

Vurdering av plantevernmidlet

Revus 250 SC – mandipropamid

vedrørende søknad om godkjenning

Mattilsynet, seksjon nasjonale godkjenninger

Saksbehandlere: Anne G. Kraggerud, Vibeke Lindberg, Erlend Spikkerud,
Roger Holten

For Vitenskapskomiteen for mattrygghet, faggruppe 2
April 2009

Innholdsfortegnelse

1. Sammendrag	1-1
1.1 Identitet og fysikalsk/kjemiske data	1-1
1.2 Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske	1-2
1.3 Rester i produkter til mat eller fôr	1-3
1.4 Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter	1-3
1.5 Dokumentasjonens kvalitet	1-7
2. Status for preparatet	2-1
3. Agronomi	3-1
3.1 Bruk/virkning	3-1
3.2 Behandlingsmåte og dosering	3-1
3.3 Anbefaling fra Bioforsk Plantehelse	3-2
4. Identitet og fysikalsk/kjemiske data (virksomt stoff)	4-1
5. Toksisk effekt og skadepotensiale for menneske	5-1
5.1 Mandipropamid	5-1
5.1.1 Toksikokinetikk	5-1
5.1.2 Akutt toksisitet	5-3
5.1.3 Irritasjon/allergi	5-3
5.1.4 Gentoksisitet	5-3
5.1.5 Subkronisk toksisitet	5-4
5.1.6 Kronisk toksisitet og kreft	5-6
5.1.7 Reproduksjonstoksisitet	5-7
5.1.8 Teratogenese	5-7
5.1.9 Nevrotoksisitet	5-8
5.1.10 Spesielle forsøk	5-9
5.1.11 Humane data	5-9
5.1.12 Klassifisering og merking	5-9
5.1.13 Forslag til nasjonale normer	5-9
5.2 Metabolitter	5-10
5.3 Formuleringsstoffer	5-10
5.4 Revus 250 SC	5-10
5.4.1 Akutt toksisitet	5-10
5.4.2 Irritasjon/allergi	5-10
5.4.3 klassifisering og merking	5-10
5.4.4 Dermal absorpsjon	5-10
5.7 Eksponering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur	5-13
6. Rester i produkter til mat eller fôr	6-1
7. Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter	7-1
8. Dokumentasjonens kvalitet	8-1
Referanser	8-1

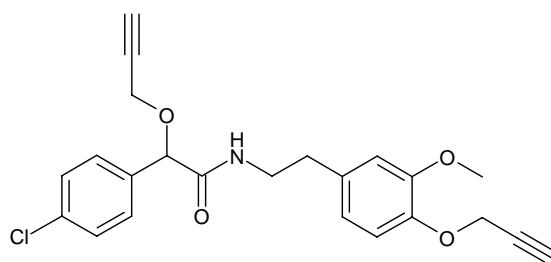
1. Sammendrag

Revus 250 SC er et nytt preparat med nytt virksomt stoff. Preparatet søkes godkjent mot tørråte og bladskimmelsopper i potet, salat og ruccola på friland og veksthusomat. Normert arealdose er 60 ml per dekar (tilsvarer 15 g virksomt stoff per dekar). Mandipropamid er et mandelamid som har lav til middels resistensrisiko. Revus 250 SC er i første rekke et kontaktmiddel med forebyggende effekt. Preparatet brukes forbyggende ved risiko for angrep eller ved varsel inntil 2 til 6 ganger per sesong med 7-10 dagers intervall. Det påføres med åkersprøyte eller ulike luftassisterte sprøyter på friland og høy- eller lavtrykksprøyte, eventuelt koblet til sprøytetårn, i veksthus.

1.1 Identitet og fysikalsk/kjemiske data

Preparatnavn	Revus 250 SC
Virksomt stoff	Mandipropamid
Formulering	Suspensjonskonsentrat
Konsentrasjon av virksomt stoff	250 g/l
IUPAC-navn	(RS)-2-(4-chlorophenyl)-N-[2-(3-methoxy-4-prop-2-ynyloxy-phenyl)-ethyl]-2-prop-2-ynyloxy-acetamide
CAS nummer	374726-62-2

Strukturformel



Molekylvekt	411,9	
Vannløselighet	Moderat	4,2 mg/l (20 °C)
Damptrykk	Lavt	9,4x10 ⁻⁷ Pa (25 °C)
Henrys lov konst.	Lav	3,79x10 ⁻⁸ Pa m ³ /mol
log Pow	Høy	3,2 (pH 7, 25 °C)
pKa	Ingen dissosiasjon.	

1.2 Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske

Virksomt stoff

Toksikokinetikk

Absorpsjon: Ca 70% av mandipropamid ble absorbert (lav dose) basert på funn i urin, galle, burvask og skrott etter 48 timer hos gallekanulerte rotter. Ved høy dose var absorpsjonen lavere (30% i hunner og 45 % i hanner).

Distribusjon: Mandipropamid ble i liten grad gjenfunnet i i vev ved dosering med 3 eller 300 mg/kg kv. Høyest nivå ble funnet i lever og nyre 8 timer etter dosering, men verdiene sank raskt. Det ble ikke sett noen tegn til bioakkumulering av mandipropamid.

Metabolisme: Det ble sett glukoronidisering og O-demetylering etter påfølgende tap av propargyl-grupper som gav 6 hovedmetabolitter. Hunner skilte ut mer av metabolitten NOA 458422 (hovedmetabolitt) via urinen enn hanner som skilte ut mesteparten av denne metabolitten via avføring. Det var høy grad av metabolisering ved lav dosering (3 mg/kg kv) i det 21 og 12 % mandipropamid ble skilt ut som morstoff hos hhv hanner og hunner. Ved tilførsel av høy dose på 300 mg/kg kv/dag ble over 80% av tilført dose skilt ut som morstoff via avføring hos begge kjønn.

Utskillelse: Det ble sett rask utskillelse av mandipropamid i det 70-80% av stoffet ble skilt ut innen 48 timer, for det meste via avføring. Utskillelsen var nesten fullstendig etter 7 dager (over 90 % av tilført stoff skilt ut via urin og avføring). Det ble også sett stor grad av utskillelse via gallen, 73 og 55% i lavdosen og 28 og 22 % i høydosen for henholdsvis hanner og hunner.

Akutt toksisitet, irritasjon, allergi

Mandipropamid er ikke farlig verken ved svelging, hudkontakt eller innånding. Mandipropamid skal ikke merkes for irriterende egenskaper verken for øyne eller hud, og anses ikke for å være allergifremkallende.

Gentoksisitet

Mandipropamid blir ikke klassifisert som gentoksisk.

Subkronisk/kronisk toksisitet

I subkroniske forsøk ble det sett effekter på blodparametre, klinisk kjemiske funn, økt vekt av lever, redusert kroppsvekt samt pigmentering i lever. I kroniske forsøk er kritiske effekter redusert kroppsvekt, redusert kroppsvektøkning, hematologiske og klinisk kjemiske effekter, økt levervekt, periportal eosinofili samt effekter på nyrene. Målorgan er lever. De orale NOAEL verdiene lå på 5 til 25 mg/kg kv/dag for hunder, på 3 til 8.2 mg/kg kv/dag for rotter, og på 10.6 mg/kg kv/dag for mus. Den mest følsomme arten i korttidsforsøk er hund.

Kreftfremkallende potensial

Mandipropamid ble ikke funnet å være kreftfremkallende for rotte eller mus.

Reproduksjonstoksisitet og teratogenese

Reproduksjonstoksisitet:

I et 2-generasjonssstudie med rotte ble det ikke sett effekter på implantasjon, reproduksjonseffekter, eller kliniske endringer i reproduksjonsorganene. Det ble sett redusert kroppsvekt og økt levervekt i foreldregenerasjonen samt avkom ved en høyeste dosen (120 mg/kg kv/dag). NOAEL (reproduksjonstoks) var 120 mg/kg kv/dag (1500 ppm) i rotte. For systemisk toksisitet ble NOAEL satt til 20 mg/kg kv/dag (20 ppm). Mandipropamid er ikke funnet reproduksjonsskadelig.

Teratogenese:

I et forsøk med rotte ble det observert økt hyppighet av funn på skjelettet. Det ble sett en økt hyppighet av "major" observasjoner på brystbenet (sternum), økningen var liten og ikke doserelatert. NOAEL (utviklingstoks) ble satt til 1000 mg/kg kv/dag. Det ble ikke sett noen relevante effekter på foster i et forsøk med kanin. NOAEL (utviklingstoks, samt parental) var 1000 mg/kg kv/dag. Mandipropamid er ikke funnet fosterskadelig.

Nevrotoksisitet

Mandipropamid anses ikke som nevrotoksisk.

Humane data

Ansatte (over 100 stykker) ved et produksjonssted i Sveits har arbeidet med mandipropamid i forbindelse med forskning og utvikling av virksomt stoff of preparat siden 1999. Det har ikke blitt rapportert om noen helseeffekter knyttet til dette arbeidet.

Nasjonale normer

ADI settes til 0,03 mg/kg kv/dag. Dette er basert på 2 års forsøk med rotte der NOAEL ble satt til 3 mg/kg kv/dag (hanner). usikkerhetsfaktor på 100 basert på økt levervekt samt histopatologiske endringer i lever sett ved 15.2 og 17.6 mg/kg kv/dag for hhv hanner og hunner (Pinto, 2005).

AOEL settes til 0,035 mg/kg kv/dag. Dette er basert på 1 års forsøk på rotte der NOAEL ble satt til 5 mg/kg kv/dag (basert på effekter som redusert kroppsvekt, hematologiske og kliniske funn, økt levervekt samt pigmentering i lever). Usikkerhetsfaktor ble satt til 100 og det ble korrigeret for oral absorpsjon på 70 %. Akutt referansedose er ikke relevant i dette tilfellet da mandipropamid har lav toksisitet ved akutt eksponering.

Revus 250 SC

Formuleringsstoffer

Preparatet inneholder ingen formuleringsstoffer over merkegrensen ifølge Stofflisten.

Akutt giftighet, irritasjon, allergi

Revus 250 SC er ikke farlig ved innånding, hudkontakt eller svelging.

Dermal absorpsjon

Den dermale absorpsjonen ble satt til ; 0,14, 0,17 og 0,44 % for henholdsvis konsentrat samt de to fortyningene på 1/333 og 1/667 sprayløsning.

Eksponering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur

Det er utført 3 eksponeringsberegninger for å vurdere eksponeringen ved bruk av preparatet Revus 250 SC både for traktormontert sprøyting (potet, salat og ruccola) og håndholdt utstyr (tomat). Ved traktormontert sprøyting vil beregnet eksponering for Revus 250 SC ikke overskride foreslått AOEL for mandipropamid selv uten bruk av verneutstyr. Ved bruk av håndholdt utstyr vil beregnet eksponering for Revus 250 SC ikke overskride foreslått AOEL for mandipropamid uten verneutstyr for tysk modell. Ved beregning med UK Poem kommer man under foreslått AOEL ved å bruke hansker under utblanding. Beregning med Europoem viser at man kommer under AOEL ved bruk av fullt utstyr, men denne modellen angir kun indikative verdier. I monografien er det utført eksponeringsberegninger ved opphold i og arbeid med sprøytet kultur som tilsier en eksponering for mandipropamid på langt under AOEL.

Revus 250 SC har ikke noen helsefaremerking og de virksomme stoffene har vist seg relativt harmløse i toksiske effektstudier. Eksponeringsberegningene indikerer at man bør bruke verneutstyr ved utblanding av preparatet. Anbefalt verneutstyr er hansker under utblanding og sprøyting.

1.3 Rester i produkter til mat eller fôr

Er ikke tatt med i denne rapporten.

1.4 Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter

Skjebne i miljøet

Nedbryting i jord - virksomt stoff

Mandipropamid brytes i hovedsak ned mikrobielt til en rekke mindre viktige metabolitter. De fleste metabolittene utgjorde < 5 % av tilført radioaktivt merket materiale, men metabolitten CGA 380778 nådde 6,3 % etter 120 dager. "First order Multi Compartment" (FOMC) ga beste tilpasning til dataene og viser en relativt rask initiell nedbrytning som avtar etter hvert (bifasisk). Aerob primærnedbryting er moderat med DT50 på 28-81 (geometrisk snitt: 43 dager, n=5). DT90 er 191-636 dager (geometrisk snitt: 286 dager). DT50/DT90-verdier som er ekstrapolert utover studiets varighet er å anse som svært usikre. For bruk i modellsimuleringer er DT50-verdier estimert vha første ordens kinetikk (Single First Order - SFO) og normalisert/korrigeret med hensyn på fuktighet og temperatur (pF 2, 20 °C): DT50_{SFO}: 23-84 dager (geometrisk snitt: 44 dager). Høyere doser, lave temperaturer og tørre forhold ga lengre nedbrytningstider. DT50 ved 10 °C og 30 % pF2 var hhv. 159 og 150 dager (SFO). DT90 ved 10 °C og 30 % pF2 ble ekstrapolert til hhv. 529 og 497 dager og er svært usikre verdier.

Bundne rester utgjorde maksimalt mellom 19 og 45 % av tilført radioaktivt merket materiale etter 120 dager i

de ulike forsøkene, mens mengden CO₂ utgjorde maksimalt mellom 9 og 44 % etter 120 dager. I de aller fleste tilfellene ble maksverdiene målt ved forsøkets slutt. I ett tilfelle der forsøket gikk over ett år, så man at CO₂ kom opp i 56 % etter 371 dager. Flere metabolitter ble påvist, men ingen ble på noe tidspunkt påvist over 6,3 % av tilført radioaktivitet.

Den anaerobe primærnedbrytingen av mandipropamid er moderat med DT50: 158-179 dager og DT90: 526-989 dager. Bundne rester utgjorde 35-37 % av tilført radioaktivitet og mineraliseringen lå mellom 16 og 17 % CO₂ (av tilført radioaktivitet). Mange metabolitter ble påvist, men ingen over 5 % av tilført radioaktivitet.

Fotolyse kan bidra til nedbrytingen på jordoverflaten med halveringstider på 15-25 dager (geometrisk snitt: 20 dager, n=4). Dette er ekvivalent til en DT50 på 20-40 dager ved 40 °N (midtsommer) (snitt: 30 dager). Nedbryting ble ikke observert i mørkekontrollen.

Feltforsøk: Halveringstiden for forsvinning i feltforsøk utført i Sveits, Tyskland og Frankrike ligger mellom 6 og 29 dager (geometrisk snitt: 15 dager, n=6). DT90: 42-240 dager (geometrisk snitt: 88 dager, n=6). Jordtypene er stort sett representative for norske forhold, men flere av dem har et innhold av organiske C som er lavere (< 1 %) enn det som er vanlig i norsk landbruksjord (2-5 %). I samtlige forsøk ble bar jord sprøytet en gang med doser som tilsvarer 20-75 g v.s./daa. Rent nedbørsmessig kan Nord-Tyskland og Sveits være sammenlignbare med områder i Norge (Ås, Værnes), men gjennomsnittstemperaturen er lavere enn i Norge. Nord-Frankrike er både varmere og tørrere enn det norske klimaet som er benyttet i sammenligningen (Ås, Værnes).

Aerob nedbrytning i jord - metabolitter

Nedbrytingen av en rekke metabolitter er også undersøkt og funnet å være middels til høy for samtlige.

CGA 380778 (maks 6,3 %): DT50 = 9-37 dager, snitt 19 dager. DT90 = 10-111 dager.

CGA 380775 (maks 0,6 %): DT50 = 5 dager.

SYN 536638 (maks 3,0 %): DT50 = 18-24 dager, snitt 23 dager. DT90 = 52-108 dager.

SYN 500003 (maks 0,3 %): DT50 = 1-4 dager, snitt 2 dager. DT90 = 4-13 dager.

UK 1 (maks 5,1 %): DT50 = 20 dager.

Sorpsjon/mobilitet - virksomt stoff

Sorpsjon av mandipropamid til jord er middels til høy i de undersøkte jordtypene med K_{foc}: 405-1294 L/kg, med snitt på 847 L/kg og 1/n: 0,8-0,92 med snitt på 0,85. Sorpsjonen er sterkt korrelert til innholdet av organisk materiale i jordtypene. Det ble ikke påvist noen sammenheng mellom sorpsjon og pH eller andre jordparametere.

Mandipropamid er et nytt virksomt stoff og er således ikke med i søkespekteret i JOVA-programmet.

Sorpsjon/mobilitet - metabolitter

Sorpsjonen til en lang rekke jord- og vann-/sedimentmetabolitter er undersøkt. Sorpsjonen for de minst polare metabolittene (CGA 380778, SYN 536638, SYN 521195, SYN 539678, CGA 380775) var middels til høy med gjennomsnittlige K_{foc}-verdier på 448-1677 L/kg (1/n: 0,85-1,00). Sorpsjonen for de to mest polare metabolittene (SYN 500003, SYN 504851) var derimot lav med gjennomsnittlig K_{foc} på 5-11 L/kg (1/n: 0,76-0,85). Metabolittene SYN 521195, SYN 539678 og SYN 504851 ble alle påvist i vann/sedimentforsøk.

Nedbrytning i vann

Mandipropamid er hydrolytisk stabilt ved temperaturer på 50 og 25 °C og pH mellom 4 og 9. Fotolyse er en viktig nedbrytningsvei i forhold til mørkekontrollen med halveringstider på 1-7 dager i ulike fotolysestudier. Studiene indikerer at fotolysen går raskere i naturlig vann enn i bufferløsninger. En rekke fotolysemetabolitter er påvist men ingen dannes over 10 % ved noe tidspunkt. Mandipropamid er ikke lett nedbrytbart i lett-nedbrytbarhetstest.

Primærnedbrytingen av mandipropamid er middels til høy i vann/sedimentsystemer under aerobe forhold med DT50_{system}: 6-26 dager (geometrisk snitt: 12 dager, n=4) og DT90: 17-62 dager (geometrisk snitt: 34 dager, n=4). Halveringstiden for forsvinning fra vannfasen er middels til meget høy med DT50: 0,7-14 dager (geometrisk snitt: 4 dager, n=4), mens nedbrytingen i sedimentet er høy med DT50: 4-8 dager (geometrisk snitt: 65, n=4) og DT90: 15-26 dager. Mandipropamid går altså relativt raskt fra vannfasen over i sedimentene (64 % etter 1 dag). Under anaerobe forhold er nedbrytingen i samme størrelsesorden som under aerobe forhold.

I utendørs dammer er nedbrytingen sett å være høy med DT50_{system} og DT90_{system} på hhv. ca. 6 og 16 dager. I damforsøket så man også at DT50 og DT90 i vannfasen lå på hhv. 12,5 og 41,5 dager mens DT50 og DT90 i sedimentet lå på hhv. 3 og 12 dager.

Totalt sett lå mineraliseringen av mandipropamid til CO₂ på 31-36 % av tilført radioaktivt merket materiale for den ene delen av molekylet (Me-Ph merket mandipropamid) men bare på ca 4 % for den andre delen av molekylet (Cl-Ph merket mandipropamid), noe som indikerer at den ene delen er mer persistent enn den andre. Resultatene under anaerobe forhold lå i samme størrelsesorden. Bundne rester utgjorde 37-45 % under aerobe forhold og 16-31 % under anaerobe forhold.

Nedbrytning i vann/sediment - metabolitter

Nedbrytningen av en rekke metabolitter er også undersøkt og funnet å være middels til høy for de fleste der dette er beregnet, både under aerobe og anaerobe forhold. En av metabolittene (SYN 504851) må anses å være persistent i vann/sediment.

Aerob:

SYN 504851 (maks 38,5 %): Mengden av den metabolitten økte jevnt gjennom hele forsøket, noe som indikerer høy grad av stabilitet i vann/sediment. Halveringstiden kan da ikke beregnes.

SYN 521195 (maks 17,7 %): DT50_{system} = 9 dager (geometrisk snitt, n=4).

SYN 500003 (maks 9,4 %): DT50_{system} = 31 dager (geometrisk snitt, n=2). Denne er mer toksisk for rotter enn morstoffet og er derfor identifisert som relevant (EU).

SYN 539678 (12,6 %): DT50_{system} = 29 dager (geometrisk snitt, n=4).

SYN 536638 + SYN 539679 (Maks 8,4 %). Disse kom ut samtidig i HPLC.

Anaerob:

SYN 504851 (maks 73,5 % e. 100 d., 45,5 % e. 365 d.): DT50 = 441 dager (n=1). Usikker halveringstid pga. at maks ikke ble nådd i løpet av forsøket.

SYN 521195 (maks 15 %): DT50_{system} = 11 dager (geometrisk snitt, n=4).

SYN 500003 (maks 26 %): DT50_{system} = 28 dager (geometrisk snitt, n=2)

SYN 539678 (maks 29 %): DT50_{system} = 19 dager (geometrisk snitt, n=4)

SYN 536638 + SYN 539679 (maks 12 %).

Skjebne i luft

Estimert halveringstid (Atkinson-metoden) for mandipropamid i atmosfæren ved hydroksylradikaloksidering er 1,4 timer. I tillegg er damptrykk og Henrys konstant lav. Alt dette indikerer at fordamping og transport i atmosfæren ikke skulle være noe problem.

Eksposering

I henhold til en modell anbefalt av EUs arbeidsgruppe FOCUS blir forventet konsentrasjon (PIEC, predicted initial environmental concentration) i jord 0,2 mg/kg ved tilførsel av 15 g virksomt stoff/daa etter første behandling på jord uten plantedekke. På jord med 50 % plantedekke blir PIEC 0,1 mg/kg jord etter første behandling. Etter siste behandling samme år blir PIEC 0,52 mg/kg med 50 % plantedekke. PEC_{twa} blir hhv. 0,46 og 0,41 mg/kg dersom man tar tidsvektet gjennomsnitt for 28 og 56 dager.

Ved bruk av en finsk PEC-modell kan man estimere platåkonsentrasjon og akkumulering i jord etter flere års bruk. Med denne modellen er det beregnet at man etter ca 8-10 år vil nå et platånivå på ca. 0,6 mg v.s./kg jord med makskonsentrasjon på 1,02 mg/kg jord.

I EU ble makskonsentrasjonen det første året beregnet til 0,4 mg/kg i potet (6 x 15 g v.s./daa), mens akkumuleringsplatået på 0,12 mg/kg ble nådd etter 10 års bruk. Etter at platåkonsentrasjonen er nådd, vil man, i henhold til EUs vurdering, komme opp i en makskonsentrasjon på maksimalt 0,52 mg/kg.

Ved bruk av modellen FOCUS-PELMO 3.3.2 har tilvirker estimert eksponeringen av grunnvann til å ligge på < 0,001 µg/l i samtlige 9 FOCUS-scenarier for både mandipropamid og metabolittene CGA 380778, SYN 536638, CGA 380775 og UK 1.

Modeller utviklet av EUs arbeidsgruppe FOCUS beregner forventede konsentrasjoner i overflatevann og sediment i ulike scenarier. Fremgangsmåten er tredelt der trinn 1 og 2 er screening-trinn, mens trinn 3 skal være mer realistisk. Det scenariet og det bruksområdet som gir de høyeste verdiene fra trinn 3 er valgt. PIEC for vannfasen og sedimentene blir hhv. 3,7 µg v.s./l og 7,9 µg v.s./kg med sprøyting 1,3-3,8 meter fra vannforekomsten (avhengig av om det er snakk om dam, bekk eller elv). Tidsvektet gjennomsnitt (TWA) blir 3,14 og 2,98 µg v.s./l for hhv 21 og 28 dager. TWA-beregningene er basert på en gjennomsnittlig halveringstid på 43 dager og PIEC på 3,7 µg v.s./l.

Terrestriske organismer

Der det er indikasjoner på at preparatet er mer toksisk enn hva som kan forklares ut fra innholdet av virksomt stoff (eller forsøk kun er utført med preparatet), eller det er identifisert metabolitter som er mer toksiske enn virksomt stoff, er disse beregningene tatt med nedenfor. Hvis dette ikke er tilfelle er beregningene utelatt.

Pattedyr

Mandipropamid er lite akutt oralt giftig for rotte (LD50: >5000 mg v.s./kg kv). NOAEL for reproduksjon er satt til 1500 ppm, som tilsvarer 120 mg/kg kv/d. I følge EUs trinn 1-beregninger for plantespisende pattedyr (hare) blir TER_{akutt oral} 720 ved 6 behandlinger med 15 g v.s./daa. Dette er ikke en overskridelse av EUs grenseverdi på 10. Tilsvarende blir TER_{long-term} 54, som ikke er en overskridelse av EUs grenseverdi på 5.

Fugl

Mandipropamid er moderat akutt oralt giftig (LD50: >1000 mg v.s./kg kv), lite giftig i diett (LC50: >5620 mg v.s./kg fôr, som tilsvarer >2141 mg/kg kv/d) og moderat kronisk giftig (NOEC: 1000 mg v.s./kg fôr, som tilsvarer 86,3 mg/kg kv/d). I følge EUs trinn 1-beregninger for fugl blir TER_{akutt oral} 53-123 i ulike kulturer og antall behandlinger ved en dosering på 15 g v.s./daa. Dette er ikke overskridelser av EUs grenseverdi på 10. Tilsvarende blir TER_{diett} 188-473 og TER_{repro} blir 14-19, som ikke er overskridelser av EUs grenseverdi på 5.

Bier

Mandipropamid er lite giftig ved oral- og kontaktesponering (LD50: >200 µg v.s./bie). Farekvotienter for både oral- og kontaktesponering er <0,8, som ikke er overskridelser av EUs grense på 50.

Andre leddyr

Preparatet er lite giftig for snylteveps (LR50: 82,7 g v.s./daa) og rovmidd (LR50 >90 g v.s./daa) i standard glassplattetester. Det ble ikke funnet signifikant reduksjon i middpopulasjoner i 2 feltforsøk med 4 behandlinger med ni dagers mellomrom med opptil 24 g v.s./daa. Beregninger i henhold til SETAC/ESCORT2 viste farekvotienter på 0,5-0,6 i potet (som har flest behandlinger), som ikke er overskridelser av EUs grense på 2 verken i eller utenfor kulturen.

Meitemark

Mandipropamid er lite til moderat akutt giftig (LC50_{korrr}: >500 mg v.s./kg jord) og lite til moderat subletalt giftig (8 uker NOEC_{korrr}: ≥16 mg v.s./kg jord). TER for akutt og kronisk eksponering er beregnet til hhv. >962 og >39. Dette er ikke overskridelser av EUs grenseverdier på hhv. 10 og 5.

Metabolittene CGA380778, NOA458422 og SYN 536638 er lite til moderat akutt giftig (LC50_{korrr}: >500 mg/kg jord).

Preparatet er lite til moderat akutt giftig (14d EC50_{korrr}: >500 mg/kg jord, tilsvarende >125 mg v.s./kg jord) og lite subletalt giftig (8 uker NOEC_{korrr}: 400 mg/kg jord, tilsvarende 100 mg v.s./kg jord).

Spretthaler

To reproduksjonsforsøk med preparat viste ikke signifikante effekter av mandipropamid ved testede doser opptil 20 mg v.s./kg jord (NOEC_{korrr}: >10 mg v.s./kg jord). TER er beregnet til 19, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 5.

Mikroorganismer

28 dagers inkubering med opptil 6,0 mg v.s./kg jord (tilsvarende 450 g v.s./daa) ga ikke signifikante effekter på nitrogen- og karbonmineralisering. En "Litter Bag" studie med en platåkonsentrasjon på 0,17 mg/kg jord (tilsvarende 25,5 g v.s./daa) viste ikke negativ effekt på nedbrytning av organisk materiale.

Planter

Det ble ikke funnet negative effekter av Revus 250 SC i flere forsøk på en rekke planter ved maksimale doseringer tilsvarende 45-90 g v.s./daa, som er 3-6 ganger høyere enn foreslått dosering i Norge.

Akvatiske organismer

Der det er indikasjoner på at preparatet er mer toksisk enn hva som kan forklares ut fra innholdet av virksomt stoff (eller forsøk kun er utført med preparatet), eller det er identifisert metabolitter som er mer toksiske enn virksomt stoff, er disse beregningene tatt med nedenfor. Metabolitten SYN 536638 er noe mer toksisk for enkelte akvatiske organismer enn mandipropamid, men den dannes i så små mengder at beregningene nedenfor likevel er basert på mandipropamid.

Fisk

Mandipropamid er akutt giftig (96t LC50: >2,0–8,6 mg v.s./l) og moderat kronisk giftig i tidlig livsstadiumtest (28d NOEC: 0,5 mg v.s./l). Akutt TER blir 541, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 100. Kronisk TER blir 168, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 10.

Metabolittene SYN504851 og SYN500003 er lite akutt giftig (96t LC50 >100 mg/l). CGA380778 er moderat akutt giftig (96t LC50 >43 mg/l). SYN 536638 er akutt giftig (96t LC50: 3,5 mg/l). NOA458422 er moderat akutt giftig (96t LC50 >18 mg/l).

Preparatet er lite akutt giftig (96t LC50 >100 mg/l, tilsvarende >25 mg v.s./l).

Invertebrater

Mandipropamid er akutt giftig for dafnier (EC50: 7,1 mg v.s./l) og mysid (EC50: 1,7 mg v.s./l), og meget akutt giftig for østers (EC50: 0,97 mg v.s./l). Mandipropamid er lite kronisk giftig for dafnier (21d NOEC: 0,87 mg v.s./l). Akutt TER blir 262 for østers, som er den mest følsomme testede invertebrat. Dette er ikke en overskridelse av EUs grense på 100. Kronisk TER for dafnier er 277, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 10.

Metabolittene SYN504851 og SYN500003 er lite akutt giftig (48t EC50 >100 mg/l). CGA380778 er moderat akutt giftig (48t EC50: 55,9 mg/l). SYN 536638 er akutt giftig (48t EC50: 4,2 mg/l). NOA458422 er moderat akutt giftig (48t EC50 >50 mg/l).

Preparatet er lite akutt giftig (48t EC50 >100 mg/l, tilsvarende >24 mg v.s./l).

Sedimentlevende invertebrater

Ingen innleverte studier.

Vannplanter

Mandipropamid er giftig for *Lemna gibba* (7d EC50 >4,2 mg v.s./l). TER blir 1135, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 10.

Alger

Mandipropamid er moderat giftig (72t EC50: >19,8 - >27,8 mg v.s./l). TER blir 5351, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 10.

Metabolittene SYN504851 (72t EC50: 26,7 mg/l), SYN500003 (72t EC50: 27,1 mg/l) og CGA380778 (72t EC50: 14,1 mg/l) er moderat giftig. SYN 536638 (72t EC50 >5,5 mg/l) og NOA458422 (72t EC50: 6,8 mg/l) er giftig.

Preparatet er lite til moderat giftig (72t EbC50: 13 mg/l, 72t ErC50: >100 mg/l, tilsvarende hhv. 3,1 og >24 mg v.s./l).

Mikroorganismer

Mandipropamid ga lite effekt på aktivert kloakkslam (3t NOEC \geq 100 mg v.s./l).

Mesokosmos

Ingen innleverte studier.

Biokonsentreringspotensiale i fisk

Lavt potensial for biokonsentrering (BCF: 35-48), med rask utskillelse (ca. 99-100 % utskilt etter 8 dager i rent vann, DT50 <1 dag). Biokonsentrering av de toksikologisk relevante metabolittene SYN 504851 og SYN 500003 anses å være lav på grunn av lav log Pow (hhv. -0,86 og -1,2).

1.5 Dokumentasjonens kvalitet

Den foreliggende dokumentasjon er tilstrekkelig til å foreta en økotoksikologisk vurdering av virksomt stoff og preparat.

2. Status for preparatet

Saksnummer	06/5863
Virksomt stoff	Mandipropamid
Preparatnavn	Revus 250 SC
Tilvirker	Syngenta Crop Protection AG
Importør	Syngenta Crop Protection
Konsentrasjon av virksomt stoff	250 g
Formulering	Suspensjonskonsentrat
Pakningsstørrelse	1, 5 og 10 liter
Type preparat	Soppmiddel
Type sak	Nytt preparat inneholdende nytt virksomt stoff
Søknadsdato	6.7.2007
Forrige godkjenningssperiode utløp(er)	-/-
Sist vurdert	-/-
Krav	-/-
Omsetning	-/-
Status i EU	Mandipropamid er nytt virksomt stoff som er til behandling i EU, men som ikke er inkludert på positivlisten ennå.

Mandipropamid er godkjent Danmark og Sverige i følgende kulturer:

Land	Kultur	Behandlingsfrist
Danmark	Potet og veksthusagurk	3 dager
	Salat på friland	7 dager
Sverige	Potet, agurk og tomat i veksthus	3 dager
	Salat på friland	7 dager

3. Agronomi

Teksten i dette kapitlet er hentet fra Bioforsk PlanteHelse sin agronomiske vurdering samt etikettforslag fra importør.

3.1 Bruk/virkning

Søkt bruksområde	Potet, tomat i veksthus og salat og ruccola på friland. (Importør har trukket søknaden om bruk i agurk på friland og veksthus samt i korsblomstra grønnsaksvekster).
Virkeområde	Potettørråte og bladskimmelsopper.
Virkemåte	Mandipropamid er i første rekke kontaktvirkende, men har også en viss lokalsystemisk virkning. Preparatet tas opp i vokslaget på plantens overflate og er regnfast så snart sprøytevæsken er tørr på bladoverflaten. Mandipropamid tilhører den kjemiske gruppen mandelamides.
Virkemekanisme	Skrives inn av økotoks
Nytteorganismer/ Integrert plantevern	Er ikke undersøkt
Resistens	Mandipropamid er klassifisert som et stoff med lavt til middels resistensrisiko fra FRAC. Resistens er foreløpig ikke påvist for mandipropamid.

Dimetomorf, som er et av de virksomme stoffene i Acrobat, tilhører samme middelgruppe som mandipropamid. Det er foreløpig ikke påvist kryssresistens for disse to stoffene.

Viktig tiltak for å redusere faren for resistensutvikling er å veksle med andre preparater av andre virkningsmekanismer og unngå unødvendige behandlinger.

3.2 Behandlingsmåte og dosering

Kultur	Skadegjører	Dosering/daa	Tidspunkt
Potet	Tørråte	30-60 ml i 20-40 liter vann. Inntil 6 behandlinger	Brukes forebyggende ved risiko for angrep eller etter varsel. Behandlingen gjentas med 7-10 dagers mellomrom.
Tomat i veksthus	Tørråte	Konsentrasjon: 10-20 ml i 100 liter vann. Normalvæskemengde: 300 liter Maks arealdose: 60 ml per 1000 m ² Inntil 4 behandlinger	Brukes forebyggende ved risiko for angrep. Behandlingen gjentas med 7-10 dagers mellomrom.

Kultur	Skadegjører	Dosering/daa	Tidspunkt
Salat og ruccola på friland	salatbladskimmel	30-60 ml i 20-50 liter vann. Inntil 2 behandlinger	Brukes forebyggende ved risiko for angrep. Behandlingen gjentas med 7-10 dagers mellomrom.

NAD Med bakgrunn i preparatets dosering i potet fastsettes normert arealdose (NAD) til 60 ml per dekar. Dette tilsvarer 15 g v.s./daa.

Spredeutstyr Åkersprøyte, flatdyse 2-5 bar, eller ulike typer luftassisterte sprøyter på friland. I veksthus brukes høy- eller lavtrykksprøyte, eventuelt koblet til sprøytetårn.

3.3 Anbefaling fra Bioforsk Plantehelset

Revus 250 SC er et effektivt preparat mot tørråte i potet, og vil være et viktig supplement blant tilgjengelige forebyggende preparater mot denne viktige skadegjøreren. I tillegg har Revus 250 SC vist god virkning mot bladskimmelsopper i salat, frilandsagurk og korsblomstra vekster. Faren for resistensutvikling er liten. Revus 250 SC vil bli et svært viktig forebyggende preparat i kampen mot potettørråte og bladskimmel dersom det godkjennes. Det er viktig å ha flere gode preparater tilgjengelig mot disse sjukdommene for å redusere faren for resistensproblemer.

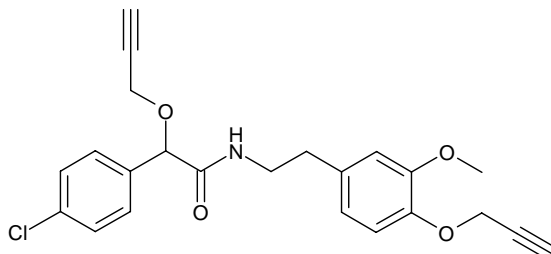
Bioforsk Plantehelset anbefaler at Revus 250 SC godkjennes i potet, tomat, salat, agurk og korsblomstra grønnsakvekster.

4. Identitet og fysikalsk/kjemiske data (virksomt stoff)

IUPAC-navn (RS)-2-(4-chlorophenyl)-N-[2-(3-methoxy-4-prop-2-ynyloxy-phenyl)-ethyl]-2-prop-2-ynyloxy-acetamide

CAS nummer 374726-62-2

Strukturformel



Molekylvekt 411,9

Vannløselighet Moderat 4,2 mg/l (20 °C)

Damptrykk Lavt $9,4 \times 10^{-7}$ Pa (25 °C)

Henrys lov konst. Lav $3,79 \times 10^{-8}$ Pa m³/mol

log Pow Høy 3,2 (pH 7, 25 °C)

pKa Ingen dissosiasjon.

5. Toksisk effekt og skadepotensiale for menneske

Vurderingen er basert på en monografi (Draft Assessment Report) fra Østerrike fra 2006 samt dokumentasjon fra tilvirker. Mandipropamid er et nytt virksomt stoff og har ikke blitt vurdert tidligere i Norge. Stoffet er midt i evalueringsprosessen under direktiv 91/414 og verken monografien eller endepunktene er ferdig diskutert og risikovurdert i EU.

5.1 Mandipropamid

5.1.1 Toksikokinetikk

Rotte, enkel dosering

9 grupper med hann- og hunnrotter mottok orale enkeltdoser på enten 3 eller 300 mg/kg kv. radiomerket på 2 ulike molekyler. Det var enten 4 dyr/dose hvor det ble sett på ekskresjon og fordeling i vev eller det ble brukt 1 dyr/gruppe hvor det ble sett på rester i utåndet luft. 2 av gruppene var gallekanulerte rotter (se tabell s 0 i vedlegg T1 for forsøksoppsett)

Resultater: Det ble sett forskjeller i absorpsjon mellom høy og lav dose og mellom kjønnene. For lavdosegruppene ble omlag 70 % absorbert (74 % i hanner og 67 % i hunner) etter 48 timer, basert på funn i urin, galle, burvask og skrott hos gallekanulerte rotter. For høydosegruppene ble omlag 30 % absorbert i hanner og 45 % absorbert i hunner) etter 48 timer, basert på funn i urin, galle, burvask og skrott hos gallekanulerte rotter. Utskillelse via gallen var 55-73 % for hhv hunner og hanner i lavdosegruppen og 21-28 % for hhv hunner og hanner i høydosegruppen (se tabell s. 1 vedlegg T1).

Utskillelse i lavdosegruppene hos ikke-gallekanulerte rotter var på ca. 15 % via urin og 80 % via avføring for hanner, mens hunner skilte ut opp 30-46 % via urin og 42-55 % via avføring. I høydosegruppene (hanner) ble det utskilt 2-3 % av dosen via urin og 87-91 % via avføring. For hunner var tilsvarende verdier opp mot 12% via urin og opp mot 84 % via avføring (se tabell s 2 i vedlegg T1).

Høyest vevskonsentrasjon for lavdosen ble målt i lever, nyre og bukspyttkjertel i lavdosegruppen. Restnivået var lavt, og utgjorde 0,02-0,04 av den totale dosen. Høyest vevskonsentrasjon for høydosen ble målt i lever, nyre og bukspyttkjertel, og til sammen utgjorde restene 0,06-0,17 % i vev. Det var ikke tegn til bioakkumulering (*Silcock og Duerden, 2005*).

Problem: Tilvirker konkluderer med at absorpsjonen er 70 % basert på funn av mandipropamid i urin, galle, burvask og skrott hos gallekanulerte dyr. Det er imidlertid usikkerhet omkring den systemiske biotilgjengeligheten og på grunnlag av dette bør absorpsjonsprosenten diskuteres.

Rotte, enkel dosering

8 grupper med hann- og hunnrotter mottok orale enkeltdoser på enten 3 eller 300 mg/kg kv. Forsøket var delt i 2 faser hvor fase 1 skulle bestemme mengden stoff i blod over 96 timer mens fase 2 skulle bestemme uttømming eller mengde stoff fra en rekke vev over et tidsforløp bestemt av den første fasen.

Resultater: Vevskonsentrasjonene ble funnet å være lave og var konsekvent lavere hos hunner enn hos hanner. Størst mengde rester i vev ble funnet i lever og nyre. For lavdosegruppen ble det i lever funnet 0,15 og 0,09 % av tilført dose i henholdsvis hanner og hunner etter 96 timer mens det i høydosegruppen ble funnet 0,07 og 0,02 % av tilført dose i henholdsvis hanner og hunner (se tabell 7 s 5 i DAR) (*Roberts 2005a*).

Rotte, gjentatt dosering

3 grupper med til sammen 30 hannrotter mottok daglige orale doser på 3 mg/kg kv. Mandipropamid i 14 dager.

Resultater: Det ble generelt sett lave restnivåer, men det var lever og nyre som hadde høyest konsentrasjon i vev med restverdier på ca 0,7 µg/g og 0,2 µg/g etter 14 dager. I de andre vevene var restkonsentrasjonene under 0,1 µg/g. Halveringstiden ble funnet å være ca 4 dager for lever, 9 dager for nyre og 13 dager for bein. Mesteparten av stoffet

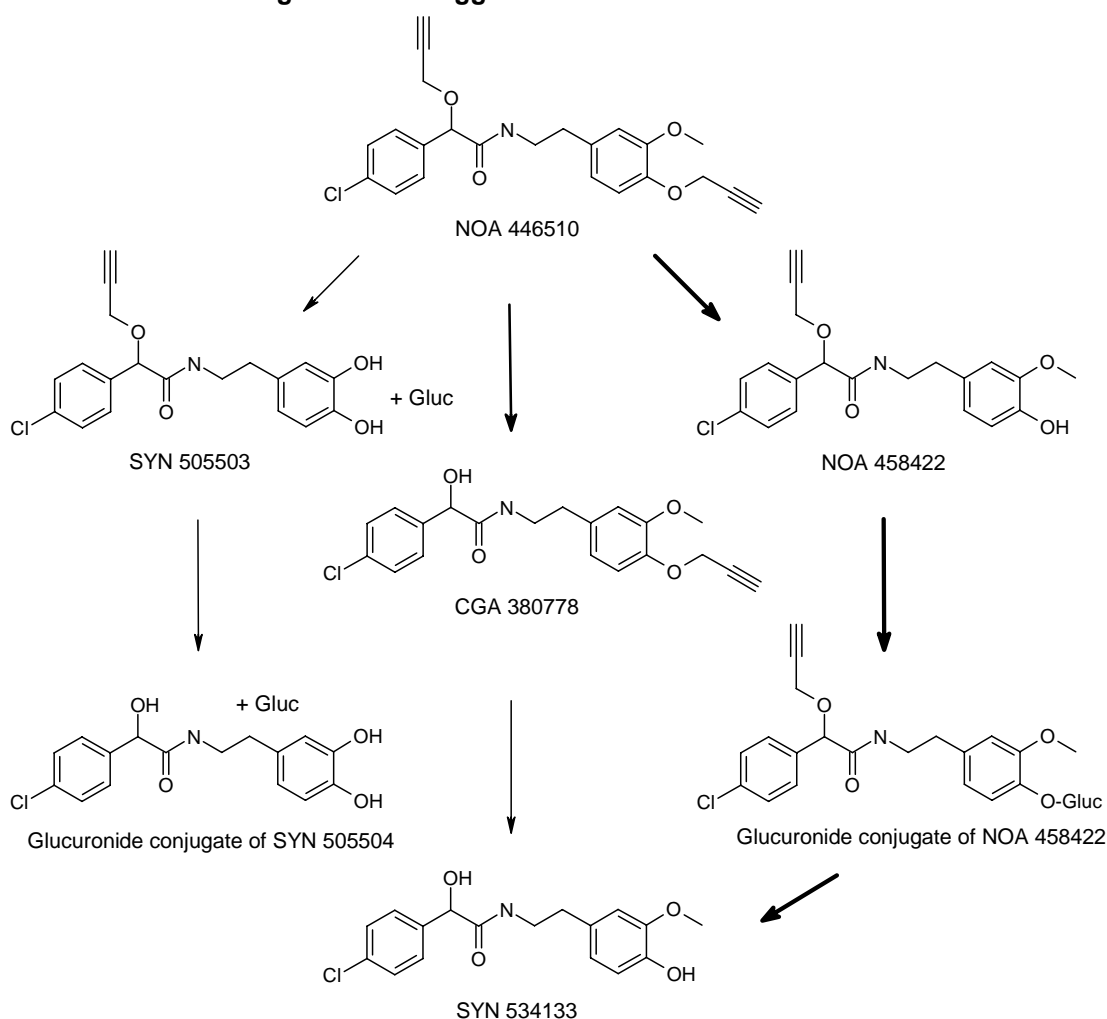
ble skilt ut via avføringen med kun en mindre del som ble skilt ut med urinen. Halveringstiden av rester i vev ble bestemt for lever, nyre og bein. I leveren var nedgangen i restinnhold bifasisk, dvs at det først gikk rask i en distribusjonsfase for så å skje langsommere i en ny eliminasjonsfase (se tabell s 7 i vedlegg T1). Det meste av stoffet ble skilt ut via avføring med en liten andel skilt ut via urinen.

Ved sammenlikning av resultatene fra forsøket med enkel oral dosering med dette ser man ikke noen relevante forskjeller i utskillelsen av mandipropamid ((Roberts, 2005 b).

Rotte, metabolisme forsøk

I dette forsøket ble prøver fra tidligere studier brukt og relativ andel av hver radiomerket metabolitt i ekskresjonsprodukter samt galle ble bestemt. Metabolittenes strukturelle identitet ble også undersøkt. Ved tilførsel av lav dose på 3 mg/kg kv/dag ble 21 og 12 % mandipropamid skilt ut som morstoff hos hhv hanner og hunner. Ved tilførsel av høy dose på 300 mg/kg kv/dag ble over 80% av tilført dose skilt ut som morstoff via avføring hos begge kjønn. Det ble ikke gjenfunnet noe morstoff i prøver tatt fra galle hos gallekanulerte dyr i høydosegruppen.

Figur s 9 i vedlegg T1.



Alle de viktigste metabolittene som var til stede med over 5 % av tilført dose ble identifisert. Biotransformasjon omfatter blant annet glukuronidisering, og O-demetylering som gir 6 hovedmetabolitter. Det ble observert kjønnsavhengige forskjeller i utskillelsesvei i det hunner skiller ut mer mandipropamid via urinen (for det meste NOA 458422) enn hannrotter som skiller ut for det meste metabolitten NOA 458422 via avføring. For oversikt over fordeling av metabolitter i ekskresjonsprodukt hos rotte etter

enkelt dose med 3 eller 300 mg/kg mandipropamid se tabeller s 10 i vedlegg T1. (Wake, 2005).

Sammendrag (toksikokinetikk)

Absorpsjon: Det ble sett ganske lik absorpsjon mellom kjønnene, men høyere absorpsjon ved lav dose enn høy dose. Ved lavt dosenivå (3 mg/kg kv) ble ca 70 % absorbert (74 % i hanner og 67 % i hunner) basert på funn i urin, galle, burvask og skrott hos gallekannulerte rotter etter 48 timer. Ved høy dose (300 mg/kg kv) var absorpsjonen på 30 % i hunner og 45 % i hanner.

Distribusjon: Det ble sett lave konsentrasjoner i vev ved dosering med 3 eller 300 mg/kg kv til hunnrotter og hannrotter. Høyest nivå av mandipropamid ble funnet i lever og nyre 8 timer etter dosering, etter 14 dager var restverdiene på ca 0,7 µg/g og 0,2 µg/g. I de andre vevene var restkonsentrasjonene under 0,1 µg/g. Halveringstiden ble funnet å være ca 4 dager for lever, 9 dager for nyre og 13 dager for bein. Det ble ikke sett tegn til bioakkumulering.

Metabolisme: Alle de viktigste metabolittene som var til stede med over 5 % av tilført dose ble identifisert. Biotransformasjon omfatter blant annet glukoronidisering, og O-demetylering og gir 6 hovedmetabolitter. Det ble observert kjønnsavhengige forskjeller i utskillelsesvei i det hunner skiller ut mer mandipropamid via urinen (for det meste NOA 458422) enn hannrotter som skiller ut for det meste metabolitten NOA 458422 via avføring.

Utskillelse: Mandipropamid ble skilt ut raskt (70-80 % innen 48 timer, for det meste via avføring). Utskillelsen var nesten fullstendig etter 7 dager (over 90 % av tilført stoff skilt ut via urin og avføring).

5.1.2 Akutt toksisitet

Akutt oral	LD50 i rotter er > 5000 mg/kg kv, (Moore, 2004).
Akutt dermal	LD50 i rotter er > 5000 mg/kg kv. (Kilgour, 2003).
Inhalasjon	Akutt LC50 ved inhalasjon i rotter er > 5.19 mg/L luft. (kun neseeksponert for støv). høyeste dose testet var > 5.19 mg/L luft. MMAD varierte fra 2,7 ((±1,6) - 3,54 (±1,9)). Det ble ikke sett noen dødsfall under forsøket eller observasjonsperioder etterpå. Symptomer som våt pels og flekker rundt snute ble sett hos alle dyrene. Andre symptomer som ble sett var sikling, irritasjon av luftveiene (dyp pusting og unormale lyder ved pusting). Disse effektene var borte hos alle dyr innen dag 4 (Kilgour 2003).

Sammendrag (akutt toksisitet):

Mandipropamid er ikke farlig ved innånding, svelging eller hudkontakt.

5.1.3 Irritasjon/allergi

Hudirritasjon	Gjennomsnittlig hudirritasjonsindeks (24, 48 og 72 timer) var 0,3 for erytem og 0,0 for ødem (Johnson, 2004 a).
Øyeirritasjon	Gjennomsnittlig øyeirritasjonsindeks var 0,0 for uklarheter i hornhinnen, 0,0 for skader i regnbuehinnen, 0,7 for ødem i bindehinnen og 0,9 for rødhet i bindehinnen (Johnson, 2004).
Allergi	Mandipropamid er vist ikke allergifremkallende i en LLNA test i mus. Påføring av mandipropamid i konsentrasjoner på 10, 25 og 50% gav mindre enn en 3-dobling av inkorporering av radiomerket tymidin i celler i deling (Johnson, 2004 c).

Sammendrag (irritasjon/allergi):

Mandipropamid er ikke hud- eller øyeirriterende for kanin og heller ikke allergifremkallende for mus.

5.1.4 Gentoksisitet

Forsøkene er oppsummert i en tabell:

	Forsøk	Testorganisme	Doser/ metabolsk aktivator	Resultat	Referanse/ retningslinje/ GLP
In vitro:					
Punkt- mutasjoner i bakterier	Ames/ reversjons- test	S.typhimurium TA98, TA100, TA1535,TA1537 , E.coli WP2P, uvrA.	100 - 5000 µg/skål +/- S9	Negativt	Callander, 2005/ OECD 471/GLP
Punkt- mutasjoner i pattedyrceller	Fremover- mutasjons- test	L5178Y Muse lymfoceller	1-4119 µg/ml +/- S9	Negativt	Clay, 2005/ OECD 476/ GLP
Kromosom- forstyrrelser in vitro	Klasto- genisitets- test	Humane lymfocytter	2,5-100 µg/ml (-S9) 5-100 µg/ml (+S9)	Negativt	Fox, 2002/ OECD 473/ GLP
In vivo:					
DNA skade	UDS test	Rotte hepatocytter, Alpk:ApfSD hannrotter	2000 mg/kg kv	Negativt	Clay 2005/ OECD 486/ GLP
Kromosom- forstyrrelser in vivo	Mikro- kjernetest	Rotte, stamme Alpk: APfSD hannrotter	2000 mg/kg kv	Negativt	Fox 2005/ OECD 474/ GLP

Sammendrag og konklusjon (gentoksisitet):

Det var ingen positive funn i in vitro eller in vivo forsøk. Mandipropamid klassifiseres ikke som gentoksisisk.

5.1.5 Subkronisk toksisitet

Rotte, 3 måneder

Dosenivåer på 0, 100, 500, 3000 eller 5000 ppm, tilsvarende mottatt dose var 0, 8.2, 41.1, 260 og 435 mg/kg kv/dag i hanner og 0, 8.9, 44.7, 260 og 443 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført via fôr til 10 rotter (Alpk:APfSD Wistar)/kjønn/gruppe. OECD guideline 408/GLP.

Resultater: Det ble ikke sett noen dødsfall eller gjort noen behandlingsrelaterte kliniske funn. Det ble heller ikke sett noen effekter i FOB (functional observation battery)-tester. Det ble sett en reduksjon i kroppsvekt hos hanner i gruppen som fikk 260 mg/kg kv/dag på 11 %. For gruppen som mottok 435 mg/kg kv/dag var reduksjonen i kroppsvekt 8%. Kroppsvektøkningen var redusert både i nest høyeste dosegruppe (16 %) og høyeste dosegruppe (11 %) blant hannrotter. Det ble sett endringer i rød blodcelle parametre som redusert hemoglobin, hematokrit, MCV (mean cell volume), MCH (mean cell haemoglobin) og MCHC (mean cell haemoglobin concentration). Disse endringene ble funnet i de to høyeste dosene for begge kjønn. MCV var i tillegg lavere enn kontroller hos hunner i 500 ppm-gruppene. Dette kan tyde på at hunner mer sensitive enn hanner. Det ble sett statistisk signifikant reduksjon i antall nøtrophile og monocytter i hanner i høydosen.

6.3.2-3: Oversikt over kroppsvekt og absolutt og relativ lever og nyrevekt hos rotter etter 90 dagers dosering med mandipropamid.

	Dose group level (ppm)									
	♂					♀				
	0	100	500	3000	5000	0	100	500	3000	5000
Body weight	542.9	527.1	515.4	487.5	505.2	279.4	281.9	286.2	276.3	282.0
Liver (abs.)	19.9	19.6	20.3	22.6*	25.1**	10.4	10.4	10.5	11.9	13.6**
Liver (rel.)	18.8	19.1	20.3*	23.8**	25.6**	10.5	10.3	10.2	12.1**	13.6**
Kidney (abs.)	3.53	3.45	3.53	3.48	3.66	2.16	2.19	2.17	2.11	2.18
Kidney (rel)	3.41	3.40	3.54	3.61*	3.71**	2.18	2.19	2.12	2.15	2.17

* Statistically significant difference from control group mean, p<0.05 (Student's t-test, 2-sided)

** Statistically significant difference from control group mean, p<0.01 (Student's t-test, 2-sided)

Tabell 6.3.2-2: Kliniske funn etter 90 dagers dosering med mandipropamid.

Parameter	Dose group level (ppm)									
	♂					♀				
	0	100	500	3000	5000	0	100	500	3000	5000
Albumin (g/l)	32.8	33.9*	33.5	35.3**	34.8**	33.2	33.9	33.9	34.4*	35.3**
Total protein (g/l)	65.0	67.5	65.9	68.5**	67.9*	61.2	63.5	61.9	63.7	64.1*
Cholesterol (mmol/l)	2.38	2.41	2.32	2.43	2.60	2.17	2.31	2.18	2.51*	2.44*
GGT (IU/l)	9.6	8.6	8.6	9.8	10.7	7.9	8.1	8.2	12.5**	16.2**
AP (IU/l)	193	184	173*	158**	171*	133	121	110*	104**	105**
ALT (IU/l)	105.3	89.6	90.4	68.3**	74.6**	68.9	73.7	60.6	56.8	63.5
AST (IU/l)	113.8	86.1**	85.5**	57.9**	63.3**	89.4	82.6	74.0	63.6**	64.5*

I de to høyeste dosene ble det sett økt levervekt for begge kjønn, samt histopatologiske endringer som periportal hypertrofi/økt antall eosinofile (sistnevnte ble kun sett i høydosen for hanner). Plasmaalbumin, totalt proteininnhold, kolesterol og gamma-glutamyl transferase nivået var økt i et eller begge kjønn i de to høyeste dosene og lever anses for å være målorgan her. Ved dosering med 3000 og 5000 ppm ble det observert økt nyrevekt (hhv 6 % og 9 % økning). Hyppigheten av "tubular basophilia" var økt i høydosen (hannrotter) i forhold til historisk kontrolldata. For hunner i høydosen var hyppigheten innenfor HK. Ved 500 ppm og oppover ble det sett statistisk signifikant lavere ALP (alkalin plasma fosfatase)-nivå i forhold til kontroller for begge kjønn. Relativ levervekt var noe høyere enn kontroller hos hanner ved 500 ppm (8 % økt).

NOAEL: 100 ppm = 8.2 og 8.9 mg/kg kv/dag for henholdsvis hanner og hunner basert på effekter på lever samt effekter på blodparametre ved dosen over (*Brammer, 2005*).

Hund, 3 måneder

Dosenivåer på 0, 5, 25, 100 og 400 mg/kg kv/dag. Tilført via fôr til 4 beagle hunder/kjønn/gruppe. OECD guideline 409/GLP.

Resultater: Det ble ikke sett noen dødsfall eller gjort noen behandlingsrelaterte kliniske funn. Det ble sett økt levervekt i begge kjønn (statistisk signifikant) ved 400 mg/kg kv/dag (16-17% høyere enn kontroll) og i hanner dosert med 100 mg/kg kv/dag (19% økning). I den høyeste dosen (samt hos enkeltindivider i nest høyeste dose) ble det sett forhøyet nivå av en del leverenzymmer som ALT, ALP og kolesterol (tabell 6.3.3-2 i DAR). Testikkelvekt (både relativ og absolutt) var redusert hos høydosehannene (se tabell 6.3.3-3 s 26 i DAR) som ikke ble bekreftet med histopatologiske funn. Histopatologiske endringer som ble observert i leveren til rotter i høydosegruppen samt ved nest høyeste dose (en hann og to hunner) var svak brun pigmentering (porfyrin) i hepatocytter og Kuperceller. Det ble også sett økt hyppighet av hepatocyt vakuolisering hos hunner i høydosen. Andre effekter som ble sett i dette studiet var redusert antall hvite blodceller og nøytrofile i høydosen (hunner), økt kolesterolnivå i plasma (de to høyeste dosene) samt en reduksjon i aspartat aminotransferase aktiviteten i plasma (de to høyeste dosene).

NOAEL: 25 mg/kg kv/dag basert på effekter på lever (vekt, histopatologi) sett ved 100 mg/kg kv/dag (*Brammer, 2005*).

Hund, 1 år

Dosenivåer på 0, 5, 40 og 400 mg/kg kv/dag. Tilført via fôr til 4 beagle hunder/kjønn/gruppe. OECD guideline 452/GLP.

Resultater: Høyeste dose gav redusert kroppsvekt. Reduksjonen var statistisk signifikant uke 4-12 for hanner og uke 11-18 for hunner. Vektreduksjonen var 3-6 % hos hanner og opp mot 8 % for hunner. Det ble sett økt levervekt hos hanner i den høyeste dosen (20 % økning). Klinisk kjemiske undersøkelser viste at det var økt plasma alkaline fosfatase (ALP) aktivitet i plasma i de to høyeste dosene for begge kjønn men ikke statistisk signifikant uke 13 for hunner i nest høyeste dose (se tabell 6.3.4-3 s 29 i DAR). ALT aktiviteten var økt gjennom hele studiet hos hanner i høydosen samt uke 52 hos hunnene som hadde fått tilført 400 mg/kg kv/dag. Histopatologiske undersøkelser viste pigmentering i leveren hos 3 hanner og 3 hunner i høydosen og 2 hanner og 1 hunn som hadde fått 40 mg/kg kv/dag. Andre effekter som ble sett i forsøket var redusert MCV (mean cell volume) og MCH (mean cell hemoglobin) i høydosen (uke 26 hos hanner samt uke 26 og 52 hos hunner). Økt antall blodplater ble sett hos hanner i de to høyeste dosene. Redusert aktivert "partial tromboplastin" tid ble sett hos hanner

ved 400 mg/kg kv/dag (se tabell 6.3.4-2 s 28 i DAR).

NOAEL: 5 mg/kg kv/dag basert på effekter sett på lever ved dosen på 40 mg/kg kv/dag (*Brammer, 2005*).

Rotte, 28 dager
dermal

Dosenivåer på 0, 250, 500 og 1000 mg/kg/dag. 10 (Alpk: APfSD Wistar)rotter/kjønn/gruppe. OECD guideline 410/GLP.

Resultater: Det ble ikke sett noen tegn til systemisk toksisitet ved noen av dosene. Det ble sett økt hyppighet av tegn til hudirritasjon i de tre høyeste dosene i form av rødhet, ødem og avskalling/flassing.

NOAEL (systemisk): 1000 mg/kg kv/dag basert på fravær av effekter i dette studiet (*Lees 2005*).

5.1.6 Kronisk toksisitet og kreft

Rotte, 2 år

Kombinert kronisk- og kreftforsøk. Dosenivåer på 0, 50, 250 og 1000 ppm, tilsvarende mottatt dose var 0, 3, 15.2 og 61.3 mg/kg kv/dag i hanner og 0, 3.5, 17.6 og 69.7 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført i føret. 64 rotter (Alpk:APfSD Wistar)/kjønn/gruppe hvorav 12 dyr/kjønn/gruppe ble avlivet etter 1 år (interimgruppene). OECD guideline /453/GLP

Resultater: Det ble ikke gjort kliniske funn i forbindelse med dosering og det var ingen effekter på overlevelse knyttet til dosering med mandipropamid (se tabell 6.5.1-1 s 45 i T1). Kroppsvekt og kroppsvektøkning for hanner var redusert i høydosegruppen de 3 første mnd av studiet (ca 4 % reduksjon) og deretter tidvis mellom uke 67 og 103 (maksimum 7 %). Det ble sett hematologiske endringer i form av redusert MCV (mellom uke 14 og 79 og MCH (hanner, uke 14-79 og hunner uke 14-105) hos dyr i høydosen (se tabell 6.5.1-2 s 46 i T1). I høydosen ble det sett effekter på gamma glutamyl transferase (GGT), alkaline fosfatase (ALP) og albumin (se tabell 6.5.1-3 s 46 i T1). Det ble sett økt levervekt hos dyr i den høyeste dosegruppen i uke 53 (10 og 14 % for hhv. hanner og hunner) samt hos hunner i nest høyeste dosegruppe (10 % økning). Uke 105 hadde levervekten økt med 11 % hos hunnene i høydosegruppen (se tabell 6.5.1-4 s 47 i T1). Det ble gjort makroskopiske funn i nyrene til hanner i høydosegruppen i form av forstørret, blek nyre, ujevne/rufsete overflate eller en kombinasjon (se tabell 6.5.1-5 s 47 i T1). Histopatologiske endringer som ble observert i lever var periportal hypertrofi/eosinofili hos hunner i de to høyeste dosene uke 53, men effekten var borte innen uke 105. Det ble også sett en økning i kronisk progressiv nefropati (CPN) i nyrene hos hanner ved 61,3 mg/kg kv/dag (høydosen). En annen effekt observert i nyrene hos høydosedyr var økning i antall dyr med "osteo-renal syndrom". Osteo-renal syndrom omfatter CPN pluss endringer i bein ("renal ostodystrophia fibrosa" i femur og sternum) samt hyperplasi i biskjoldbruskkjertelen (se tabell 5.5.1-6 s 48 i T1). Mandipropamid ble ikke funnet å være kreftfremkallende i rotte. Det ble ikke sett noen økning i antall svulster pga dosering med stoffet og ingen doserelatert økning i antall svulster.

NOAEL: 50 ppm = 3 mg/kg kv/dag for hanner og 3,5 mg/kg kv/dag for hunner basert på effekter på lever (levervekt samt histopatologi etter 53 uker hos hunner) i nest høyeste dose (*Pinto, 2005*).

Mus, 1,5 år

Kreftforsøk. Dosenivåer på 0, 100, 500 og 2000 ppm, tilsvarende mottatt dose var 0, 10.6, 55.2 og 223 mg/kg kv/dag i hanner og 0, 13.2, 67.8 og 285 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført i føret. 50 mus (C57BL/10JfCD-1)/kjønn/grupp4. OECD guideline 451/GLP.

Resultater: Det ble ikke gjort noen kliniske funn eller sett effekter på overlevelse. I den høyeste dosen på henholdsvis 223 og 285 mg/kg kv/dag ble det sett redusert kroppsvekt (7 % reduksjon i kroppsvekt og 10-12 % reduksjon i kroppsvektøkning). Levervekten var økt hos begge kjønn i høydosen med 15 og 9 % for hhv hanner og hunner (kun relativ levervekt hos hannene hadde statistisk signifikant økning men for hunnene var også den absolutte levervekten økt) og for hanner i nest høyeste dose (12 %) (se tabell 6.5.2-2 s 50 i T1). Det ble sett redusert miltvekt i høydosegruppen og økt nyrevekt hos hunner i høydosegruppen. Det ble ikke sett noen økning i antall svulster relatert til doseringen med mandipropamid.

NOAEL: 100 ppm = 10.6mg/kg kv/dag for hanner og 13.2 mg/kg kv/dag for hunner basert på økt levervekt sett hos hanner i 500 ppm dosen (*Milburn, 2005*).

Sammendrag subkronisk og kronisk toksisitet og kreft:

Kritisk effekt/målorgan: I subkroniske forsøk er kritiske effekter hematologiske effekter og kliniske kjemiske funn, økt levervekt, redusert kroppsvekt samt pigmentering

(porfyrin sedimentering) i lever. I kroniske forsøk er kritiske effekter redusert kroppsvekt, redusert kroppsvektøkning, hematologiske og klinisk kjemiske effekter, økt levervekt, periportal eosinofili samt effekter på nyrene. Målorgan er lever.

NOAEL-verdier: De orale NOAEL verdiene lå på 5 til 25 mg/kg kv/dag for hunder, på 3 til 8.2 mg/kg kv/dag for rotter, og på 10.6 mg/kg kv/dag for mus. Den mest følsomme arten i korttidsforsøk er hund. Dermal NOAEL er satt til 1000mg/kg kv/dag, som er høyeste dose testet.

Kreft: Mandipropamid er ikke funnet kreftfremkallende i dyreforsøk.

5.1.7 Reproduksjonstoksisitet

Rotte, 2-
generasjonsforsøk

Dosenivåer på 0, 50, 250 og 1500 ppm, Tilført i føret. 26 rotter (Alpk: APfSD)/kjønn/gruppe. OECD guideline 416/GLP.

Resultater: F0 parental: Det ble sett en svak nedgang i kroppsvekt dag 15 og/eller dag 22 etter fødsel, men denne effekten var borte innen dag 29 (se tabell 6.6.1-2 s 54 i T1). Ellers ingen effekter. Det ble sett 1 tap av kull i F1A avkommene i den høyeste dosene.

F1 avkom: Kroppsvekten var redusert fra dag 15 og utover i høydosen (tabell 6.6.1-5 s 56 i T1). Hos F1 hanner i høydosegruppen ble det sett en svak forsinkelse i "preputial separation" (1,1 dag). Ingen effekt sett på vaginalåpning. F1 parental: Det ble sett en statistisk signifikant reduksjon i kroppsvekt i uke 1 (under 10 %) og det meste av perioden før paring hos hanner. Kroppsvekten hos for hunner i høydosegruppen var for det meste økt i forhold til kontrollgruppen. Det ble sett en svak nedgang i kroppsvekt dag 15 og/eller dag 22 etter fødsel men denne effekten var borte innen dag 29 (samme som for F0 parental). Det ble sett 2,1,2,5 tap av hele kull i hhv kontroll og doser på 50, 250 og 1500 ppm i F2A avkom og 3,1,1,1 tap av hele kull i hhv kontroll og doser på 50, 250 og 1500 ppm i F2B avkom(se tabell 6.6.1-3 s 55 i T1).

F2A avkom: Det ble sett en nedgang i antall levendefødte fostre i høydosegruppen (se tabell 6.6.1-4 s 55 i T1). Dette ble ikke sett hos F1A eller F2B avkom. Det ble sett en nedgang i kullstørrelse i nest høyeste og høyeste dose (men ikke sett hos F2B avkommene (se tabell 6.6.1-5 s 56 i T1). F2B avkom: Det ble sett redusert kroppsvekt fra dag 15 og utover (maks forskjell dag 22). Det ble sett økt vekt av lever, nyre, binyre og skjoldbruskkjertel i F0 og F1 høydose hanner og hunner (se tabell 6.6.1-6 s 58 i vedlegg T1). **NOAEL(foreldre):** 250 ppm = Ca 20 mg/kg kv/dag, basert på effekter som redusert kroppsvekt i høydosen hos hanner. **NOAEL(avkom):** 1500 ppm = ca 120 mg/kg kv/dag. **NOAEL(reprotoks):** 1500 ppm = ca 120 mg/kg kv/dag (*Milburn, 2005*).

5.1.8 Teratogenese

Rotte

Dosenivåer på 0, 50, 200 og 1000 mg/kg kv/dag ble gitt fra dag 5 til 21 av drektigheten. Tilført med sonde. 24 rotter (Alpk: APfSD Wistar)/gruppe. OECD guideline 414/GLP

Resultater: Lite effekter hos mødrene. Det ble sett forhøyet nivå av totalt protein og bilirubin i plasma og albumin/globulin forholdet var høyere hos rotter som hadde fått 1000 mg/kg kv/dag. Totalt bilirubinnivå var lavere også i nest høyeste dose (se tabell 6.6.2-2 s 61 i T1). Det ble sett en økning i funn av misdannelser (major) på skjelettet på brystbeinet ("cleft sternbrae", "cleft sternal cartilage", "cleft xiphoid cartilage") (se tabell 6.6.2-5 s 62 i T1). Økningen var ikke doserelatert. Økningen var på 0-1-2 % mens historiske kontrolldata viste økning på 0-0,4% (10 studier fra 1996-2003) (tabell 6.6.2-6 s 63 i vedlegg T1). Det ble sett økt andel av fostre med mindre utvendige/indre funn (cyster på lever, svakt reduserte nyrer, svakt utvidete urinledere, vridde urinledere) i høydosegruppen. Andelen fostre med små (minor) funn på skjelettet (odontoid bipartite ossification og kort ribben nr 13) var høyere i gruppen som hadde fått 200 mg/kg kv/dag sammenliknet med kontrollgruppen, men fant ikke dette i høydosegruppen (se tabell 6.6.2-4 s 62 i vedlegg T1).

NOAEL(mødre): 50 mg/kg kv/dag basert på redusert bilirubinnivå (totalt).

NOAEL(avkom): 1000 mg/kg kv/dag som var høyeste dose testet (*Moxon, 2005*).

Problem: Er det riktig å sette NOAEL (mødre) til 50 mg/kg kv/dag basert på redusert bilirubinnivå, dvs er dette en advers effekt?

Kanin

Dosenivåer på 0, 50, 250 og 1000 mg/kg kv/dag ble gitt fra dag 5 til 29 av drektigheten. Tilført med sonde. 24 kaniner (New Zealand white rabbits; Harlan UK) /gruppe. OECD guideline 414/GLP.

Resultater: En av mødrene som hadde fått 50 mg/kg kv/dag ble avlivet dag 27 pga dårlig klinisk tilstand. Det ble funnet rødt og opphovnet genitalområde med skorper, tegn til blødninger, pussdannelse samt vaginal prolaps (sistnevnte avdekket ved makroskopisk undersøkelse). En av mødrene i nest høyeste dosegruppe ble avlivet dag 29 etter abort av kull. Ingen makroskopiske funn eller tegn til dårlig helse før det. Det ble sett oransje misfarging på burpapir hos mødrene i de to høyeste dosene fra dag 6 til 30. I den laveste dosegruppen ble det ikke sett slik misfarging (med et unntak) etter dag 18. Det ble ikke sett noen effekter på antall, vekst eller overlevelse av fostre i livmor. Det ble sett en økning i andel fostre med "minor" skjelettobservasjoner i alle dosegrupper, men var ikke en klar doserelatert effekt (se tabell 6.6.3-3 s 66 i T1). Det ble sett ulike skjelettfunn på fostre: Forekomsten av antall fostre med ufullstendig forbeinet odontoid/tannsett var økt (statistisk signifikant) i de to høyeste gruppene (4,4 og 5,7 % i de to høyeste dosegruppene mot 0,6 % i kontrollgruppa). HK data viste en hyppighet av fostre med denne typen skjelettfunn på mellom 0,0 % og 8,0 % (10 studier 1995-2003) og resultatene fra dette forsøket var dermed innenfor historisk kontrolldata. (se tabell 6.6.3-5 s 67 i vedlegg T1). Det ble sett en statistisk signifikant økning i antall fostre med ufullstendig forbeinet 5. sternebra/brystbein i alle dosegrupper, men uten klar dose- respons kurve og innenfor historisk kontrolldata. Det ble i tillegg gjort en del andre funn på skjelettet ("rib 7 costal cartilage shortened", "rib 13 attached to vertebral column-long length" og "27 pre-pelvic vertebrae bilateral") som var uten dose-respons kurve (se tabell 6.6.3-2 s 67 i T1).

NOAEL (mødre): 1000 mg/kg kv/dag som var høyeste dose testet. **(avkom):** 1000 mg/kg kv/dag som var høyeste dose testet (*Moxon, 2005*).

Sammendrag (reproduksjonstoksisitet og teratogenese):

Reproduksjonstoksisitet: I et 2-generasjonssstudie med rotte ble det ikke sett effekter på implantasjon, reproduksjonseffekter, eller kliniske endringer i reproduksjonsorganene. Det ble sett redusert kroppsvekt og økt levervekt i foreldregenerasjonen samt avkom ved en høyeste dosen (120 mg/kg kv/dag). NOAEL (reproduksjonstoks) var 120 mg/kg kv/dag (1500 ppm) i rotte. For systemisk toksisitet ble NOAEL satt til 20 mg/kg kv/dag (20 ppm). Mandipropamid er ikke funnet reproduksjonsskadelig.

Teratogenese: I et forsøk med rotte ble det observert økt hyppighet av funn på skjelettet. Det ble sett en økt hyppighet av "major" observasjoner på brystbenet (sternum), økningen var liten og ikke dose-relatert. NOAEL (utviklingstoks) ble satt til 1000 mg/kg kv/dag. Det ble ikke sett noen relevante effekter på foster i et forsøk med kanin. NOAEL (utviklingstoks, samt parental) var 1000 mg/kg kv/dag. Mandipropamid er ikke funnet fosterskadelig.

5.1.9 Nevrotoksisitet

Akutt neuro-
toksisitet, rotte

Dosenivåer på 0, 200, 600 2000 mg/kg kv. Tilført med sonde til 10 rotter (Alpk:APfSD)/kjønn/gruppe. OECD guideline 424/GLP.

Resultater: Det ble ikke sett kliniske funn, endringer i kroppsvekt eller fôrintak, hjernevekt eller nevropatologi. FOB (functional observational battery) tester viste forskjeller i "time to tail flick" hos hanner i 200-dosegruppen samt effekter på forlemmenes gripestyrke i samme dosegruppe dag 1 (se tabell 6.7.1-1 s 69 i vedlegg T1). Det ble sett redusert gripestyrke i bakre lemmer sammenliknet med kontroller hos hunner i alle 3 dosegrupper dag 1, dette var innenfor historiske kontroll data (233-605 i 10 studier 1996-2002). Hos hanner ble denne effekten observert ved 600 mg/kg kv/dag dag 1, men ikke sett i høydosen. Det ble sett enkelte effekter på motorisk aktivitet som økt aktivitet hos hunner i høydosen dag 15, samt hunner i nest høyeste dose dag 15. Den totale motoriske aktiviteten var innenfor historisk kontrolldata (se tabell 6.7.1-2 s 70 i vedlegg T1).

NOAEL: 2000 mg/kg kv/dag som var høyeste dose testet (*Milburn 2005*).

Subkronisk
nevrotoksisitet
rotte, 90 dager

Dosenivåer på 0, 100, 500 eller 2500 ppm. Tilsvarende mottatt dose var 0, 7.4, 37 og 193 mg/kg kv/dag i hanner og 0, 8.4, 41 og 207 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført i fôret. 12

rotter (Alpk: APfSD)/kjønn/gruppe. OECD guideline 424/GLP.

Resultater: Det ble sett redusert kroppsvekt (4%) samt kroppsvektøkning (10% i uke 14) hos hanner i høydosegruppen. Kroppsvekten hos hunner i laveste dosegruppe (100 ppm) var høyere enn for kontrollgruppen (uke 3-13). Gripestyrken i bakre lemmer var økt hos hunner i laveste dosegruppe uke 2. Gripestyrke i bakre lemmer var redusert hos hunner ved alle dosenivåer uke 9. Hanner i høydosegruppen hadde redusert gripestyrke i de fremste lemmer uke 9 (se tabell 6.7.2-2 s 71 i vedlegg T1). Det ble sett økt levervekt hos rotter i høydosegruppen (19 og 23 % for hhv hanner og hunner).

NOAEL (nevrotoksiske effekter): 193 mg/kg kv/dag (2500 ppm) som var høyeste dose testet

NOAEL (systemisk toksisitet): 37 mg/kg kv/dag (500 ppm) basert på økt levervekt sett i høydosen (Pinto, 2005).

Sammendrag (nevrotoksisitet):

Mandipropamid ansees ikke som nevrotoksisk.

5.1.10 Spesielle forsøk

Ingen forsøk innlevert.

5.1.11 Humane data

Produksjons-
arbeideres helse

Ansatte (over 100 stykker) ved et produksjonssted i Sveits har arbeidet med mandipropamid i forbindelse med forskning og utvikling av virksomt stoff of preparat siden 1999. Det har ikke blitt rapportert om noen helseeffekter knyttet til dette arbeidet.

Førstehjelp ved
forgiftning

Tilvirkers forslag var å fjerne eksponering. Fjerning av kontaminerte klær samt vask av hud ved søling. Skyll øynene med rent vann ved øyekontakt i flere minutter, kontakte lege. Ved inntak anbefales å få råd fra lege, samt ikke fremkalle brekninger.

5.1.12 Klassifisering og merking

Mandipropamid er ikke oppført i Stofflisten. Mandipropamid er ikke ferdig evaluert i EU men i DAR er foreløpig forslag: ikke merkepliktig. I konklusjon foreslås klassifiseringen: **ikke merkepliktig**.

5.1.13 Nasjonale normer

ADI

ADI settes til 0,03 mg/kg kv/dag. Dette er basert på 2 års forsøk med rotte der NOAEL ble satt til 3 mg/kg kv/dag (hanner). usikkerhetsfaktor på 100 basert på økt levervekt samt histopatologiske endringer i lever sett ved 15.2 og 17.6 mg/kg kv/dag for hhv hanner og hunner (Pinto, 2005). I DAR er foreløpig ADI satt til 0,03 mg/kg kv/dag.

AOEL

AOEL settes til 0,035 mg/kg kv/dag. Dette er basert på 1 års forsøk på rotte der NOAEL ble satt til 5 mg/kg kv/dag (basert på effekter som redusert kroppsvekt, hematologiske og kliniske funn, økt levervekt samt pigmentering i lever). Usikkerhetsfaktor ble satt til 100 og det ble korrigeret for oral absorpsjon på 70 %. Dette samsvarer med foreløpig AOEL satt i DAR, men mandipropamid er ikke ferdig risikovurdert i EU.

ARfD

Akutt referansedose er ikke relevant i dette tilfellet da mandipropamid har lav toksisitet ved akutt eksponering. JMPR har ikke vurdert akutt referansedose på mandipropamid enda.

5.2 Metabolitter

Metabolitt SYN 500003

Metabolitten SYN 500003 blir dannet på potet rotknoller og det ble utført akutt oral test og Ames test på denne metabolitten. Akutt oral toksisitet til denne metabolitten var høyere enn for mandipropamid (LD50 på 1049 mg/kg kv/dag). Ames test var negativ.

5.3 Formuleringsstoffer

Preparatet inneholder ingen andre formuleringsstoffer over merkegrensen ifølge Stofflisten.

5.4 Revus 250 SC

5.4.1 Akutt toksisitet

Akutt oral	LD50 i rotter er > 5000 mg/kg kv. (Moore, 2004).
Akutt dermal	LD50 i rotter er > 5000 mg/kg kv. (Johnson, 2004).
Akutt inhalasjon	LC50 i rotter > 4,89 mg/L luft, som var høyeste oppnåelige konsentrasjon ble også sett hos to hunner etter eksponering (Noakes, 2005).

Sammendrag: Revus 250 SC er ikke farlig ved innånding, hudkontakt eller svelging.

5.4.2 Irritasjon/allergi

Hudirritasjon	Gjennomsnittlig hudirritasjonsindeks (24, 48 og 72 timer) var for 0,2 erytem og 0,0 for ødem (Johnson, 2004).
Øyeirritasjon	Gjennomsnittlig øyeirritasjonsindeks var 0,0 for uklarheter i hornhinnen, 0,0 for skader i regnbuehinnen, 0,0 for ødem i bindehinnen og 0,7 for rødhet i bindehinnen. (Johnson, 2004).
Allergi	Etter "challenge" ble det ikke sett noen hudreaksjoner i noen dyr. Revus 250 SC er vist ikke allergifremkallende i en bülhertest i marsvin (Ott, 2004).

Sammendrag (irritasjon/allergi):

Revus 250 SC er ikke hud- eller øyeirriterende for kanin, og er heller ikke vist allergifremkallende ved hudkontakt.

5.4.3 Klassifisering og merking

Preparatet Revus SC 250 SC er ikke klassifiseringspliktig. Det er tatt hensyn til klassifiseringen av virksomt stoff, formuleringsstoffer, og forsøkene på preparatet

5.4.4 Dermal absorpsjon

Dermal absorpsjon
in vitro, rotte og
menneske

Dermal absorpsjonsforsøk med human epidermis:

Det ble brukt " hudmembraner fra menneskehud Tre doser, hvorav den høyeste var rent preparat (Revus 250 SC), mens de to andre var fortyninger av preparatet; hhv 1/333 fortyning og 1/667 fortyning. Radioaktiv merking Løsningen ble applisert med en hastighet på 10 µl/cm² hudmembran. Eksponeringen varte i 6 eller 24 timer. Det meste av stoffet ble gjenfunnet ved vasking, 94-102% av tilført dose. Resultatene viste at absorpsjonen gjennom human epidermis er lav. Dersom man antar at mengden stoff

gjenfunnet i reseptorvæske, hornlag og epidemis er systemisk tilgjengelig vil den totale absorpsjonen etter 6 timer være 0,15 %, 0,7 % og 2,2 % for hhv konsentrat, 1/333 fortyning og 1/667 fortyning. Resultatene er vist i tabellen under (Davies, 2005).

Tabell 6.15.2-1 (fra DAR) Gjennomsnittlig % av tilført dose detektert i forskjellige områder etter påføring på huden av konsentrat og to fortyninger på menneskehud.

	Concentrate		Dilution (1/333)		Dilution (1/1667)	
	6h	24h	6h	24h	6h	24h
Skin wash	102	101	93.9	96.1	95.7	95.4
Donor chamber	0.02	0.01	0.03	0.04	0.14	0.11
Stratum corneum	0.08	0.08	0.21	0.24	0.86	0.78
Epidermis	0.03	0.01	0.37	0.16	0.49	0.39
Receptor fluid	< 0.04**	< 0.04**	0.11	0.28	0.77	0.68
total absorbed*	0.15	0.13	0.69	0.68	2.12	1.85
total recovered	102	101	94.6	96.8	97.9	97.3

Dermal absorpsjonsforsøk med rotte epidermis:

Det ble brukt "splitt-thickness"-hudmembraner fra rotter. Tre doser, hvorav den høyeste var rent preparat (Revus 250 SC), mens de to andre var fortyninger av preparatet; hhv 1/333 fortyning og 1/667 fortyning. Radioaktiv merking Løsningen ble applisert med en hastighet på 10 µl/cm² hudmembran. Eksponeringen varte i 6 eller 24 timer. Det meste av stoffet ble gjenfunnet ved vasking, 99,2-105 % av tilført dose. Resultatene viste at absorpsjonen gjennom rotte epidermis er lav. Resultatene er vist i tabellen under (Davies, 2005).

Tabell 6.15.2-2 (fra DAR) Gjennomsnittlig % av tilført dose detektert i forskjellige områder etter påføring på huden av konsentrat og to fortyninger på rottehud.

	Concentrate		Dilution (1/333)		Dilution (1/1667)	
	6h	24h	6h	24h	6h	24h
Skin wash	100	98.3	96.2	98.5	93.5	89.1
Donor chamber	0.13	0.01	0.93	0.13	0.55	0.34
Epidermis	0.75	0.92	3.32	1.65	2.31	1.72
Receptor fluid	< 0.03**	< 0.03**	3.28	4.25	6.00	13.1
total absorbed*	0.78	0.95	6.60	5.90	8.31	14.82
total recovered	101	99.2	104	105	102	104

**Dermal absorpsjon
in vivo, rotte**

Tre doser, hvorav den høyeste var rent preparat (Revus 250 SC), mens de to andre var fortyninger av preparatet; hhv 1/333 fortyning og 1/667 fortyning. Radioaktiv merking. Det var 16 rotter per dose som fikk tilført stoffet. Rottene ble eksponert i 6 timer for stoffet. Deretter ble huden vasket med såpe og vann. Gruppene ble avlivet 6, 24, 72 eller 120 timer etter påføring av teststoff. Urin, avføring og burvask ble samlet opp til 120 etter tilførsel. Til slutt ble det utført vask og tape-stripping på påføringsstedet for å fjerne hornlaget. Mengde stoff funnet i urin, avføring, burvask, tarminnhold, skrott, hornlag og påføringssted ble ansett som absorbert i dette forsøket.

Etter 120 timer etter eksponeringsperioden på 6 timer var gjenfinningen av preparat 99,3% for konsentratet, 98,9% for 1/333 fortyningen og 107% for 1/667 fortyningen. Den dermale absorpsjonen etter 120 timer ble funnet å være 1,3% for konsentratet, 1,7

for den ene fortyningen (1//333) og 4,1 for den andre fortyningen (1/667).

Table 6.15.1-1: Absorption and excretion after percutaneous administration of [¹⁴C]-mandipropamid (mean values expressed as % of the dose applied)

Time group	Concentrate 24.8 mg/10 cm ²				Dilution (1/333) 0.0619 mg/10 cm ²				Dilution (1/1667) 0.0119 mg/10 cm ²			
	6h	24h	72h	120h	6h	24h	72h	120h	6h	24h	72h	120h
Urine	<0.01	0.07	0.02	0.07	<0.01	0.05	0.10	0.11	<0.02	0.12	0.22	0.30
Faeces	<0.01	<0.06	<0.15	0.65	<0.01	0.25	0.66	0.83	<0.01	0.70	1.48	2.11
Cage wash	<0.03	<0.02	<0.04	0.07	<0.03	<0.05	0.08	<0.07	<0.09	<0.10	<0.21	<0.21
GI-tract	<0.02	0.15	<0.13	0.19	0.57	0.45	0.29	0.10	1.66	1.28	0.60	0.17
Carcass	<0.13	<0.17	<0.08	<0.15	<0.35	<0.13	<0.12	<0.12	<0.66	<0.67	<0.65	<0.66
Stratum corneum	0.06	0.03	0.02	0.04	0.76	0.46	0.40	0.35	0.77	0.58	0.50	0.53
Application site skin	0.16	0.11	0.03	0.12	0.47	0.14	0.12	0.08	0.42	<0.09	<0.11	<0.11
Total absorbed*	0.42	0.61	0.47	1.29	2.2	1.53	1.77	1.66	3.63	3.54	3.77	4.09
6 hour skin wash		97.49	97.15	96.82		95.71	93.90	91.48		91.91	95.45	97.00
Terminal skin wash	97.55	0.48	0.38	0.24	92.87	0.70	0.31	0.28	104.98	0.80	0.71	0.34
Charcoal covers	0.60	0.08	0.13	0.18	2.13	0.82	0.49	1.66	0.49	<4.46	3.35	2.33
Bandages	<0.01	0.36	<0.11	0.69	0.04	0.15	0.27	0.24	0.83	0.56	0.92	1.78
O-rings	0.98	0.55	0.24	0.51	1.71	0.84	0.63	0.69	2.18	0.92	2.06	1.69
Total recovery	99.52	99.54	98.46	99.74	98.94	99.74	97.36	96.00	112.1	102.2	106.2	107.2

Det var fremdeles målbar utskillelse av stoff i urin og avføring 5 dager etter tilførsel. Hudabsorpsjonen i rotter *in vivo* av konsentrert preparat ser ut til å være opp mot 1 % (gjennomsnitt etter 5 dager), mens hudabsorpsjonen av bruksløsning nr 1 (1/333 fortyning) ligger på rundt 1,5 %. mens hudabsorpsjonen av bruksløsning nr 2 (1/667 fortyning) ligger på rundt 3,5 %. (*Silcock, 2005*).

Sammendrag (dermal absorpsjon):

Dermal absorpsjon for mennesker beregnes ved å justere dermal absorpsjon for rotter *in vivo* med forholdstallet mellom dermal absorpsjon *in vitro* mellom rotte og menneskehud. Se tabell under.

Table 6.15.3-1: Calculation of species differences in dermal absorption

	Formulation concentrate	1/333 spray dilution	1/1667 spray dilution
Rat epidermis <i>in vitro</i> (24h)	0.95	5.9	14.82
Human epidermis <i>in vitro</i> (24h)	0.13	0.68	1.85
Species difference correction factor	7.3	8.7	8.0

Table 6.15.3-2: Calculation of dermal absorption of mandipropamid in humans

	Formulation concentrate	1/333 spray dilution	1/1667 spray dilution
mean proportion of dose absorbed (%)			
rat epidermis <i>in vivo</i>	1.0	1.5	3.5
Species difference correction factor	7.3	8.7	8.0
Dermal absorption: Human	0.14	0.17	0.44

Ved å bruke absorpsjonstallene fra rotte in vivo studiet og korrigere med korreksjonsfaktor får man følgende verdier for absorpsjon av konsentrat samt de to fortyningene på 1/333 og 1/667 sprayløsning; 0,14, 0,17 og 0,44% (se tabell fra DAR under). Dette er dermed verdiene for dermal absorpsjon til bruk i eksponeringsberegninger for henholdsvis konsentrat (representerer mixing/loading) og fortynnet sprayløsning 1/333 samt fortynnet sprayløsning 1/667.

5.5 Eksponering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur

Eksponering ved bruk

NAD for Revus 250 SC er satt til 60 ml/daa (basert på sprøyting i potet).

Sprøytemetodene for de søkte bruksområdene er traktormontert åkersprøyte (potet, salat og ruccola) og håndholdt utstyr (tomat). Forventet eksponering er beregnet vha. modelleringer, oppsummert i tabellen nedenfor. Eksponeringen er sammenlignet med en foreslått AOEL for mandipropamid på 0,035 mg/kg kv/dag (basert på ett års forsøk med rotte).

Beregnet eksponering ved bruk av Revus 250 SC ved traktormontert sprøyting (potet, salat og ruccola).

Modell*	Total absorbert dose (mg/kg kv/dag)							% av foreslått AOEL uten verneutstyr	% av foreslått AOEL med fullt verneutstyr
	Uten verneutstyr	Hansker utbl	Hansker utbl/spr	Hansker utbl/spr + maske utbl	Hansker utb/spr + overtr.-dress spr	Hansker utb/spr+maske utbl/spr	Hansker utb/spr+maske utbl/spr + overtrekk spr		
Europaem **	0,0025	-	-	-	-	-	-	14,3	-
UK Poem Flytende formulering ***	0,0021							6,0	-
Tysk modell, 75 percenti ****	0,0029							8,6	

* Felles parametre for alle modellene: Dermal absorpsjon: 0,14% for konsentrat og 0,44% for fortyning (1/667)%, sprøytetid 6 timer, sprayvolum 400 l/ha.

**Sprøyteareal [20] ha (simulering av norske forhold for potet) kroppsvekt 60 kg.

*** Sprøyteareal 20 ha, kroppsvekt 60 kg. Kan ikke velge maske under sprøyting.

**** Sprøyteareal [20] ha, kroppsvekt 60 kg. Kan ikke velge overtrekksdress som verneutstyr. Kan ikke velge maske under sprøyting.

Beregnet eksponering ved bruk av Revus 250 SC ved bruk av håndholdt utstyr (tomat) (outdoor high level target).

Modell*	Total absorbert dose (mg/kg kv/dag)							% av foreslått AOEL uten verneutstyr	% av foreslått AOEL med fullt verneutstyr
	Uten verneutstyr	Hansker utbl	Hansker utbl/spr	Hansker utbl/spr + maske utbl	Hansker utb/spr + overtr.-dress spr	Hansker utb/spr+ maske utbl/spr	Hansker utb/spr+ maske utbl/spr + overtrekk spr		
Europoem ** Note indikative verdier	0,093	0,089	0,083	0,061	0,039	0,058	0,014	266	40
UK Poem Flytende formulering ***	0,095	0,007	0,006	-	0,005	-	-	273	14
Tysk modell, 75 percentil ****	0,0014	-	-	-	-	-	-	4	-

* Felles parametre for alle modellene: Dermal absorpsjon: 0,14%for konsentrat og 0,44%for fortynning (1/667)%, sprøytetid 6 timer, sprayvolum 400 l/ha.

**Sprøyteareal 10 ha (simulering av norske forhold for tomat)

kroppsvekt 60 kg.

*** Sprøyteareal 10 ha, kroppsvekt 60 kg. Kan ikke velge maske under sprøyting.

**** Sprøyteareal 10 ha, kroppsvekt 60 kg. Kan ikke velge overtrekksdress som verneutstyr. Kan ikke velge maske under sprøyting.

Traktormontert sprøyting:

Beregnet eksponering varierer fra til 0,0021 mg/kg kv/dag til 0,0029 mg/kg kv/dag uten bruk av verneutstyr, dvs. under foreslått AOEL for mandipropamid i samtlige modeller. Det er ikke utført eksponeringsberegninger med bruk av verneutstyr, da dette ikke regnes som nødvendig.

Sprøyting med håndholdt utstyr:

Beregnet eksponering varierer fra 0,0014 mg/kg kv/dag (tysk modell, 75 percentilen) til 0,095 mg/kg kv/dag (UK poem) uten bruk av verneutstyr, dvs. under foreslått AOEL for mandipropamid i Tysk modell, men ikke UK Poem eller Europoem. Ved beregning med UK Poem modellen kommer man under AOEL (20 % av AOEL) ved å bruke hansker under utblanding. Ved beregning med Europoem kommer man under AOEL ved å bruke hansker (utblanding og sprøyting), maske (utblanding og sprøyting) og overtrekksdress (40 % av AOEL). Europoem gir kun indikative verdier i dette tilfellet, dvs. at det er for få datapunkter i modellen som dekker dette scenariet. Svakheten med de andre modellene er at det ikke gis en tilsvarende melding ved manglende datagrunnlag i modellen.

Eksponering ved opphold i og/eller arbeid med sprøytet kultur:

Det er ikke innlevert undersøkelser eller eksponeringsberegninger som viser eksponering ved opphold i og/eller arbeid med sprøytet kultur. I monografien er det utført eksponeringsberegninger ved opphold i sprøytet kultur som tilsier en eksponering for mandipropamid på 0,1 % av AOEL (eksponering beregnet til 0,000035 mg/kg mandipropamid kv/dag) (se side 102 i vedlegg T1). I monografien er det i tillegg utført

eksponeringsberegning ved arbeid med sprøytet kultur. Det er benyttet worst-case parametere for DFR (Dislodgeable foliar residue), TF (transfer factor) og arbeidstid:

Symbol	Definition	Quantity	Units
DFR	Foliar dislodgeable residues	1	$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{kg a.i.}$
TF	Transferfactor	30000	$\text{cm}^2/\text{person x h}$
A	work rate/day	8	h/day
P	penetration through clothing	100	%
R	application rate	0.15	kg a.i./ha
D= DFR x TF x A x R (dermal exposure unprotected)		36	mg/person
AF	dermal absorption	0.44	%
bw	body weight	60	kg
Syst.exp.unprot.= D x AF/60 kg		0,00264	mg/kg bw
% Account of AOEL		7.543	

For en kroppsvekt på 60 kg og med dermal absorpsjon på 4 % blir eksponeringen = 0,0026 mg/kg/kv (7,5 % av AOEL).

Konklusjon og sammendrag eksponering:

Det er utført 3 eksponeringsberegninger for å vurdere eksponeringen ved bruk av preparatet Revus 250 SC både for traktormontert sprøyting (potet, salat og ruccola) og håndholdt utstyr (tomat). Ved traktormontert sprøyting vil beregnet eksponering for Revus 250 SC ikke overskride foreslått AOEL for mandipropamid selv uten bruk av verneutstyr. Ved bruk av håndholdt utstyr vil beregnet eksponering for Revus 250 SC ikke overskride foreslått AOEL for mandipropamid uten verneutstyr for tysk modell. Ved beregning med UK Poem kommer man under foreslått AOEL ved å bruke hansker under utblanding. Beregning med Europoem viser at man kommer under AOEL ved bruk av fullt utstyr, men denne modellen angir kun indikative verdier. I monografien er det utført eksponeringsberegninger ved opphold i sprøytet kultur som tilsier en eksponering for mandipropamid på 0,1 % av AOEL og beregninger ved arbeid med sprøytet kultur som viste 7,5 % av AOEL.

Revus 250 SC har ikke har noen helsefaremerking og de virksomme stoffene har vist seg relativt harmløse i toksiske effektstudier. Eksponeringsberegningene indikerer at man bør bruke verneutstyr ved utblanding av preparatet. Anbefalt verneutstyr er hansker under utblanding og sprøyting.

6. Rester i produkter til mat eller fôr

Er ikke tatt med i denne rapporten.

7. Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter

Det er ikke skrevet noen utfyllende norsk vurdering. Sammendraget til denne rapporten er basert på EU DAR fra Østerrike fra 2006 (vedlegg Ø1 og Ø2) og svensk vurdering fra 2008 (vedlegg Ø3).

8. Dokumentasjonens kvalitet

Toksikologi	Den foreliggende dokumentasjon er tilstrekkelig til å foreta en toksikologisk vurdering av virksomt stoff og preparat.
Økotoxikologi	Den foreliggende dokumentasjon er tilstrekkelig til å foreta en vurdering av miljøegenskapene til virksomt stoff og preparat.

Referanser

Følgende vedlegg sendes til ekspertene innen henholdsvis toksikologi og økotoxikologi:

T1: Draft Assessment Report 2006. Østerrike. Toxicology and metabolism.

Ø1: Draft Assessment Report 2006. Østerrike. Fate and behaviour.

Ø2: Draft Assessment Report 2006. Østerrike. Ecotoxicology

Ø3: Revus – Svensk utvärdering. 2008.