études prises en compte
PPP1	SA2	10	Nom de l'auteur, intitulé et année des études prises en compte
PPP2	SA3	3,3	Nom de l'auteur, intitulé et année des études prises en compte

➤ **Phase de pulvérisation**

Aucune étude d'absorption cutanée n'a été réalisée avec le mélange extemporané des 3 substances. Les formulations des 2 préparations étant différentes, les valeurs de pénétration cutanée pour les substances actives des préparations diluées retenues dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de chaque préparation ne sont donc pas extrapolables au mélange étudié. Des valeurs par défaut sont donc proposées (100 %).

➤ **Conclusion**

Les valeurs d'absorption cutanée retenues pour l'évaluation de risque lié au mélange extemporané des préparations sont les suivantes :

		<b>mélange/chargement</b>	<b>Pulvérisation</b>
PPP1	SA1	5%	100%
PPP2	SA2	10%	100%
PPP3	SA3	3,3%	100%

#### 5.2.4 Etape préliminaire

Exemple sommaire d'analyse.

Le mélange extemporané comprend 2 préparations classées cancérigènes de catégorie 3 R40 de par la présence des substances actives SA1 et SA2.

Les mécanismes de cancérogénicité des 2 substances n'étant pas de nature génotoxique et survenant sur des organes différents – glande thyroïdienne et foie chez le rat pour la SA1, tractus gastro-intestinal chez la souris pour la SA2, aucune synergie des effets cancérigènes n'est attendue lors du mélange des 2 substances actives

#### 5.2.5 Risque pour les opérateurs

##### Première étape : évaluation de chaque préparation séparément

Culture (ha/j)	Formulation		Taux d'application par traitement			Matériel
	Type	Conc. de sa	Dose (L or g/ha)	Volume de bouillie L/ha min - max	Taux maximum d'application (g sa/ha)	
Usage 1	SC	48 g/L SA1	2,5 L/ha	150	120g/L SA1	Pulvérisateur pneumatique
		480 g/L SA2		200	1200g/L SA2	
	EC	200 g/L SA3	0,25 L/ha	150 200	50g/L SA3	

Pour l'usage sur vigne, l'exposition est modélisée par le modèle BBA d'après les paramètres décrits dans le tableau ci-dessus. Les résultats de la modélisation sont repris dans le tableau ci-dessous:

	Dose absorbée estimée (mg/kg p.c./j)			Quotients de risque pour chaque substance active (exposition systémique/ AOEL)		
	SA1	SA2	SA3	SA1 AOEL = 0,01 mg/kg p.c./j	SA2 AOEL = 0,1 mg/kg p.c./j	SA3 AOEL = 0,02 mg/kg p.c./j
Sans gants	0,160	1,613	0,066	15,96	16,13	3,31
Avec gants mélange/chargement	0,158	1,580	0,066	15,80	15,80	3,29
Avec gants mélange/chargement et application	0,148	1,485	0,062	14,85	14,85	3,09
Avec gants mélange/chargement et application et vêtement de protection-travail	0,023	0,234	0,010	<b>2,34</b>	<b>2,34</b>	<b>0,49</b>

La première étape de la méthodologie « mélange » consiste à réaliser une évaluation substance par substance en prenant en compte les propriétés du mélange pour les paramètres d'entrée des modèles. Les feuilles de calcul devront être présentées en annexe.

Les résultats montrent que les quotients de risque pour les substances actives SA1 et SA2 sont supérieurs à 1 avec port de gants et de vêtement de protection-travail pendant toutes les phases de traitement. Le risque pour l'opérateur est considéré comme inacceptable.

Le risque pour l'opérateur peut être affiné en reconsidérant l'hypothèse conservatrice des 100% d'absorption cutanée pour les substances actives lorsqu'elles sont diluées, notamment, pour ce mélange, la SA1 et la SA2 dont les évaluations montrent un risque inacceptable.

Ainsi pour le SA2 une étude réalisée sur une préparation similaire de type SC montre une absorption cutanée de 6% lorsque la préparation est diluée. De plus, pour les autres préparations SC diluées contenant du SA2, une absorption cutanée de 10% est utilisée en évaluation de risque car il n'a pas été observé d'influence entre la concentration du produit et la pénétration cutanée.

Cette valeur de 10 % peut donc être utilisée dans le cadre du mélange en valeur d'absorption cutanée pour le SA2 dans le cadre du mélange dilué.

Pour la substance SA1, aucune donnée n'est disponible pour des préparations sous forme liquide. Il est donc impossible d'affiner la valeur d'absorption cutanée de la SA1 dans le mélange dilué. La valeur de 100% doit être conservée en absence d'élément complémentaire.

	mélange/chargement	pulvérisation
SA1	5%	100%
SA2	10%	10%
SA3	3,3%	10%

Le risque reste inacceptable pour une substance active SA1, et en absence d'information complémentaire, le risque est inacceptable pour le mélange. Il est alors inutile d'envisager une évaluation des effets dus au mélange (deuxième étape)

### 5.2.6 Risque pour les personnes présentes

#### Première étape : évaluation de chaque préparation séparément

L'exposition des personnes présentes est calculée selon le modèle EUROPOEM II avec la formule et les paramètres suivants:

$$\text{EXPOSITION SYSTEMIQUE TOTAL} = [\text{D} \cdot \text{Absorption cutanée} + \text{I} \cdot \text{Absorption par inhalation}] / \text{Poids corporel}$$

$$\text{D} = \text{EXPOSITION CUTANEE (mg sa/personne)} = \text{d} \cdot \text{AR} \cdot \text{BS}$$

$$\text{I} = \text{EXPOSITION INHALATION (mg sa/personne)} = \text{C} \cdot \text{IE} \cdot \text{T}$$

- Taux d'application (g sa/ha)
- Volume minimum de bouillie (L/ha)
- Absorption par inhalation (%)
- **AR** taux d'application maximum (mg/m<sup>2</sup>)
- **C** concentration maximum dans la bouillie (mg sa/mL)
- **DA** absorption cutanée, formulation diluée (%)
- **d** dérive de pulvérisation à distance de 7 m (% de la dose appliquée)
- **BS** surface du corps exposé (m<sup>2</sup>)
- **BW** poids corporel (kg)
- **IE** exposition par inhalation (mL bouillie/h)
- **T** temps d'exposition (h)

#### Paramètres:

Taux d'application [mg/m <sup>2</sup> ]	AR	12 pour le SA1 120 pour le SA2 5 pour le SA3
Concentration du spray [mg/mL]	C	0,8 pour le SA1 8 pour le SA2 0,3 pour le SA3
Dérive de pulvérisation [%]	D	3,62%
Distance		5 m de la source de pulvérisation
Surface du corps exposé [m <sup>2</sup> ]	BSU	1 m <sup>2</sup>
Absorption cutanée [%]	DA	100%
Absorption par inhalation [%]	IA	100%
Poids corporel [kg]	BW	60 kg
Exposition par inhalation [mL/hr]	IE	0,06 ml bouillie /hr
Temps d'exposition [min]	T	5 min soit 0,083 h

Les résultats sont :

SA1	SA2	SA3
<p>Exposition cutanée:  <math>D = AR \text{ (mg/m}^2\text{)} \times d \times BS \text{ (m}^2\text{)}</math>  <math>D = 12 \times 0,0362 \times 1</math>  <math>D = 0,4344 \text{ mg/pers/j}</math></p> <p>Exposition par inhalation  <math>I = C \text{ (mg sa/mL)} \times IE \text{ (mL bouillie/h)} \times T \text{ (h)}</math>  <math>I = 0,8 \times 0,06 \times 0,083</math>  <math>I = 0,003984 \text{ mg/pers/j}</math></p> <p><b>Exposition systémique totale [mg/kg pc/j]</b>  <math>T = (\text{exposition cutanée} \times DA \% + \text{exposition Inhalation}) / \text{pc (kg)}</math>  <math>T = (0,4344 \times 1 + 0,003984) / 60</math>  <b>T = 0,0073 mg/kg p.c./j</b></p> <p><b>Ce qui représente 73% de l'AOEL de la SA1 (QR=0,73).</b></p>	<p>Exposition cutanée:  <math>D = AR \text{ (mg/m}^2\text{)} \times d \times BS \text{ (m}^2\text{)}</math>  <math>D = 120 \times 0,0362 \times 1</math>  <math>D = 4,344 \text{ mg/pers/j}</math></p> <p>Exposition par inhalation  <math>I = C \text{ (mg sa/mL)} \times IE \text{ (mL bouillie/h)} \times T \text{ (h)}</math>  <math>I = 8 \times 0,06 \times 0,083</math>  <math>I = 0,03984 \text{ mg/pers/j}</math></p> <p><b>Exposition systémique totale [mg/kg pc/j]</b>  <math>T = (\text{exposition cutanée} \times DA \% + \text{exposition Inhalation}) / \text{pc (kg)}</math>  <math>T = (4,344 \times 1 + 0,03984) / 60</math>  <b>T = 0,0731 mg/kg p.c./j</b></p> <p><b>Ce qui représente 73% de l'AOEL de la SA2 (QR=0,73).</b></p>	<p>Exposition cutanée:  <math>D = AR \text{ (mg/m}^2\text{)} \times d \times BS \text{ (m}^2\text{)}</math>  <math>D = 5 \times 0,0362 \times 1</math>  <math>D = 0,181 \text{ mg/pers/j}</math></p> <p>Exposition par inhalation  <math>I = C \text{ (mg sa/mL)} \times IE \text{ (mL bouillie/h)} \times T \text{ (h)}</math>  <math>I = 0,3 \times 0,06 \times 0,083</math>  <math>I = 0,001494 \text{ mg/pers/j}</math></p> <p><b>Exposition systémique totale [mg/kg pc/j]</b>  <math>T = (\text{exposition cutanée} \times DA \% + \text{exposition Inhalation}) / \text{pc (kg)}</math>  <math>T = (0,181 \times 1 + 0,001494) / 60</math>  <b>T = 0,00304 mg/kg p.c./j</b></p> <p><b>Ce qui représente 15,2% de l'AOEL de la SA3 (QR=0,15).</b></p>

**Deuxième étape : évaluation des effets en mélange**

La somme des QR aux trois substances actives est supérieure à 1, **IR =  $\sum QR = 1,61$ .**

Pour les usages et doses revendiqués, le risque pour les personnes présentes engendré lors de l'application du mélange est considéré comme inacceptable.

Les absorptions cutanées peuvent être affinées.

	Pulvérisation
SA1	100 %
SA2	10 %
SA3	10 %

Les résultats sont :

SA1	SA2	SA3
<p>Exposition cutanée:  <math>D = AR \text{ (mg/m}^2\text{)} \times d \times BS \text{ (m}^2\text{)}</math>  <math>D = 12 \times 0,0362 \times 1</math>  <math>D = 0,4344 \text{ mg/pers/j}</math></p> <p>Exposition par inhalation  <math>I = C \text{ (mg sa/mL)} \times IE \text{ (mL bouillie/h)} \times T \text{ (h)}</math>  <math>I = 0,8 \times 0,06 \times 0,083</math>  <math>I = 0,003984 \text{ mg/pers/j}</math></p> <p><b>Exposition systémique totale [mg/kg pc/j]</b>  <math>T = (\text{exposition cutanée} \times DA \% + \text{exposition Inhalation}) / \text{pc (kg)}</math>  <math>T = (0,4344 \times 1 + 0,003984) / 60</math>  <b>T = 0,0073 mg/kg p.c./j</b></p> <p><b>Ce qui représente 73% de l'AOEL de la SA1 (QR=0,73).</b></p>	<p>Exposition cutanée:  <math>D = AR \text{ (mg/m}^2\text{)} \times d \times BS \text{ (m}^2\text{)}</math>  <math>D = 120 \times 0,0362 \times 1</math>  <math>D = 4,344 \text{ mg/pers/j}</math></p> <p>Exposition par inhalation  <math>I = C \text{ (mg sa/mL)} \times IE \text{ (mL bouillie/h)} \times T \text{ (h)}</math>  <math>I = 8 \times 0,06 \times 0,083</math>  <math>I = 0,03984 \text{ mg/pers/j}</math></p> <p><b>Exposition systémique totale [mg/kg pc/j]</b>  <math>T = (\text{exposition cutanée} \times DA \% + \text{exposition Inhalation}) / \text{pc (kg)}</math>  <math>T = (4,344 \times 0,1 + 0,03984) / 60</math>  <b>T = 0,0079 mg/kg p.c./j</b></p> <p><b>Ce qui représente 7,9 % de l'AOEL de la SA2 (QR=0,079).</b></p>	<p>Exposition cutanée:  <math>D = AR \text{ (mg/m}^2\text{)} \times d \times BS \text{ (m}^2\text{)}</math>  <math>D = 5 \times 0,0362 \times 1</math>  <math>D = 0,181 \text{ mg/pers/j}</math></p> <p>Exposition par inhalation  <math>I = C \text{ (mg sa/mL)} \times IE \text{ (mL bouillie/h)} \times T \text{ (h)}</math>  <math>I = 0,3 \times 0,06 \times 0,083</math>  <math>I = 0,001494 \text{ mg/pers/j}</math></p> <p><b>Exposition systémique totale [mg/kg pc/j]</b>  <math>T = (\text{exposition cutanée} \times DA \% + \text{exposition Inhalation}) / \text{pc (kg)}</math>  <math>T = (0,181 \times 0,1 + 0,001494) / 60</math>  <b>T = 0,00033 mg/kg p.c./j</b></p> <p><b>Ce qui représente 1,6 % de l'AOEL de la SA3 (QR=0,016).</b></p>

La somme des QR aux trois substances actives est inférieure à 1, **IR =  $\sum QR = 0,825$ .**

Pour les usages et doses revendiqués, le risque pour les personnes présentes engendré lors de l'application du mélange est considéré comme acceptable.

**5.2.7 Risque pour les travailleurs**

L'exposition systémique des travailleurs est estimée à partir des données indiquées dans le rapport EUROPOEM II selon la formule suivante:

**PDE = Exposition cutanée potentielle ( $\mu\text{g sa/personne/j}$ ) = DFR . AR . TC . W .**

**DE<sub>systemic</sub> = dose absorbée de sa ( $\mu\text{g sa/personne/j}$ ) = DFR . AR . TC . W . D<sub>ABS</sub>**

Avec les paramètres suivants:

- DFR : dislogeable Foliar residue 3  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  \* kg sa/ha par défaut
- AR : taux d'application maximum en kg sa/ha
- TC : coefficient de transfert 15000  $\text{cm}^2/\text{pers.}/\text{h}$  (vigne)
- W : temps de travail 8 h
- D<sub>ABS</sub> absorption cutanée formulation non diluée pour chaque SA.

Les estimations de l'exposition aux trois substances actives pour le travailleur à l'aide des données des données

EUROPOEM II conduisent aux résultats suivants :

**Première étape : évaluation de chaque préparation séparément**

SA1	SA2	SA3
<p>Tier I: Absence de vêtements de protection-travail</p> <p>DE = 0,001 x 3 x 0,12 x 15000 x 8 x 0,05 /60 DE = 0,036 mg/kg p.c./j</p> <p><b>Ce qui représente 360% de l'AOEL de la SA1 (QR=3,6).</b></p>	<p>Tier I: absence de vêtements de protection-travail</p> <p>DE = 0,001 x 3 x 1,2 x 15000 x 8 x 0,1 /60 DE = 0,72 mg/kg p.c./j</p> <p><b>Ce qui représente 720% de l'AOEL de la SA2 (QR=7,2).</b></p>	<p>Tier I: pas de vêtements de protection</p> <p>DE = 0,001 x 3 x 0,05 x 15000 x 8 x 0,033 /60 DE = 0,0099 mg/kg p.c./j</p> <p><b>Ce qui représente 50% de l'AOEL de la SA3 (QR=0,5).</b></p>
<p>Tier II: port de vêtements de protection-travail</p> <p>DE = 0,001 x 3 x 0,12 x 1500 x 8 x 0,05 /60 DE = 0,0036 mg/kg p.c./j</p> <p><b>Ce qui représente 36% de l'AOEL de la SA1 (QR=0,36).</b></p>	<p>Tier II: port de vêtements de protection-travail</p> <p>DE = 0,001 x 3 x 1,2 x 1500 x 8 x 0,1 /60 DE = 0,072 mg/kg p.c./j</p> <p><b>Ce qui représente 72% de l'AOEL de la SA2 (QR=0,72).</b></p>	<p>Tier II: port de vêtements de protection</p> <p>DE = 0,001 x 3 x 0,05 x 1500 x 8 x 0,033 /60 DE = 0,00099 mg/kg p.c./j</p> <p><b>Ce qui représente 5,0% de l'AOEL de la SA3 (QR=0,05).</b></p>

**Deuxième étape : évaluation des effets en mélange**

La somme des QR aux trois substances actives est supérieure à 1, **IR =  $\sum\text{QR} = 1,13$ .**

Pour les usages et doses revendiqués, le risque pour les travailleurs est considéré comme inacceptable même avec port de vêtements de protection.

Il est impossible dans ce cas d'affiner l'absorption cutanée car l'évaluation est réalisée avec l'absorption des chaque préparation non diluée.

Il est nécessaire de passer à l'étape 3 de la méthodologie d'évaluation des mélanges : vérification de l'additivité des effets.

**Troisième étape : identification de l'additivité des effets**

Effet/organe cible	AOEL SA1	AOEL SA2	AOEL SA3
Foie	0,03 mg/kg/j		0,06 mg/kg/j
Rein	0,3 mg/kg/j	0,2 mg/kg/j	

Effet/organe cible	AOEL SA1	AOEL SA2	AOEL SA3
Effets hématologiques	0,025 mg/kg/j		
Pancreas	0,03 mg/kg/j		
Thymus	0,025 mg/kg/j		
Estomac	0,025 mg/kg/j	0,4 mg/kg/j	
Effets neurologiques	0,03 mg/kg/j		0,5 mg/kg/j
Yeux	0,025 mg/kg/j		
Testicules	<b>0,01 mg/kg/j</b>		
Ovaire	0,075 mg/kg/j		
Effets sur le développement	0,06 mg/kg/j	<b>0,1 mg/kg/j</b>	0,025 mg/kg/j
Thyroïde			<b>0,02 mg/kg/j</b>
Lignée blanche	0,3 mg/kg/j		0,08 mg/kg/j

*En gras effets sur lesquels ont été déterminés les AOEL des 3 substances actives.*

Une évaluation est réalisée pour chaque effet/organe cible commun en considérant des effets additifs:

Foie : SA 1 et 3 QR SA1 : 0.12 QR SA3 : 0.017 <b>IRfoie = <math>\sum QR = 0.14</math></b>	Reins : SA1 et SA2 QR SA1 : 0.012 QR SA2 : 0.36 <b>IRrein = <math>\sum QR = 0.37</math></b>	Estomac : SA1 et SA2 QR SA1 : 0.144 QR SA2 : 0.18 <b>IRestomac = <math>\sum QR = 0.32</math></b>
Effets neurologiques : SA1 et SA3 QR SA1 : 0.12 QR SA3 : 0.00198 <b>IRneuro = <math>\sum QR = 0.12</math></b>	Effets sur le développement : les 3 substances actives QR SA1 : 0.06 QR SA2 : 0.72 QR SA3 : 0.04 <b>IRdeveloppement = <math>\sum QR = 0.82</math></b>	Effets sur la lignée blanche : SA1 et SA3 QR SA1 : 0.012 QR SA3 : 0.012 <b>IRblancs = <math>\sum QR = 0.02</math></b>

Pour chaque effet/organe cible l'indice de risque est inférieur à 1. Les risques peuvent donc être considérés comme acceptables pour le travailleur avec port d'un vêtement de protection.

### 5.2.8 Conclusions

**Opérateur** : les risques cumulés sont non acceptables en étape 1, même avec EPI (il est nécessaire d'affiner la pénétration cutanée de la substance SA1 dans le mélange. Le risque reste inacceptable pour une substance active SA1, et en absence d'information complémentaire, le risque est inacceptable pour le mélange. Il est alors inutile d'envisager une évaluation des effets dus au mélange (deuxième étape).

**Passant** : Les risques sont acceptables en étape 1 après affinement des absorptions cutanées des substances actives dans le mélange.

**Travailleur** : Les risques sont acceptables en étape 2 après affinement par AOEL d'organes/modes d'action avec port de vêtement de protection.

### 5.3 Résidus et sécurité des consommateurs

Justifier que les niveaux de résidus attendus pour chacune des substances ne seront pas supérieurs à celui attendu dans le cas d'application des préparations appliquées indépendamment, selon les préconisations d'utilisation de chacune d'entre elles.

**5.4 Ecotoxicologie**

**Organismes aquatiques**

- Substance A :

	<b>Espèces</b>	<b>“Endpoints”</b>	<b>Toxicité</b>
<i>Substance A</i>	Oncorhynchus mykiss	CL50- 96 h	
	Daphnia magna	EC50 – 48 h	
	Pseudokirchneriella subcapitata	EbC50 – 72/96 h ErC50 – 72/96 h	

- Substance B :

	<b>Espèces</b>	<b>“Endpoints”</b>	<b>Toxicité</b>
<i>Substance A</i>	Oncorhynchus mykiss	CL50- 96 h	
	Daphnia magna	EC50 – 48 h	
	Pseudokirchneriella subcapitata	EbC50 – 72/96 h ErC50 – 72/96 h	

- Mélange :

	<b>Espèces</b>	<b>“Endpoints”</b>	<b>Toxicité</b>
<i>Mélange</i>	Oncorhynchus mykiss	LC50- 96 h	
	Daphnia magna	EC50 – 48 h	
	Pseudokirchneriella subcapitata	EbC50 – 72/96 h ErC50 – 72/96 h	

- Comparaison de la toxicité aiguë entre les substances actives et le mélange

<b>Espèces</b>	<b>“Endpoint”</b>	<b>Toxicité théorique de la préparation*</b>	<b>Toxicité mesurée de la préparation</b>	<b>Rapport Théorique / mesurée</b>

\* Toxicité théorique =  $100 / [(\% \text{ as1} / \text{EC50 1}) + (\% \text{ as2} / \text{EC50 2}) + \dots]$

- Conclusions

**Abeilles**

- Valeurs de toxicité :

	<b>Toxicité</b>	<b>DL50 contact</b>	<b>DL50 oral</b>
<i>Substance A</i>	Aigu (48 h)	µg sa/abeille	µg sa/abeille
<i>Substance B</i>	Aigu (48 h)	µg sa/abeille	µg sa/abeille
<i>Préparation</i>	Aigu (48 h)	µg PP/abeille	µg PP/abeille
<i>Préparation</i>			

- Comparaison de la toxicité aiguë entre les substances actives et le mélange :

<b>Espèces</b>	<b>“Endpoint”</b>	<b>Toxicité théorique de la préparation*</b>	<b>Toxicité mesurée de la préparation</b>	<b>Rapport Théorique / mesurée</b>

\* Toxicité théorique =  $100 / [(\% \text{ as1} / \text{EC50 1}) + (\% \text{ as2} / \text{EC50 2}) + \dots]$

- Conclusions :

**Arthropodes**

- Etudes standard de laboratoire :

	<b>Dose</b>	<b>Espèces</b>	<b>“Endpoints”</b>	<b>Valeur / Effet</b>
<i>Préparation A</i>	<i>Range Dose g/ha</i>		<i>LR50 Sub-lethal effect</i>	
<i>Préparation B</i>	<i>Range Dose g/ha</i>		<i>LR50 Sub-lethal effect</i>	
<i>Mélange</i>	<i>Range Dose g/ha</i>		<i>LR50 Sub-lethal effect</i>	

- Comparaison de la toxicité aigüe entre les préparations de base et le mélange :

<b>Espèces</b>	<b>“Endpoint”</b>	<b>Toxicité théorique de la préparation*</b>	<b>Toxicité mesurée de la préparation</b>	<b>Rapport Théorique / mesurée</b>

\* Toxicité théorique =  $100 / [(\% \text{ as1} / \text{EC50 1}) + (\% \text{ as2} / \text{EC50 2}) + \dots]$

- Conclusions :

**Vers de terre**

- Valeurs de toxicité :

	<b>Espèces</b>	<b>Toxicité</b>	<b>“Endpoints”</b>	<b>Valeur (mg/kg soil)</b>
<i>Substance A</i>				
<i>Substance B</i>				
<i>Mélange</i>				

- Comparaison de la toxicité aigüe entre les substances actives et le mélange :

<b>Espèces</b>	<b>“Endpoint”</b>	<b>Toxicité théorique de la préparation*</b>	<b>Toxicité mesurée de la préparation</b>	<b>Rapport Théorique / mesurée</b>

\* Toxicité théorique =  $100 / [(\% \text{ as1} / \text{EC50 1}) + (\% \text{ as2} / \text{EC50 2}) + \dots]$

- Conclusions :

**Plantes terrestres**

- Valeurs de toxicité :

	<b>Type de test</b>	<b>Nombre d'espèces</b>	<b>Espèces</b>	<b>EC50 (g/ha)</b>	<b>Espèces les plus sensibles</b>	<b>Critères</b>
<i>Préparation A ou substance A</i>						
<i>Préparation B ou substance B</i>						
<i>Mélange</i>						

- Comparaison de la toxicité aigüe entre les préparations de base ou les substances et le mélange :

<b>Espèces</b>	<b>“Endpoint”</b>	<b>Toxicité théorique de la préparation*</b>	<b>Toxicité mesurée de la préparation</b>	<b>Rapport Théorique / mesurée</b>

\* Toxicité théorique =  $100 / [(\% \text{ as1} / \text{EC50 1}) + (\% \text{ as2} / \text{EC50 2}) + \dots]$

- Conclusions :

## **5.5 Dossier biologique**

Fournir un argumentaire technique et scientifique détaillé, justifiant l'intérêt de l'utilisation d'un tel mélange.

Fournir afin de justifier l'efficacité, dans le cas où ce mélange met en œuvre des doses de traitement de chaque préparation, significativement différentes des doses autorisées, des données d'efficacité (par exemple sous forme d'essais spécifiques) selon la réglementation en vigueur concernant les préparations phytopharmaceutiques.

Fournir des données de sélectivité de la culture traitée, ou un argumentaire montrant que le mélange extemporané de plusieurs préparations n'augmente pas les risques de phytotoxicité préalablement évalués de chacune.

**Annexe 1**

**Document D1**

**DOSSIER D'ÉVALUATION DU MÉLANGE EXTEMPORANÉ DES PRÉPARATIONS**

**Résumés des usages autorisés  
pour chaque préparation  
(BPA)**

**Table D1. Détails des usages et conditions d'emploi (Bonnes Pratiques Agricoles) pour chaque préparation du mélange (fournir un tableau par préparation)**

**Ne mentionner que les usages pour lesquelles la préparation sera utilisée en mélange.**

Culture et / ou usage  (a)	Etat membre ou pays	Nom de la préparation	C, S ou I  (b)	Organis- me(s) nuisible(s) contrôlé(s)  (c)	Formulation		Conditions d'emploi				Dose d'application par traitement				DAR (jours)  (l)	Remarques  (m)
					Type  (d-f)	Conc <sup>g</sup> . de s.a. (i)	Méthode Nature  (f-h)	Stade phéno- logique et saison (j)	Nombre min max  (k)	Intervalle entre les traitements (min)	kg s.a./hL  min max	eau L/ha  min max	kg s.a./ha  min max	Prépar- ation (L/ha)  min max		

- (a) Pour les cultures, les classifications [UE](#) (et) Codex doivent être utilisées ; quand pertinent, l'usage doit être décrit (ex. fumigation d'un bâtiment )
- (b) Utilisation externe ou au champ (C), sous serre (S) ou à l'intérieur (I)
- (c) Ex. insectes piqueurs ou suceuses, insectes du sol, champignons foliaires, mauvaises herbes
- (d) Ex. poudre mouillable (WP), concentré émulsifiable (EC), granule (GR)
- (e) Codes GCPF – [CropLife International Technical Monograph n°2](#), 6th Edition, Rev. May 2008
- (f) Toute abréviation utilisée doit être expliquée
- (g) Méthode, ex. pulvérisation haut ou bas volume, épandage, poudrage, trempage

- (h) Nature, ex. total, épandage, épandage aérien, rang, plante individuelle, entre les plantes – le type d'équipement utilisé doit être indiqué
- (i) g/kg or g/L
- (j) Stade phénologique lors du traitement final y compris, selon la pertinence, des informations sur la saison (*Stades phénologiques des mono-et dicotylédones cultivées*. [BBCH Monographie . 2. Edition, 2001](#). Réd. : U. Meier. Centre fédéral allemand de recherches biologiques pour l'agriculture et les forêts)
- (k) Indiquer le nombre minimal et maximal de traitements possible selon les conditions pratiques d'utilisation
- (l) DAR – délai minimum avant la récolte
- (m) Des remarques pourrait couvrir : grande culture / usage mineur / importance économique / restrictions

**Annexe 2**

**Document D1**

**DOSSIER D'ÉVALUATION DU MÉLANGE EXTEMPORANÉ DES PRÉPARATIONS**

**Résumés des usages revendiqués  
pour le mélange des préparations (BPA)**

**Table D1. Détails des usages et conditions d'emploi revendiqués (BPA) pour le mélange extemporané de préparations**  
**Ordre d'introduction des préparations dans la cuve et conditions générales de mise en œuvre du mélange :**

Ordre	Nom de la préparation	Conditions générales de mise en œuvre du mélange à respecter (agitation...)
PRÉPARATION 1		
PRÉPARATION 2		

Culture et / ou usage  (a)	Etat membre ou pays	Nom de la préparation	C, S ou I  (b)	Organis- me(s) nuisible(s) contrôlé(s)  (c)	Formulation		Conditions d'emploi				Dose d'application par traitement				DAR (jours)  (l)	Remarques  (m)
					Type  (d-f)	Conc <sup>0</sup> . de s.a.  (i)	Méthode Nature  (f-h)	Stade phénol- ogique et saison  (j)	Nombre min max  (k)	Intervalle entre les traitements (min)	kg s.a./hL  min max	eau L/ha  min max	kg s.a./ha  min max	Prépar- ation (L/ha)  min max		

- (a) Pour les cultures, les classifications [UE](#) (et) Codex doivent être utilisées ; quand pertinent, l'usage doit être décrit (ex. fumigation d'un bâtiment)
- (b) Utilisation externe ou au champ (C), sous serre (S) ou à l'intérieur (I)
- (c) Ex. insectes piqueurs ou suceuses, insectes du sol, champignons foliaires, mauvaises herbes
- (d) Ex. poudre mouillable (WP), concentré émulsifiable (EC), granule (GR)
- (e) Codes GCPF – [CropLife International Technical Monograph n°2](#), 6th Edition, Rev. May 2008
- (f) Toute abréviation utilisée doit être expliquée
- (g) Méthode, ex. pulvérisation haut ou bas volume, épandage, poudrage, trempage

- (h) Nature, ex. total, épandage, épandage aérien, rang, plante individuelle, entre les plantes – le type d'équipement utilisé doit être indiqué
- (i) g/kg or g/L
- (j) Stade phénologique lors du traitement final y compris, selon la pertinence, des informations sur la saison (*Stades phénologiques des mono-et dicotylédones cultivées*. [BBCH Monographie . 2. Édition, 2001](#). Réd. : U. Meier. Centre fédéral allemand de recherches biologiques pour l'agriculture et les forêts),
- (k) Indiquer le nombre minimal et maximal de traitements possible selon les conditions pratiques d'utilisation
- (l) DAR – délai minimum avant la récolte
- (m) Des remarques pourrait couvrir : grande culture / usage mineur / importance économique / restrictions

## Appendix 1

### Note to applicants

#### on the methodology and the information to be specified for the assessment of pesticides used in tank-mixtures subject to prior assessment in accordance with the French Ministerial Order of 7 April 2010<sup>4</sup>

#### 1 Preamble

This note is divided into the following sections:

- Regulatory context
- Administrative application and preparation of the application
- Assessment principle and mandatory information
- Assessment examples and model for presenting the assessment (see note to applicants version in French)

This note replaces all other documents that have been used for the assessment of (extemporaneous) tank-mixtures of phytosanitary products (pesticides). (A tank-mixture is when the operator combines two or more pesticides in the same spray tank, for technical or economic reasons).

#### 2 Regulatory context

French Order of 7 April 2010 on the use of tank-mixtures of products mentioned in Article L. 253-1 of the Rural Code.

Article 1 of the Order of 7 April 2010 indicates that use of the extemporaneous phytosanitary product mixtures, which are listed in the Annex of the Order, is prohibited.

Notwithstanding Article 1, Article 2 stipulates that use of these mixtures can be authorised if they are included on a list published in the *Official Bulletin* of the Ministry of Agriculture and Fisheries, after an assessment and Opinion by the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES).

The categories of tank-mixtures which are subject to a prior assessment are as follows (Annex 1 of the Order of 7 April 2010):

1. Mixtures containing:
  2.
    - at least one product labelled as very toxic (T +);
    - or at least one product labelled as toxic (T);
    - at least two products associated with risk phrases R 40 or R 68;
    - or at least two products associated with risk phrase R 48;
    - or at least two products associated with risk phrases R 62 or R 63 or R 64.
  - 3 Mixtures containing at least one class 4 product for aquatic or terrestrial risks whose no-spray buffer zone (unsprayed zone along a source or body of water) is 100 m or more.
  - 4 Mixtures used during flowering or the production of exudates, as defined in Article 1 of the aforementioned Order of 28 November 2003, that include:
    - first, a product containing one of the active substances belonging to the chemical class of pyrethroids;
    - and second, a product containing one of the active substances belonging to the chemical class of triazoles or imidazoles.

<sup>4</sup> <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022098258&dateTexte=&categorieLien=id>

### **3 Administrative application and preparation of the application**

In accordance with Article 3 of the Order of 7 April 2010, applications to include a mixture on the list mentioned in Article 2 of the Order must be sent to the French agency for food, environmental and occupational health and safety (Anses) at the following address:

**ANSES - DPR - UGamm  
253 avenue du Général Leclerc  
94701 MAISONS ALFORT CEDEX  
France  
Tel.: +33 (0)1 49 77 46 73  
Fax: +33 (0)1 49 77 21 50  
Email: [dpr.ugamm@anses.fr](mailto:dpr.ugamm@anses.fr)**

The documents that must be included in the application package are available [in French] on the website of the Ministry of Agriculture: <http://agriculture.gouv.fr/les-melanges>

In all cases, submit the application form for the registration of a mixture of pesticide products, in addition to complete administrative and technical documents, in 2 original paper copies and 2 copies in electronic format (CD-ROM, DVD with files in Word or Excel).

Administrative and technical documents must be presented separately.

Indicate the name of the mixture on each electronic medium. If several applications are sent or filed together, it is important that you submit the required number of copies (paper and electronic) for each application, and not include applications for different products in the same paper or electronic document. It is also important that you clearly divide all documents that are to be presented separately into sections.

#### **Documents to submit when filing an application to include a mixture on the list mentioned in Article 2 of the Order of 7 April 2010**

##### **3.1 Administrative documents:**

- Application for the registration of a mixture of phytosanitary products
- Document D1, Annex 1 of this note, for each product, solely the uses requested in the tank-mix.
- Document D1, Annex 2 of this note, for the mixture, for all the uses requested for the mixture.
- Letters of agreement, where applicable, from marketing authorisation holders for the products contained in the mixture.
- In the case of mixtures with a product that has a second trade-name, sold to another company ["*revente*"], parallel import or generic products ["*produits bis*"], use the correspondence form "*Fiche de liaison produits de référence - produits assimilés*".
- Full formulation details of each product contained in the mixture.
- Safety Data Sheets for each product.

##### **3.2 Technical documents:**

- Technical documents related to each section as indicated below are to be submitted separately for each section.
- **These documents must include:**
  - Section 1: physico-chemical properties and analytical method
  - Section 2: toxicology and risks to operators, workers, bystanders and residents
  - Section 3: residues and consumer health
  - Section 4: environment and ecotoxicology

➤ Section 5: biological dossier

The requirements and format are described in points 4 and 5 of the French part of the note.

Study reports written in the framework of the application for registration of the mixture must be included.

#### **4. Assessment principle and mandatory information**

##### **4.1 Physico-chemical properties and analytical methods**

When two or more products are combined, it is important that you ensure the compatibility of the products introduced into the tank-mixture. This is to avoid mixing incompatible components, which can lead for example to precipitation, flocculation, excessive foaming, or impaired performance of the product taken in isolation.

The assessment is primarily based on individual assessment of the various products intended to be used in the mixture. Various tests are required to check for incompatibility.

In the case of mixtures, it is important that you follow a particular order for introducing products into the tank. This order must be presented in the application and it will be necessary to demonstrate that there is no incompatibility between the products for incorporation into a spray-mix in this order.

- The technical dossier regarding physico-chemical properties and analytical methods must include the following information. Tests must be undertaken in accordance with Good Laboratory Practice (GLP) and the specified general implementing conditions for the preparation of the spray-mix (dilution of products in the spray-mix). Analyses must be made on the spray-mix at the minimum and maximum application concentrations according to the test requirements, taking into account the order in which the products are introduced into the mixture.
- Appearance of the spray-mix.
- A pH value for the mixture guaranteed not to be incompatible with the stability of the active substances (e.g. active substances unstable at certain pH values).
- Foam persistence in the spray-mix.
- Wet sieving of the spray-mix.
- Emulsifiability of the spray-mix (if applicable).
- Suspensibility (if applicable).
- Dispersion stability.
- Dispersion spontaneity.

The recommendations given in the ASTM standard (E 1518-99) "*Standard practice for evaluation of physical compatibility of pesticides in aqueous tank mixtures by the dynamic shaker method*" may be used when determining the physical and chemical compatibility of the mixture.

##### **4.2 Toxicology and risks to operators, workers, bystander and residents**

Rules for preparing an extemporaneous mixture are described in the 'Mixtures' Order of 7 April 2010. Given that products are added to the spraying tank successively, operators are potentially exposed to the mixture of these products only in the spraying phase. Workers and residents may be exposed to the mixture of these active substances by contact with treated plants after the spraying phase. Bystander may be exposed to the mixture of active substances during the spraying phase (drift).

A step-by-step assessment methodology is used. The preliminary step aims to identify potential synergistic effects induced by the mixture. The first step is an intermediary step to verify risk acceptability for each product used in the mixture on the basis of a worst-case scenario for skin penetration. It must be followed by the second step, which involves assessing the real effects of the mixture. This step is easy to implement and relies on worst-case scenarios, compared to the third step, which is more complex but considered to be more realistic regarding the risks to be assessed. Therefore, if a risk is considered acceptable in the second step, the third step will not be necessary.

#### **4.2.1 Preliminary step**

It will be necessary to specify the modes of action of the active substances<sup>5</sup>, taking into account the data in the dossier for each active substance and the studies available in the literature, and analyse their potential effects in the mixture.

If no synergistic effects have been reported or suspected, the toxicological effects of the combined active substances are considered to be additive on initial analysis.

#### **4.2.2 First step: assessment of each product separately**

This step must be undertaken in accordance with the methodology that is currently used for the assessment of products. Each product and each substance is assessed in terms of risks to operators, workers, bystanders and residents (if necessary).

The model input parameters remain unchanged except for the skin penetration of active substances.

- For the mixing-loading phase: the percentage of skin penetration for each undiluted active substance will be used for the assessment of the product (there is no expected exposure to the mixture of products in this phase). The same skin penetration values will be used as those used to examine the products for their Marketing Authorisation.
- For the application phase: the percentage of skin penetration for each active substance diluted in the spray-mix will initially be 100% by default, in order to take into account potential interactions between the products (co-formulants, different dilution volumes, etc.).

Exposure for each product will be assessed taking into account the maximum level of protection determined in the assessment of each product.

The decision-making criterion remains unchanged: the estimated level of exposure to each substance must be lower than its Acceptable Operator Exposure Level – AOEL (or the risk quotient defined by internal exposure / AOEL must be less than 1) for the risk to be considered acceptable according to Regulation (EC) no. 1107/2009.

If the risk is considered to be acceptable, the effects in a mixture must be assessed (Step 2) in order to assess potential effects related to the mixture.

If the risk is considered to be unacceptable, it is possible to refine the assessment. The parameter that can be refined is the percentage of skin penetration for the active substances diluted in the spray-mix, which was set at 100% by default.

This is possible by comparing the products in the mixture and its conditions: comparison of the composition of the products, dilution volumes used compared to those used for each product taken individually.

Based on an expert opinion and taking into account the criteria above, the percentages of skin penetration for the active substances diluted in the spray-mix that were determined for each product may be used for the assessment, or else a 10% default value may be used.

If it is not possible to extrapolate the percentages of skin absorption for the active substances diluted in the spray-mix, a specific study on the skin absorption of the substances in the spray-mix for the mixture at the claimed maximum dilution must be provided.

An assessment shall be presented, taking into account the refined percentage of skin penetration.

<sup>5</sup> Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures (Preliminary Opinion approved for Public Consultation). Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS); Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER); Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), 2011.

#### **4.2.3 Second step: assessment of effects in a mixture.**

If no synergistic effects have been reported or suspected (see first step), the effects of each substance in the spray-mix will be considered additive by default; this assumption can be considered a worse-case scenario.

If synergistic effects have been identified between the active substances contained in the products, the risk will only be considered acceptable if the decision-making criterion specified below is met.

The effects used to establish the AOELs for each of the active substances must be considered additive.

The assessment will be undertaken with the same parameters as in the first step. Risk Quotients (RQ) for each substance will be used to calculate a Risk Index (RI) for the mixture according to the following method:

$$RI = \sum RQ_{a.s.}$$

The RI being the sum of the RQs for each active substance (a.s.).

The Risk Quotient is defined as: estimation of internal exposure / AOEL.

The decision-making criterion is as follows:

- If  $RI < 1$  the risk related to use of the mixture will be considered acceptable;
- If  $RI > 1$  the risk related to use of the mixture will be considered unacceptable.

If synergistic effects have been identified between the active substances contained in the products, the risk related to use of the mixture will be considered acceptable if the value of RI is less than or equal to 1. This value will be determined on a case-by-case basis, in order to take into account the synergistic effects and the available data. Therefore, the risk will be considered acceptable if  $RI < 0.1-1$ .

If the risk is considered unacceptable in this step, it is possible to refine the assessment in step 3.

#### **4.2.4 Third step: identification of additivity of effects**

Initially, the effects used to establish the AOELs for each of the active substances are considered additive by default. This step will either confirm or refute this assumption.

On the basis of the data used for the European assessment of each active substance and relevant data available in the literature, it will be necessary to determine specific AOELs for each identified target organ/mechanism of action and each active substance (AOEL<sub>a.s.-to</sub>).

AOELs by target organ/mechanism of action will be determined using the same principles as for the AOEL defined for the substance (with the same safety factors, according to the guidance document SANCO 7531 - rev.10 of July 2010).

Based on the exposure estimates calculated in step 1, RQs by target organ will be calculated for each substance and for each target organ/mechanism of action: RQ<sub>a.s.-to</sub>.

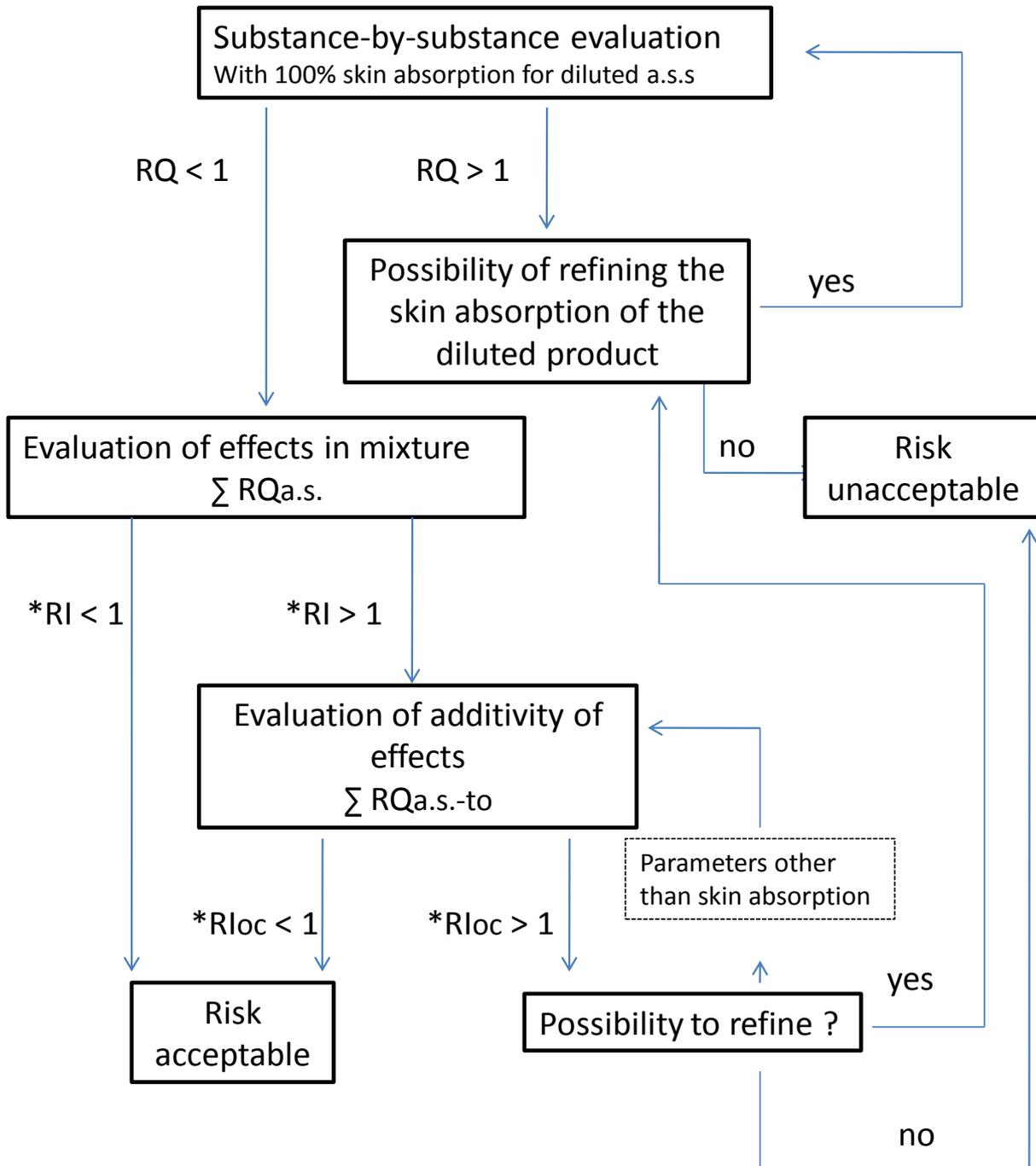
An RI for each target organ/mechanism of action (RI<sub>to</sub>) will be calculated using the same principle as in step 2:

$$RI_{to} = \sum RQ_{a.s.-to}$$

The decision-making criterion will also be the same; all RI<sub>to</sub> values must be less than 1 in order for the risk to be considered acceptable (or less than the reference RI defined in the second step if synergistic effects were identified).

If one or more RI<sub>to</sub> values are greater than 1, it is possible to refine the risk assessment, taking into account for example skin absorption data for the mixture, exposure data under actual conditions of use or any other data or study that may be used to refine the risk (demonstration of non-additivity of effects, etc.).

4.2.5 Simplified overview of the assessment method. The diagram shows the risk assessed for each population type: operators, workers, bystanders and residents (if necessary).



### 4.3 Residues and consumer safety

For comparable agricultural practices and products, residues in foodstuffs can induce consumer exposure that may be considered similar in the following three situations :

- application in a mixture of two products;
- application of a product containing several active substances;
- sequential applications within a short time period of these same products containing these active substances.

Thus, the assessment of risks to consumers for tank-mixtures is based on the same approach as is used for the application of active substances contained in products. However, it is necessary, for applications of tank-mixtures, to demonstrate that the expected residue level for each of the substances will not be greater than the expected level in the case of products applied independently, according to their recommendations for use.

In reality, consumers are potentially exposed to mixtures of active substances that depend on their food consumption and the residue levels in the foods they consume. Cumulative risk, in the case of consumers, is related to the simultaneous presence of low levels of residues in the various foods they consume, independently of whether the active substances were applied simultaneously or sequentially to the foodstuffs.

The assessment of cumulative risks is highly complex and methodologies are currently being examined in numerous French, European and international studies. To date, no methodology has met with general approval and therefore none can be applied for an assessment used in a regulatory context.

Thus, on behalf of the European Commission, the European Food Safety Authority (EFSA) began undertaking methodological work<sup>6</sup> in 2008 and published a first approach to assessing the cumulative risk related to certain fungicides in the class of triazoles<sup>7</sup>.

### 4.4 Environment and ecotoxicology

The exposure of the environment and non-target organisms after application of an extemporaneous mixture of products or a product containing the same active substances is similar provided that the agricultural practices are comparable.

#### 4.4.1 Estimation of environmental exposure

Based on the exposure of environmental compartments estimated in the assessment of products, it is possible to estimate exposure for the tank-mixture of these products. Therefore, no specific assessment is required.-

#### 4.4.2 Hazard and risk assessment

The assessment of environmental risks associated with convenience tank-mixtures is based on the same methodological approach that is used for a product containing several active substances.

##### **Acute toxicity**

The theoretical acute toxicity of the tank-mixture to non-target organisms (aquatic organisms, bees, and/or other non-target arthropods, earthworms, non-target plants in the case of herbicides) will be calculated so it may be compared to the measured toxicity of the tank-mixture. To do so, *as a minimum* the most-susceptible species in each group must be subject to tests with the tank-mixture.

The theoretical toxicity of the mixture to each organism is calculated on the basis of the acute toxicity of each active substance and its respective concentration in the mixture, using Finney's formula:

<sup>6</sup> Scientific Opinion of the Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR Panel) on a request from the EFSA to evaluate the suitability of existing methodologies and, if appropriate, the identification of new approaches to assess cumulative and synergistic risks from pesticides to human health with a view to set MRLs for those pesticides in the frame of Regulation (EC) 396/2005. The EFSA Journal (2008) 704, 1-85

<sup>7</sup> EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR Panel), Scientific Opinion on risk assessment for a selected group of pesticides from the triazole group to test possible methodologies to assess cumulative effects from exposure throughout food from these pesticides on human health on request of EFSA. 2009; 7 (9); 1167.[104pp.].

$$CE50_{theoretical\ mixture} = \frac{100}{\sum_{n=1}^n C_i / CE50_i}$$

where

$C_i$  = concentration of substance 'i' in the mixture (equals the % of substance 'i' in the mixture)

$CE50_i$  = toxicity of substance 'i' assessed alone

The theoretical toxicity is compared to the measured toxicity of the mixture for a same organism and a same parameter. Acute toxicity studies in non-target organisms, undertaken with the tank-mixture or a similar product, are therefore required. In the case of studies undertaken with a product that is similar to the tank-mixture, an argument must be provided to attest to this similarity.

For birds and mammals, since the assessment of risks related to tank-mixtures is based on the same methodological approach that is used for a product containing several active substances, no studies in living organisms are required.

#### **Chronic toxicity**

Since the assessment of risks related to tank-mixtures is based on the same methodological approach that is used for a product containing several active substances, no chronic studies in living organisms are required.

#### **Risk assessment**

If the measured toxicity of the mixture is not significantly greater than the estimated theoretical toxicity (measured and estimated theoretical  $EC_{50}/LD_{50}/LR_{50}$  ratios), the results of the risk assessment undertaken for each of the products are transposable to the tank-mixture and the most stringent management measures for each of the products will be applied to the mixture.

If the measured toxicity of the mixture is significantly greater than the estimated theoretical toxicity (measured and estimated theoretical  $EC_{50}/LD_{50}/LR_{50}$  ratios), it is necessary to verify that the management measures applied to each of the products can still guarantee that the tank-mixture does not have unacceptable effects as defined in Regulation (EC) no. 1107/2009. If this is not the case, application of the tank-mixture will be considered as not fulfilling the acceptability criteria defined in Regulation (EC) no. 1107/2009.

### **4.5 Biological dossier**

According to the 'Mixtures' Order of 7 April 2010, the tank-mixtures that are listed in the Annex of this Order, in order to be authorised, must have agricultural value and have been subject, among other things, to an assessment of their efficacy and selectivity towards plants.

The biological dossier must include:

- detailed and justified technical and scientific arguments attesting to the benefit of using such a mixture,
- data on efficacy (e.g. in the form of specific tests), if this mixture uses doses of each respective product that are significantly different from the authorised doses.
- data on the selectivity of the treated crop, or an argument showing that the tank-mixture of several products does not increase the phytotoxicity risks determined for each product.

**Annex 1**

**Document D1**

**DOSSIER FOR THE ASSESSMENT OF A TANK-MIXTURE OF PRODUCTS**

**Summary of authorised uses  
for each product  
(GAPs)**

**Table D1. Details on the uses and conditions of use (Good Agricultural Practices) for each product in the mixture (submit one table per product)  
Only include the uses for which the product will be used in the mixture.**

Crop and/or use  (a)	Member State or country	Product name	F, G or I  (b)	Tested harmful organism(s)  (c)	Formulation		Conditions of use				Dose of application per treatment				PHI (days)  (l)	Comments  (m)
					Type  (d-f)	Conc <sup>n</sup> of a.s.  (i)	Method Nature  (f-h)	Phenological stage and season  (j)	Number min max  (k)	Interval between treatments (min.)	kg a.s./hL  min max	L water/ha  min max	kg a.s./ha  min max	Product (L/ha)  min max		

- (a) For crops, the [EU](#) (and) Codex classifications shall be used; when relevant, the use shall be described (e.g. fumigation of a building)
- (b) External use or in the field (F), in a greenhouse (G) or indoors (I)
- (c) E.g. biting or sucking insects, soil insects, leaf fungi, weeds
- (d) E.g. wettable powder (WP), emulsifiable concentrate (EC), granule (GR)
- (e) GCPF codes – [CropLife International Technical Monograph no.2](#), 6th Edition, Rev. May 2008
- (f) Any abbreviations used shall be explained
- (g) Method, e.g. high- or low-volume spraying, spreading, dusting, soaking

- (h) Nature, e.g. total, spraying, aerial spraying, row, individual plant, between plants – the type of equipment used shall be indicated
- (i) g/kg or g/L
- (j) Phenological stage during final treatment, including, when relevant, information about the season (*Phenological stages of cultivated mono- and dicotyledons*. [BBCH Monograph. 2. Edition, 2001](#). Edited by U. Meier. German Federal Biological Research Centre for Agriculture and Forestry),
- (k) Indicate the minimum and maximum number of possible treatments according to actual conditions of use
- (l) PHI – pre-harvest interval
- (m) Comments may cover: field crops / minor use / economic importance / restrictions

**Annex 2**

**Document D1**

**DOSSIER FOR THE ASSESSMENT OF A TANK-MIXTURE OF PRODUCTS**

**Summary of requested uses  
for the tank-mixture of products (GAPs)**

**Table D1. Details on the claimed uses and conditions of use (GAPs) for the extemporaneous mixture of products**  
**Order in which products are introduced into the tank and general conditions for applying the mixture:**

Order	Product name	General conditions for preparing the tank-mixture (stirring, etc.)
PRODUCT 1		
PRODUCT 2		
PRODUCT 3		

Crop and/or use  (a)	Member State or country	Product name	F, G or I  (b)	Tested harmful organism(s)  (c)	Formulation		Conditions of use				Dose of application per treatment				PHI (days)  (l)	Comments  (m)
					Type  (d-f)	Conc <sup>d</sup> of a.s.  (i)	Method Nature  (f-h)	Phenological stage and season  (j)	Number min max  (k)	Interval between treatments (min.)	kg a.s./hL  min max	L water/ha  min max	kg a.s./ha  min max	Product (L/ha)  min max		

- (a) For crops, the [EU](#) (and) Codex classifications shall be used; when relevant, the use shall be described (e.g. fumigation of a building)
- (b) External use or in the field (F), in a greenhouse (G) or indoors (I)
- (c) E.g. biting or sucking insects, soil insects, leaf fungi, weeds
- (d) E.g. wettable powder (WP), emulsifiable concentrate (EC), granule (GR)
- (e) GCPF codes – [CropLife International Technical Monograph no.2](#), 6th Edition, Rev. May 2008
- (f) Any abbreviations used shall be explained
- (g) Method, e.g. high- or low-volume spraying, spreading, dusting, soaking

- (h) Nature, e.g. total, spraying, aerial spraying, row, individual plant, between plants – the type of equipment used shall be indicated
- (i) g/kg or g/L
- (j) Phenological stage during final treatment, including, when relevant, information about the season (*Phenological stages of cultivated mono- and dicotyledons*. [BBCH Monograph. 2. Edition, 2001](#). Edited by U. Meier. German Federal Biological Research Centre for Agriculture and Forestry),
- (k) Indicate the minimum and maximum number of possible treatments according to actual conditions of use
- (l) PHI – pre-harvest interval
- (m) Comments may cover: field crops / minor use / economic importance / restrictions