



Santé  
Canada

Health  
Canada

*Votre santé et votre  
sécurité... notre priorité.*

*Your health and  
safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation

PRD2020-12

# Camphre racémique, huile d'eucalyptus, l-menthol et thymol et Api Life VAR

*(also available in English)*

**Le 30 juin 2020**

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications  
Agence de réglementation de  
la lutte antiparasitaire  
Santé Canada  
2720, promenade Riverside  
I.A. 6607 D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : [Canada.ca/les-pesticides](https://Canada.ca/les-pesticides)  
[hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca](mailto:hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca)  
Télécopieur : 613-736-3758  
Service de renseignements :  
1-800-267-6315 ou 613-736-3799  
[hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca](mailto:hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca)

**Canada** 

ISSN : 1925-0894 (imprimée)  
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2020-12F (publication imprimée)  
H113-9/2020-12F-PDF (version PDF)

© **Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2020**

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable de Santé Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0K9.

## Table des matières

|                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Aperçu.....                                                                                                                        | 1  |
| Projet de décision d'homologation concernant le camphre racémique, l'huile d'eucalyptus, le <i>l</i> -menthol et le thymol.....    | 1  |
| Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada .....                                                                     | 1  |
| Qu'est-ce que le camphre racémique, l'huile d'eucalyptus, le <i>l</i> -menthol et le thymol? .....                                 | 2  |
| Considérations relatives à la santé.....                                                                                           | 3  |
| Considérations relatives à l'environnement .....                                                                                   | 5  |
| Considérations relatives à la valeur .....                                                                                         | 5  |
| Mesures de réduction des risques .....                                                                                             | 5  |
| Prochaines étapes.....                                                                                                             | 6  |
| Autres renseignements.....                                                                                                         | 6  |
| Évaluation scientifique.....                                                                                                       | 7  |
| 1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations.....                                                                     | 7  |
| 1.1 Description du principe actif .....                                                                                            | 7  |
| 1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et de la préparation commerciale .....                                          | 8  |
| 1.3 Mode d'emploi .....                                                                                                            | 9  |
| 1.4 Mode d'action.....                                                                                                             | 9  |
| 2.0 Méthodes d'analyse .....                                                                                                       | 10 |
| 2.1 Méthodes d'analyse du principe actif.....                                                                                      | 10 |
| 2.2 Méthode d'analyse de la préparation.....                                                                                       | 10 |
| 2.3 Méthodes d'analyse des résidus .....                                                                                           | 10 |
| 3.0 Effets sur la santé humaine et animale .....                                                                                   | 10 |
| 3.1 Résumé toxicologique .....                                                                                                     | 10 |
| 3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieu professionnel et résidentiel et à l'exposition des non-utilisateurs ..... | 11 |
| 3.2.1 Absorption cutanée .....                                                                                                     | 11 |
| 3.2.2 Description de l'utilisation.....                                                                                            | 11 |
| 3.2.3 Exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et risques connexes.....                                | 12 |
| 3.2.4 Exposition après le traitement et risques connexes.....                                                                      | 12 |
| 3.2.5 Exposition en milieu résidentiel, exposition occasionnelle et risques connexes....                                           | 12 |
| 3.3 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments.....                                                                  | 13 |
| 3.3.1 Aliments.....                                                                                                                | 13 |
| 3.3.2 Eau potable.....                                                                                                             | 13 |
| 3.3.3 Risques aigus et chroniques associés à l'exposition par le régime alimentaire des sous-populations sensibles.....            | 13 |
| 3.3.4 Exposition globale et risques connexes .....                                                                                 | 13 |
| 3.3.5 Évaluation cumulative .....                                                                                                  | 14 |
| 3.3.6 Limites maximales de résidus .....                                                                                           | 14 |
| 4.0 Valeur .....                                                                                                                   | 14 |
| 5.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires .....                                                | 15 |
| 5.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques .....                                               | 15 |
| 5.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement.....                                                  | 16 |

|     |                                      |    |
|-----|--------------------------------------|----|
| 6.0 | Résumé .....                         | 16 |
| 6.1 | Santé et sécurité humaines.....      | 16 |
| 6.2 | Valeur .....                         | 17 |
| 7.0 | Décision réglementaire proposée..... | 17 |
|     | Liste des abréviations .....         | 18 |
|     | Références .....                     | 19 |

## Aperçu

### Projet de décision d'homologation concernant le camphre racémique, l'huile d'eucalyptus, le *l*-menthol et le thymol

En vertu de la [Loi sur les produits antiparasitaires](#), l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation des produits Api Life VAR Technical et Api Life VAR, dont les principes actifs de qualité technique sont le camphre racémique, l'huile d'eucalyptus, le *l*-menthol et le thymol, pour la répression du varroa dans les ruches d'abeilles domestiques.

Le thymol est actuellement homologué contre les varroas des abeilles. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter le Projet de décision d'homologation PRD2010-18, *Thymol*, et la Décision d'homologation RD2016-16, *Thymol*. L'utilisation dans les ruches est une nouvelle utilisation proposée pour l'huile d'eucalyptus. Le camphre racémique et le *l*-menthol sont de nouveaux principes actifs proposés, qui ne sont actuellement pas homologués au Canada.

L'évaluation des renseignements scientifiques disponibles révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, la valeur des produits antiparasitaires et les risques sanitaires et environnementaux qu'ils présentent sont acceptables.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, et la section Évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur du camphre racémique, de l'huile d'eucalyptus, du *l*-menthol et du thymol ainsi que d'Api Life VAR.

### Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et pour l'environnement. Les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables<sup>1</sup> s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux futures générations ou à l'environnement ne résultera de l'exposition aux produits ou de l'utilisation de ceux-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur<sup>2</sup> lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Les conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

---

<sup>1</sup> « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la Loi sur les produits antiparasitaires.

<sup>2</sup> « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la Loi sur les produits antiparasitaires : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : a) de son efficacité; b) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et c) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-groupes de la population qui sont les plus sensibles chez l'humain (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement. Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes associées aux prévisions sur les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont Santé Canada réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section [Pesticides et lutte antiparasitaire](#) du site Web Canada.ca.

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du camphre racémique, de l'huile d'eucalyptus, du *l*-menthol et du thymol ainsi que d'Api Life VAR, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation.<sup>3</sup> Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation<sup>4</sup> concernant ces substances, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Pour obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter l'Évaluation scientifique du présent document de consultation.

## **Qu'est-ce que le camphre racémique, l'huile d'eucalyptus, le *l*-menthol et le thymol?**

Le camphre racémique, l'huile d'eucalyptus, le *l*-menthol et le thymol sont des huiles essentielles. Ce sont les principes actifs entrant dans la composition d'Api Life VAR, utilisé pour réprimer les varroas dans les ruches d'abeilles domestiques. Api Life VAR se présente sous forme de plaquettes constituées d'une matrice inerte imprégnée de camphre racémique, d'huile d'eucalyptus, de *l*-menthol et de thymol. Api Life VAR est utilisé dans la chambre à couvain d'une ruche d'abeilles domestiques en coupant une plaquette en quatre morceaux et en plaçant chaque morceau sur les barres supérieures des cadres de couvain. Le mode d'action du camphre racémique, de l'huile d'eucalyptus, du *l*-menthol et du thymol dans l'élimination des varroas n'est pas connu; cependant, on a observé que l'application de ce produit induit un comportement de toilettage accru chez les abeilles adultes, ce qui entraîne une augmentation des taux d'élimination des varroas.

---

<sup>3</sup> « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la Loi sur les produits antiparasitaires.

<sup>4</sup> « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la Loi sur les produits antiparasitaires.

## Considérations relatives à la santé

**Les utilisations approuvées du thymol, de l'huile d'eucalyptus, du camphre racémique et du *l*-menthol peuvent-elles nuire à la santé humaine?**

**Il est peu probable que le thymol, l'huile d'eucalyptus, le camphre racémique et le *l*-menthol nuisent à la santé humaine s'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.**

Une exposition au thymol, à l'huile d'eucalyptus, au camphre racémique et au *l*-menthol peut survenir pendant la manipulation et l'application du produit. Au cours de l'évaluation des risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : les doses n'ayant aucun effet sur la santé et les doses auxquelles les gens peuvent être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les mères qui allaitent et les enfants). Ainsi, l'évaluation des risques tient compte du sexe et du genre des sujets. Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux de laboratoire sont considérées acceptables pour l'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé.

D'après la documentation scientifique publiée fournie par le titulaire et les renseignements accessibles au public, le principe actif de qualité technique, Api Life VAR Technical, qui contient un mélange de thymol, d'huile d'eucalyptus, de camphre racémique et de *l*-menthol, est légèrement toxique en doses aiguës par voie orale, corrosif pour les yeux, extrêmement irritant pour la peau et un sensibilisant cutané. La préparation commerciale, Api Life VAR, est également considérée comme étant légèrement toxique en doses aiguës par voie orale, corrosive pour les yeux, extrêmement irritante pour la peau, et un sensibilisant cutané.

Les demandes d'exemption des essais sur la toxicité aiguë par les voies orale et cutanée et par inhalation, sur l'irritation cutanée et oculaire et la sensibilisation cutanée pour Api Life VAR ont été acceptées en remplacement des données d'essais réels. Le thymol, l'huile d'eucalyptus, le camphre racémique et le *l*-menthol ne devraient pas entraîner d'effets indésirables sur la santé s'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Les justifications scientifiques fournies par le titulaire, ainsi que les renseignements tirés de la documentation scientifique publiée, ont été évaluées afin de déterminer les risques de toxicité à court terme, de toxicité pour le développement et de génotoxicité du thymol, de l'huile d'eucalyptus, du camphre racémique et du *l*-menthol. Les effets indésirables observés chez les animaux ayant reçu des doses élevées et répétées d'huile d'eucalyptus comprennent une augmentation du poids du foie et des reins.

Aucun effet indésirable lié au traitement chez les animaux ayant reçu des doses élevées et répétées de thymol, de camphre racémique ou de *l*-menthol n'a été observé. Aucun signe de toxicité pour le développement prénatal ou de génotoxicité n'a été relevé avec le thymol, l'huile d'eucalyptus, le camphre racémique ou le *l*-menthol.

## **Résidus présents dans l'eau et les aliments**

### **Les risques liés à la consommation d'eau et d'aliments sont acceptables.**

L'exposition des humains par le régime alimentaire au thymol, à l'huile d'eucalyptus, au camphre racémique et au *l*-menthol est peu probable, car Api Life VAR ne doit pas être appliqué pendant la miellée ou lorsque des hausses à miel sont installées dans les ruches. De plus, les utilisateurs ne doivent pas récolter du miel ou de la cire dans les chambres à couvain traitées et, pour réduire la quantité de résidus pouvant être présents dans le miel ou la cire récoltés dans les hausses, l'étiquette proposée mentionne un délai d'attente avant la récolte (DAAR) de 30 jours après le retrait des plaquettes d'Api Life VAR. L'utilisation proposée du thymol, de l'huile d'eucalyptus, du camphre racémique et du *l*-menthol ne devrait poser de risque pour la santé à aucun segment de la population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées, à la suite de la consommation de miel ou de cire provenant de ruches traitées.

L'exposition au thymol, à l'huile d'eucalyptus, au camphre racémique et au *l*-menthol dans l'eau potable sera négligeable. Le risque par le régime alimentaire lié à l'eau potable est donc acceptable.

## **Risques professionnels liés à la manipulation d'Api Life VAR**

### **Les risques professionnels sont acceptables lorsqu'Api Life VAR est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, lequel comprend des mesures de protection.**

Pour protéger les travailleurs contre l'exposition à Api Life VAR, l'étiquette indique que les préposés à l'application doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures, ainsi que des lunettes de protection ou un écran facial. Les risques professionnels ne sont pas préoccupants si les mises en garde sur l'étiquette sont respectées.

## **Risques en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels**

### **Le risque estimatif lié à l'exposition en milieu résidentiel et aux autres expositions non professionnelles est acceptable.**

Api Life VAR est proposé comme un produit commercial qui ne sera pas commercialisé auprès des utilisateurs résidentiels, mais il pourrait être utilisé dans des ruches situées à proximité de zones résidentielles. L'exposition occasionnelle et résidentielle au thymol, à l'huile d'eucalyptus, au camphre racémique et au *l*-menthol est estimée négligeable étant donné que les plaquettes sont directement appliquées dans les ruches. Ainsi, le risque pour la santé des résidents et du grand public est acceptable lorsqu'Api Life VAR est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

## **Considérations relatives à l'environnement**

**En raison de l'absence d'exposition environnementale, aucune évaluation environnementale n'était requise pour Api Life VAR Technical et Api Life VAR.**

## **Considérations relatives à la valeur**

### **Quelle est la valeur d'Api Life VAR?**

**Api Life VAR permet de réprimer les varroas, le plus important parasite des ruches, et offre aux utilisateurs de nouveaux principes actifs pour lutter contre ce parasite.**

Les varroas sont les parasites les plus nuisibles des abeilles domestiques et ils ont des incidences économiques graves sur l'industrie apicole au Canada. Une infestation importante d'une colonie d'abeilles domestiques par des varroas entraîne la perte de la colonie. Les varroas sont une cause importante de la disparition des colonies d'abeilles domestiques au Canada. Compte tenu du mode d'action d'Api Life VAR, les varroas ne devraient pas développer de résistance, contrairement à d'autres produits de lutte contre les varroas.

## **Mesures de réduction des risques**

Les étiquettes des produits antiparasitaires homologués indiquent le mode d'emploi propre au produit. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la Loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures de réduction des risques proposées qui devraient figurer sur les étiquettes d'Api Life VAR Technical et d'Api Life VAR pour réduire les risques relevés dans le cadre de l'évaluation.

### **Principales mesures de réduction des risques**

#### **Santé humaine**

Les mots indicateurs « ATTENTION : POISON », « DANGER : CORROSIF POUR LES YEUX », « DANGER : IRRITANT POUR LA PEAU » et « SENSIBILISANT CUTANÉ POTENTIEL » doivent figurer sur l'aire d'affichage principale des étiquettes des plaquettes d'Api Life VAR et d'Api Life VAR Technical. Des mentions de danger et des mises en garde standard doivent également figurer sur l'étiquette du principe actif de qualité technique et sur l'étiquette de la préparation commerciale afin d'informer les travailleurs de la toxicité orale aiguë, de l'irritation de la peau, de l'irritation des yeux et de la sensibilisation de la peau attribuables au produit.

Les travailleurs qui manipulent les emballages, ainsi que les plaquettes individuelles d'Api Life VAR, devront porter un équipement de protection individuelle standard, notamment un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes, des chaussures et des lunettes ou un écran facial.

## **Prochaines étapes**

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation du camphre racémique, de l'huile d'eucalyptus, du *l*-menthol et du thymol ainsi que d'Api Life VAR, l'ARLA de Santé Canada examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Santé Canada acceptera les commentaires écrits au sujet du projet de décision pendant une période de 45 jours suivant sa date de parution. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications dont les coordonnées figurent en page couverture. Santé Canada publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet de la décision proposée et sa réponse à ces commentaires.

## **Autres renseignements**

Une fois qu'il aura pris sa décision concernant l'homologation du camphre racémique, de l'huile d'eucalyptus, du *l*-menthol et du thymol, ainsi que d'Api Life VAR, Santé Canada publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités dans le présent document de consultation seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

## Évaluation scientifique

### Camphre racémique, huile d'eucalyptus, *l*-menthol et thymol et Api Life VAR

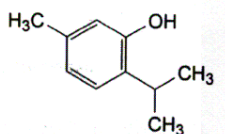
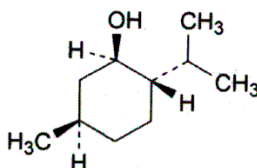
#### 1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

##### 1.1 Description du principe actif

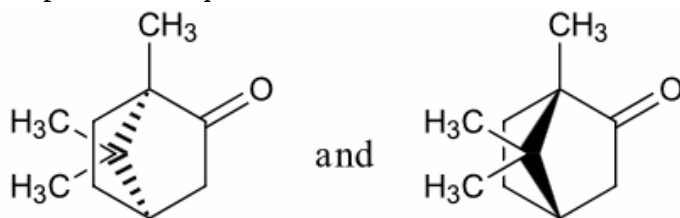
|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Substances actives                                          | Thymol<br>Huile d'eucalyptus<br>Camphre racémique<br><i>l</i> -menthol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Utilité                                                     | Acaricides                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Noms chimiques                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) | Thymol : 5-méthyl-2-(propan-2-yl)-phénol<br><i>l</i> -menthol : (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-isopropyl-5-méthylcyclohexanol<br>Camphre racémique :<br>(1 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> )-1,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one<br>ou<br>(±)-bornan-2-one<br>ou<br><i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one (nom privilégié)<br><br>Huile d'eucalyptus : s.o. |
| 2) Chemical Abstracts Service (CAS)                         | Thymol : 2-isopropyl-5-méthylphénol<br><br><i>l</i> -menthol : (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-méthyl-2-(1-méthyléthyl)-cyclohexanol<br><br>Camphre racémique : 1,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one <sup>1</sup><br><br>Huile d'eucalyptus : s.o.                                                                                                                                             |
| Numéro CAS                                                  | Sans objet, le produit est un mélange complexe de thymol (n° CAS 89-83-8), d'huile d'eucalyptus (n° CAS 8000-48-4), de camphre racémique (n° CAS 76-22-2) et de <i>l</i> -menthol (n° CAS 2216-51-5)                                                                                                                                                                                                        |

**Formule moléculaire**

Thymol :

*l*-menthol :

Camphre racémique :



Huile d'eucalyptus : s.o.

**Masse moléculaire**

Thymol : 150,22

*l*-menthol : 156,27

Camphre racémique : 152,24

Huile d'eucalyptus : s.o.

**Formule développée**Thymol :  $C_{10}H_{14}O$ *l*-menthol :  $C_{10}H_{20}O$ Camphre racémique :  $C_{10}H_{16}O$ 

Huile d'eucalyptus : s.o.

**Pureté du principe actif**

Thymol à 76 %

*l*-menthol à 3,8 %

Camphre racémique à 3,8 %

Huile d'eucalyptus à 16,4 %

**1.2 Propriétés physico-chimiques du principe actif et de la préparation commerciale****Produit technique : Api Life VAR Technical**

Le produit technique est un mélange complexe de thymol, d'huile d'eucalyptus, de camphre racémique et de *l*-menthol sous forme liquide.

## Préparation commerciale : Api Life VAR

| Propriété                              | Résultat                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Couleur                                | Vert                                                                                                                                                                                                                         |
| Odeur                                  | Caractéristique                                                                                                                                                                                                              |
| État physique                          | Masse solide                                                                                                                                                                                                                 |
| Type de formulation                    | Tissu imprégné (IF)                                                                                                                                                                                                          |
| Concentration indiquée sur l'étiquette | Thymol.....8,0 g/plaquette<br>Huile d'eucalyptus.....1,72 g/plaquette<br>Camphre racémique..... 0,39 g/plaquette<br><i>l</i> -menthol..... 0,39 g/plaquette                                                                  |
| Matériau et description du contenant   | Sac constitué de différentes couches de matériaux :<br>Première couche : polyester (PET), deuxième couche : papier/polyéthylène (CRTC PE), troisième couche : aluminium (ALU) et quatrième couche : polypropylène (OPP CAST) |
| Masse volumique                        | 0,6 g/ml                                                                                                                                                                                                                     |
| pH en dispersion aqueuse à 1 %         | Sans objet, le produit est une plaquette.                                                                                                                                                                                    |
| Pouvoir oxydant ou réducteur           | Le produit ne renferme aucun agent oxydant ou réducteur.                                                                                                                                                                     |
| Stabilité à l'entreposage              | Le produit était stable après 24 mois d'entreposage à 25 °C et 60 % d'humidité relative. Il était également stable après 12 mois d'entreposage à 30 °C et 65 % d'humidité relative.                                          |
| Caractéristiques de corrosion          | Aucun effet n'a été observé sur le sac après 24 mois d'entreposage à 25 °C et 60 % d'humidité relative.                                                                                                                      |
| Explosibilité                          | Le produit ne présente pas de risque d'explosion.                                                                                                                                                                            |

### 1.3 Mode d'emploi

Api Life VAR assure la répression des varroas dans les ruches d'abeilles domestiques. Un traitement des acariens par Api Life VAR consiste en trois applications effectuées à des intervalles de 7 à 10 jours, chaque application consistant à couper une plaquette d'Api Life VAR en quatre morceaux et à les placer aux quatre coins de la boîte à couvain sur les barres supérieures du cadre de couvain. Retirer les morceaux de la plaquette précédente avant d'en appliquer d'autres. La dernière (3<sup>e</sup>) plaquette du traitement doit être laissée dans la ruche pendant 12 jours avant d'être retirée. Ne pas appliquer le produit lorsque les hausses sont en place. Appliquer le produit lorsque les températures diurnes maximales se situent entre 18 °C et 35 °C. Deux traitements de trois applications chacun peuvent être effectués par année. Les applications peuvent avoir lieu en toute saison (printemps, été, automne ou hiver).

### 1.4 Mode d'action

Le mode d'action du thymol, de l'huile d'eucalyptus, du camphre racémique et du *l*-menthol dans l'élimination des varroas n'est pas connu. Ces principes actifs agissent par volatilisation dans la ruche. On a observé que l'application d'Api Life VAR induit un comportement de toilettage accru chez les abeilles adultes, ce qui entraîne une augmentation des taux d'élimination des varroas par les abeilles.

## **2.0 Méthodes d'analyse**

### **2.1 Méthodes d'analyse du principe actif**

Comme le produit est un mélange d'huiles essentielles qui répondent aux exigences du Codex des produits chimiques alimentaires (FCC) (thymol, huile d'eucalyptus et *l*-menthol) ou aux exigences de la Pharmacopée de l'Union européenne (UE) (camphre racémique), aucune méthode d'analyse n'est requise.

### **2.2 Méthode d'analyse de la préparation**

Comme le produit est un mélange d'huiles essentielles, qui répondent aux exigences du FCC (thymol, huile d'eucalyptus et *l*-menthol) ou aux exigences de la Pharmacopée de l'UE (camphre racémique), aucune méthode analytique n'est requise.

### **2.3 Méthodes d'analyse des résidus**

Aucune méthode n'est requise pour quantifier les résidus de thymol, d'huile d'eucalyptus, de camphre racémique et de *l*-menthol.

## **3.0 Effets sur la santé humaine et animale**

### **3.1 Résumé toxicologique**

Un examen détaillé des renseignements toxicologiques a été effectué à l'appui de la demande d'homologation d'Api Life VAR Technical et d'Api Life VAR. L'ensemble des données portant sur Api Life VAR Technical et Api Life VAR est jugé acceptable pour évaluer les effets toxiques qui peuvent résulter de l'exposition au thymol, à l'huile d'eucalyptus, au camphre racémique et au *l*-menthol. L'ensemble des données comprenait de la documentation scientifique publiée et des renseignements accessibles au public sur la toxicité aiguë par voie orale et cutanée et par inhalation, l'irritation primaire de la peau et des yeux, la sensibilisation cutanée, la toxicité à court terme, la toxicité pour le développement prénatal et des essais de génotoxicité sur Api Life VAR Technical, ainsi que des justifications scientifiques présentées aux fins d'une exemption des études de toxicité aiguë pour Api Life VAR (toxicité aiguë par voie orale et cutanée et par inhalation, irritation de la peau et des yeux et sensibilisation cutanée).

À la suite d'un examen de la documentation scientifique publiée fournie par le titulaire et des renseignements accessibles au public, Api Life VAR Technical (un mélange de thymol, d'huile d'eucalyptus, de camphre racémique et de *l*-menthol) s'est révélé légèrement toxique en doses aiguës par voie orale (DL<sub>50</sub> de 1 203 mg/kg p.c. chez le rat), corrosif pour les yeux, extrêmement irritant pour la peau et un sensibilisant cutané.

Les justifications scientifiques fournies par le titulaire, ainsi que les renseignements tirés de la documentation scientifique publiée, ont été évaluées afin de déterminer les risques de toxicité à court terme, de toxicité pour le développement et de génotoxicité du thymol, de l'huile d'eucalyptus, du camphre racémique et du *l*-menthol. Les effets indésirables observés chez les animaux ayant reçu des doses élevées et répétées d'huile d'eucalyptus comprennent une

augmentation du poids du foie et des reins. Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été observé chez les animaux ayant reçu de façon répétée des doses élevées de thymol, de camphre racémique ou de *l*-menthol. Rien n'indiquait que les jeunes animaux étaient plus sensibles au thymol, à l'huile d'eucalyptus, au camphre racémique ou au *l*-menthol que les animaux adultes.

Aucun signe de production d'effets mutagènes ou génotoxiques n'a été relevé avec le thymol, l'huile d'eucalyptus, le camphre racémique ou le *l*-menthol. L'évaluation des risques confère une protection contre les effets susmentionnés et contre tout autre effet possible en faisant en sorte que l'exposition humaine soit bien inférieure à la dose la plus faible à laquelle ces effets sont survenus chez les animaux de laboratoire.

Les demandes d'exemption des tests de toxicité aiguë par voie orale, cutanée et par inhalation, d'irritation primaire de la peau et des yeux et de sensibilisation cutanée pour Api Life VAR ont été acceptées. Api Life VAR est considéré comme étant légèrement toxique en doses aiguës par voie orale, corrosif pour les yeux, extrêmement irritant pour la peau, et un sensibilisant cutané.

### **Déclarations d'incidents**

Api Life VAR Technical est un nouveau mélange de principes actifs en attente d'homologation pour utilisation au Canada. En date du 13 janvier 2020, aucune déclaration d'incident n'avait été soumise à l'ARLA.

## **3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel et à l'exposition des non-utilisateurs**

### **3.2.1 Absorption cutanée**

Aucune information relative à l'absorption cutanée du thymol, de l'huile d'eucalyptus, du camphre racémique et du *l*-menthol provenant d'Api Life VAR n'a été fournie. Toutefois, l'absorption cutanée devrait être limitée lorsque les mises en garde figurant sur l'étiquette sont respectées.

### **3.2.2 Description de l'utilisation**

Api Life VAR est destiné à être utilisé dans les ruches. La méthode d'application consiste à déposer des plaquettes de mousse de résine phénolique (chaque plaquette doit être coupée en quatre morceaux) imprégnées du principe actif de qualité technique, Api Life VAR Technical, contenant un mélange de thymol, d'huile d'eucalyptus, de camphre racémique et de *l*-menthol, au-dessus des cadres et sur les bords de chaque ruche. Les plaquettes sont remplacées deux fois (à intervalle de sept à dix jours) par traitement. Deux traitements par année maximum peuvent être appliqués au moyen des plaquettes d'Api Life VAR. Celles-ci ne doivent pas être utilisées pendant la miellée ou lorsque des hausses sont installées sur les ruches. Le miel ou la cire ne doivent pas être récoltés dans les chambres à couvain ou les hausses des aires d'alimentation de la colonie. La quantité maximale de principe actif manipulée par une personne traitant 500 ruches par jour est de 4,0 kg de thymol/jour, 860 g d'huile d'eucalyptus/jour, 195 g de camphre racémique/jour et 195 g de *l*-menthol/jour.

### **3.2.3 Exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et risques connexes**

Lorsqu'Api Life VAR est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette, l'exposition professionnelle est d'une durée courte à intermédiaire et la principale voie d'exposition est cutanée; toutefois, une exposition fortuite par inhalation et par voie oculaire est également possible pendant l'application du produit, ainsi que pendant le nettoyage et la réparation du matériel. Pour protéger les préposés à l'application contre l'exposition à Api Life VAR, l'étiquette indique qu'ils doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes, des chaussures et des lunettes de protection ou un écran facial.

Les mises en garde sur l'étiquette de la préparation commerciale prescrivant le port d'équipement de protection individuelle aux fins de l'atténuation de l'exposition sont considérées comme propres à protéger les personnes de tout risque relatif à une exposition professionnelle. Dans l'ensemble, les risques professionnels pour les travailleurs sont acceptables pourvu que les mises en garde figurant sur l'étiquette soient respectées, notamment en ce qui concerne le port d'un équipement de protection individuelle.

### **3.2.4 Exposition après le traitement et risques connexes**

Parmi les activités réalisées après l'application du produit, notons le dépistage de lutte intégrée contre les organismes nuisibles, la récolte du miel, la division des ruches, le retrait des plaquettes d'Api Life VAR, le remérage, l'enlèvement des cellules royales, la gestion de la croissance des colonies et l'apport de suppléments glucidiques et protéiques aux abeilles domestiques. Étant donné la nature de ces activités, il est possible qu'il y ait un contact cutané avec les plaquettes traitées, mais le port d'un équipement d'apiculture (gants, veste, pantalon et bottes) devrait atténuer les risques d'exposition. Aucun délai de sécurité après traitement n'a été indiqué sur l'étiquette proposée et n'est donc pas requis. Par conséquent, les risques pour la santé des personnes participant aux activités post-application sont jugés acceptables.

### **3.2.5 Exposition en milieu résidentiel, exposition occasionnelle et risques connexes**

Comme les plaquettes d'Api Life VAR s'appliquent directement dans les ruches sans qu'il soit nécessaire d'en pulvériser à l'extérieur, l'exposition occasionnelle causée par la dérive du produit est peu probable. Les risques pour la santé des non-utilisateurs sont donc jugés acceptables.

Api Life VAR est un produit commercial et ne doit pas être commercialisé auprès d'utilisateurs résidentiels, mais il pourrait être utilisé dans des ruches situées à proximité de zones résidentielles. Le fait qu'Api Life VAR s'applique directement dans les ruches semble indiquer que les risques d'exposition sont faibles pour les êtres humains et les animaux domestiques dans les zones résidentielles. Par conséquent, les risques pour la santé des personnes en milieu résidentiel sont jugés acceptables.

### **3.3 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments**

#### **3.3.1 Aliments**

Api Life VAR ne doit pas être utilisé pendant la miellée ou lorsque des hausses sont installées sur les ruches, et les apiculteurs ne doivent pas récolter de miel ou de cire dans les chambres à couvain. En outre, afin de réduire la quantité de résidus pouvant être présents dans le miel ou la cire récoltés dans les hausses, l'étiquette proposée mentionne un délai d'attente avant la récolte de 30 jours après le retrait des plaquettes d'Api Life VAR. Compte tenu de ce qui précède et du fait que le thymol, l'huile d'eucalyptus, le camphre racémique et le *l*-menthol sont utilisés depuis longtemps dans les aliments, le risque alimentaire découlant de l'exposition au thymol, à l'huile d'eucalyptus, au camphre racémique et au *l*-menthol provenant du miel et de la cire récoltés dans les ruches traitées est acceptable.

#### **3.3.2 Eau potable**

Api Life VAR est destiné à une utilisation dans les ruches et ne devrait pas entraîner de ruissellement agricole pendant l'application, lors des activités post-application ou en raison de conditions météorologiques défavorables. L'exposition au thymol, à l'huile d'eucalyptus, au camphre racémique et au *l*-menthol présents dans l'eau potable devrait être négligeable et les risques pour la santé liés à la présence de résidus dans l'eau potable sont acceptables en raison de l'exposition limitée qui suit l'application d'Api Life VAR.

#### **3.3.3 Risques aigus et chroniques associés à l'exposition par le régime alimentaire des sous-populations sensibles**

Le calcul des doses aiguës de référence (DARf) et des doses journalières admissibles (DJA) n'est pas nécessaire pour le thymol, l'huile d'eucalyptus, le camphre racémique et le *l*-menthol. À la lumière de tous les renseignements disponibles et des données relatives au danger, ces principes actifs sont considérés comme peu toxiques pour toutes les sous-populations, y compris les nourrissons et les enfants. Les profils de consommation (par exemple, chez les nourrissons et les enfants) ainsi que la sensibilité possible de toutes les sous-populations aux effets du thymol, de l'huile d'eucalyptus, du camphre racémique et du *l*-menthol, dont les effets pour le développement consécutif à une exposition prénatale ou postnatale, sont également pris en considération. Dans l'ensemble, il n'existe aucun effet de seuil préoccupant et il n'est donc pas nécessaire d'appliquer des facteurs d'incertitude afin de tenir compte de la variabilité intraspécifique et interspécifique, ni d'imposer une marge d'exposition. En conséquence, l'ARLA n'a pas eu recours à une démarche fondée sur une marge d'exposition (marge de sécurité) pour prendre en compte la variabilité intraspécifique et interspécifique ni à une marge d'exposition puisqu'un seuil d'effets potentiels n'est pas requis.

#### **3.3.4 Exposition globale et risques connexes**

D'après les renseignements pertinents, il est raisonnable de penser qu'aucun effet nocif ne découlera de l'exposition globale de la population générale canadienne, y compris les nourrissons et les enfants, aux résidus de thymol, d'huile d'eucalyptus, de camphre racémique et de *l*-menthol lorsqu'Api Life VAR est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur

l'étiquette. L'exposition globale regroupe toutes les expositions alimentaires prévues (aliments et eau potable) et toute autre exposition non professionnelle (par contact cutané et par inhalation) pour lesquelles il existe des données fiables.

### **3.3.5 Évaluation cumulative**

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'ARLA tienne compte de l'exposition cumulative aux produits antiparasitaires présentant un mécanisme commun de toxicité. Dans le cadre de la présente évaluation, l'ARLA n'a relevé aucun risque d'exposition par le régime alimentaire ou d'exposition résidentielle pour le thymol, l'huile d'eucalyptus, le camphre racémique et le *l*-menthol. Par conséquent, aucune évaluation des risques cumulatifs pour la santé n'est requise à l'heure actuelle.

### **3.3.6 Limites maximales de résidus**

Dans le cadre de l'évaluation préalable à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus qui pourrait demeurer sur un aliment lorsqu'un pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi sur l'étiquette ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Une limite maximale de résidus (LMR) correspondant à la quantité maximale attendue est ensuite fixée en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, conformément à la disposition prévue par la *Loi sur les aliments et drogues* concernant la falsification des aliments. Santé Canada fixe les LMR en s'appuyant sur des données scientifiques afin de s'assurer que les aliments offerts au Canada sont sûrs.

Les risques alimentaires liés à la consommation d'aliments et d'eau potable sont acceptables étant donné qu'Api Life VAR est destiné à une utilisation dans les chambres à couvain et non dans les hausses, que le miel ou la cire ne doivent pas être récoltés dans les chambres à couvain, et que le thymol, l'huile d'eucalyptus, le camphre racémique et le *l*-menthol sont utilisés depuis longtemps dans les aliments. De plus, le DAAR est de 30 jours après le retrait des plaquettes d'Api Life VAR. Par conséquent, la recommandation d'une limite maximale de résidus en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* n'est pas nécessaire.

## **4.0 Valeur**

Les renseignements sur la valeur examinés à l'appui d'Api Life VAR étaient constitués de données sur l'efficacité provenant de 10 essais. Les résultats de ces essais étaient variables, Api Life VAR démontrant un rendement conforme à une allégation de suppression dans certains essais et de répression dans d'autres. En prenant en considération tous les renseignements soumis, le poids de la preuve a démontré que le rendement du produit était conforme à une allégation de répression des varroas. Le traitement consistant en trois applications à des intervalles de 7 à 10 jours a été appuyé par les données sur la biologie des abeilles et des acariens : les acariens se reproduisent dans le couvain d'abeilles scellé, et le couvain d'abeilles prend en moyenne de 21 (ouvrières) à 24 (bourdons) jours pour émerger des cellules du couvain. Comme les acariens sont difficiles à supprimer dans le couvain scellé, les traitements de lutte contre les acariens doivent généralement être suffisamment longs pour couvrir au moins un cycle de couvain.

Les renseignements sur la valeur ont été suffisants pour soutenir l'allégation figurant sur l'étiquette selon laquelle Api Life VAR, lorsqu'il est appliqué en trois fois à raison d'une plaquette par ruche et avec un intervalle de 7 à 10 jours entre les applications, permet de réprimer les varroas dans les ruches d'abeilles domestiques.

La tolérance des abeilles domestiques à Api Life VAR a été confirmée par des observations sur les effets indésirables faites dans les essais soumis. Aucun effet indésirable n'a été observé dans les essais sur les abeilles ouvrières ou les reines. Certains essais ont signalé une réduction de la quantité de couvain operculé dans les ruches traitées avec Api Life VAR en présence de couvain operculé. Un avertissement sur l'étiquette d'Api Life VAR concernant cet effet sur le couvain est nécessaire.

D'autres principes actifs homologués peuvent servir à traiter les ruches d'abeilles infestées par les varroas, à savoir l'acide oxalique, l'acide formique, les acides bêta du houblon (présents sous forme de sels de potassium), l'amitraz, le thymol, le fluvalinate-tau, le coumaphos et la fluméthrine. Les varroas ont au fil du temps développé une résistance aux acaricides traditionnels comme le fluvalinate-tau et le coumaphos, ce qui complexifie la lutte. D'après le mode d'action d'Api Life VAR, il est peu probable que les varroas développent une résistance à ce produit.

La valeur d'Api Life VAR réside dans la répression des varroas dans les ruches grâce à un mode d'action qui ne devrait pas favoriser de résistance. Api Life VAR s'inscrit parfaitement dans les pratiques de gestion actuelles et constituerait un complément utile dans la lutte intégrée contre les varroas, notamment les spécimens ayant développé une résistance.

## **5.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires**

### **5.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques**

La Politique de gestion des substances toxiques a été élaborée par le gouvernement pour offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que la Politique de gestion des substances toxiques s'applique à l'évaluation des risques d'un produit.

Au cours du processus d'examen, le thymol, l'huile d'eucalyptus, le camphre racémique et le *l*-menthol ainsi que leurs produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03<sup>5</sup> de l'ARLA et ont été évalués en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a conclu que le thymol, l'huile d'eucalyptus, le camphre racémique et le *l*-menthol et leurs produits de transformation ne répondent pas à tous les critères de la voie 1.

---

<sup>5</sup> Directive d'homologation DIR99-03, Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.

## 5.2 Formulants et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit de qualité technique et les formulants ainsi que les contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.<sup>6</sup> Cette liste, utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01<sup>7</sup> de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02,<sup>8</sup> et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Le produit de qualité technique Api Life VAR Technical et sa préparation commerciale Api Life VAR ne contiennent aucun des formulants ou des contaminants mentionnés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

L'utilisation de formulants dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de formulants et conformément à la Directive d'homologation DIR2006-02.

## 6.0 Résumé

### 6.1 Santé et sécurité humaines

L'ensemble des données toxicologiques concernant le thymol, l'huile d'eucalyptus, le camphre racémique et le *l*-menthol permet de déterminer de manière qualitative les effets toxiques pouvant résulter de l'exposition à ces substances. D'après la documentation scientifique publiée et d'autres renseignements accessibles au public, le principe actif, un mélange de thymol, d'huile d'eucalyptus, de camphre racémique et de *l*-menthol, présente une légère toxicité aiguë par voie orale, est corrosif pour les yeux, est extrêmement irritant pour la peau et est un sensibilisant cutané. Comme les renseignements fournis sur le principe actif de qualité technique ont servi de données de substitution pour Api Life VAR, la préparation commerciale est considérée comme équivalente sur le plan toxicologique au principe actif de qualité technique.

Les préposés à l'application et les apiculteurs ne devraient pas être exposés à des niveaux inacceptables de thymol, d'huile d'eucalyptus, de camphre racémique et de *l*-menthol si les plaquettes d'Api Life VAR sont utilisées conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

---

<sup>6</sup> TR/2005-114

<sup>7</sup> Avis d'intention NOI2005-01, Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

<sup>8</sup> Directive d'homologation DIR2006-02, Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.

Il ne devrait pas y avoir d'exposition occasionnelle ou résidentielle lors de l'application des plaquettes d'Api Life VAR. Les risques pour la santé des non-utilisateurs et des résidents sont donc jugés acceptables.

L'exposition au thymol, à l'huile d'eucalyptus, au camphre racémique et au *l*-menthol provenant des aliments et de l'eau potable sera négligeable. Ainsi, le risque associé à l'exposition par le régime alimentaire et l'eau potable est acceptable.

L'établissement d'une LMR en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* n'est pas nécessaire.

## **6.2 Valeur**

Les varroas sont les parasites les plus nuisibles des abeilles domestiques et ils ont des incidences économiques graves sur l'industrie apicole au Canada. Une infestation importante d'une colonie d'abeilles domestiques par des varroas entraîne la perte de la colonie. Les varroas sont une cause importante de la disparition des colonies d'abeilles domestiques au Canada. Compte tenu du mode d'action d'Api Life VAR, les varroas ne devraient pas développer de résistance, contrairement à d'autres produits de lutte contre les varroas. Api Life VAR assure la répression des varroas dans les ruches d'abeilles domestiques lorsqu'il est utilisé comme un traitement consistant en trois applications d'une plaquette par ruche, avec un intervalle d'application de 7 à 10 jours.

## **7.0 Décision réglementaire proposée**

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation des produits Api Life VAR Technical et Api Life VAR, dont les principes actifs de qualité technique sont le camphre racémique, l'huile d'eucalyptus, le *l*-menthol et le thymol, pour la répression des varroas dans les ruches d'abeilles domestiques.

L'évaluation des renseignements scientifiques disponibles révèle que, dans les conditions d'utilisation approuvées, la valeur des produits antiparasitaires et les risques sanitaires et environnementaux qu'ils présentent sont acceptables.

## Liste des abréviations

|                  |                                                      |
|------------------|------------------------------------------------------|
| ARLA             | Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire |
| CAS              | Chemical Abstracts Service                           |
| DAAR             | délai d'attente avant la récolte                     |
| DARf             | dose aiguë de référence                              |
| DL <sub>50</sub> | dose létale à 50 %                                   |
| FCC              | Food Chemical Codex                                  |
| g                | gramme                                               |
| IUPAC            | Union internationale de chimie pure et appliquée     |
| kg               | kilogramme                                           |
| LMR              | limite maximale de résidus                           |
| mg               | milligramme                                          |
| ml               | millilitre                                           |
| p.c.             | poids corporel                                       |
| PGST             | Politique de gestion des substances toxiques         |
| s.o.             | sans objet                                           |
| USEPA            | United States Environmental Protection Agency        |

## Références

### A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

#### 1.0 Caractéristiques chimiques

| <b>Numéro de document de l'ARLA</b> | <b>Référence</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2864945                             | 2014, (Product chemistry document & manufacturing process) Api Life-Var Chemical, Pharmaceutical And Biological Documentation Of Api Life Var Part II 10-2014, DACO: 2.0, 2.1, 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3, 2.12, 2.13, 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3, 2.13.4, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.2, 3.2.1, 3.2.2, 3.3.1, 3.4, 3.5 CBI |
| 2891133                             | 2018, DACO 3 overview and waiver requests, DACO: 3.1, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.2, 3.2.1, 3.2.2, 3.3.1, 3.4.1, 3.5.10, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.13, 3.5.14, 3.5.15, 3.5.2, 3.5.4, 3.5.5, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9                                                                                                                                               |
| 2891148                             | 2009, Certificate of Analysis - Thymol, DACO: 2.12,2.13,2.14,2.16,3.5,3.7                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 2891149                             | 2009, Certificate of Analysis - Thymol, DACO: 2.12,2.13,2.14,2.16,3.5,3.7                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 2938850                             | 2018, Food Chemicals Codex compliance - Certificate of Analysis - Camphor, DACO: 2.13 CBI                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 2938851                             | 2018, Food Chemicals Codex compliance - Certificate of Analysis - Thymol, DACO: 2.13                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 2938852                             | 2018, Food Chemicals Codex compliance - Certificate of Analysis - Menthol, DACO: 2.13                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 2938853                             | 2018, Food Chemicals Codex compliance - Certificate of Analysis - Eucalyptus Oil, DACO: 2.13                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 2938854                             | 2018, Food Chemicals Codex compliance - Certificate of Analysis - Camphor (additional data), DACO: 2.13                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 2938855                             | 2018, Food Chemicals Codex compliance - Certificate of Analysis - Thymol (additional data), DACO: 2.13                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 2938856                             | 2018, Food Chemicals Codex compliance - Certificate of Analysis - Menthol (additional data), DACO: 2.13                                                                                                                                                                                                                                                          |

#### 2.0 Santé humaine et animale

| <b>Numéro de document de l'ARLA</b> | <b>Référence</b>                                                                                                                                     |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2864937                             | 2018, Api Life VAR DACO overview EP and TGAI, DACO: 10.1,2.0,3.0,4.1                                                                                 |
| 2864946                             | 2007, Toxicology - detailed report - Api Life Var Part IIIA+CV+Expert Report 09-11-07, DACO: 4.1,4.2,4.5.2,4.5.4,4.5.5,4.6.1,4.6.2,4.6.3,4.6.5,4.6.6 |
| 2864947                             | 2007, Report on Residue in Honey - Api Life Var Part IIIB, DACO: 4.8                                                                                 |

- 2864956 2016, DACO walkthrough for tox and rationale for tox data waiver – camphor technical, DACO: 4.1, 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5, 4.2.6, 4.2.9, 4.3.1, 4.3.8, 4.4.2, 4.5.2, 4.5.3, 4.5.4, 4.5.5, 4.5.6, 4.5.7, 4.5.8
- 2864957 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Shika Gakuho 1975, DACO: 4.2.1
- 2864958 Siegel E, Wason S, 1986, Camphor toxicity (Pediatric Clinics of North America 33(2): 375-379 ), DACO: 4.2.1
- 2864959 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2003(a), DACO: 4.2.1
- 2864960 Wickstrom E, National Poison Center, 1988, Camphor (PIM 095), DACO: 12.5.4,4.2.1,4.5.3
- 2864961 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2003(c), DACO: 4.2.2
- 2864963 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2003(b), DACO: 4.2.3
- 2864964 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Volkova et al 1998, DACO: 4.2.3
- 2864965 International Programme on Chemical Safety / Chemical Safety and the European Commission, 2003, Camphor ICSC: 1021, DACO: 4.2.3,4.2.4,4.2.5
- 2864966 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2003(e), DACO: 4.2.4
- 2864967 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - QSAR toolbox v.3.0 2012(a), DACO: 4.2.4
- 2864968 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Toolbox v.3.0 2012, DACO: 4.2.5
- 2864969 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2003(d), DACO: 4.2.5
- 2864970 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - QSAR toolbox v.3.0 2012(b), DACO: 4.2.6
- 2864971 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2003(j), DACO: 4.2.6
- 2864972 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2003(f), DACO: 4.3.1
- 2864973 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1998(a), DACO: 4.3.4
- 2864974 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1998(b), DACO: 4.3.4
- 2864975 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2003(g), DACO: 4.3.7,4.3.8
- 2864976 Cherneva E, Pavlovic V, Smelcerovic A, Yancheva D, 2012, The Effect of Camphor and Borneol on Rat Thymocyte Viability and Oxidative Stress, DACO: 4.3.8
- 2864977 LeuschnerJ, 1997, Reproductive toxicity studies of *d*-camphor in rats and rabbits (Arzneimittel-Forschung 47(2):124-128), DACO: 4.5.2,4.5.3
- 2864978 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1992(a), DACO: 4.5.2

- 2864979 Weiss J, Catalano P, 1973, Camphorated oil intoxication during pregnancy (Pediatrics 52(5):713-4), DACO: 4.5.3
- 2864980 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1992(b), DACO: 4.5.3
- 2864981 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1998(c), DACO: 4.5.4
- 2864982 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2003(h), DACO: 4.5.4
- 2864983 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2013, DACO: 4.5.5
- 2864984 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1999, DACO: 4.5.7
- 2864985 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2003i, DACO: 4.5.7
- 2864986 Center for Disease Control and Prevention (CDC), 1994, Camphor (synthetic), DACO: 12.5.4,4.2.3
- 2864987 McCrea S, National Poisons Information Service (London Centre), 1996, Monograph for UKPID: Camphor, DACO: 12.5.4,4.3.1,4.5.3,4.5.6,4.8
- 2864988 European Chemicals Agency (website: <https://echa.europa.eu>), 2016, Toxicological Summary - Bornan-2-one, DACO: 12.5.4,4.1
- 2864989 Committee for Veterinary Medicinal Products, Veterinary Medicines Evaluation Unit, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1999, Camphora (use in veterinary homeopathy) summary report, DACO: 12.5.4,4.2.1,4.3.1
- 2864990 RTECS - Registry of Toxic Effects of Substances, 2003, Camphor, DACO: 12.5.4,4.5.6,4.8
- 2864992 TOXNET database - US National Library of Medicine <https://toxnet.nlm.nih.gov>, 2016, Camphor CASRN: 76-22-2, DACO: 4.2.1,4.2.3,4.2.4,4.2.5,4.2.9,4.3.3,4.3.8,4.4.2,4.5.2,4.5.3,4.5.4,4.5.6,4.8
- 2864993 2016, DACO walkthrough for tox and rationale for tox data waiver - Eucalyptus oil technical, DACO: 4.1, 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5, 4.2.6, 4.2.9, 4.3.1, 4.3.8, 4.4.2, 4.5.2, 4.5.3, 4.5.4, 4.5.5, 4.5.6, 4.5.7, 4.5.8
- 2864995 Brownlee, George, 1940, A pharmacological examination of cineole and phellandrene (Q.J. Pharm. Pharmac. 13, 130-137), DACO: 4.2.1
- 2864997 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Ohsumi et al 1984, DACO: 4.2.1
- 2864998 Shalaby SE, El-Din MM, Abo-Donia SA, Mettwally M, Attia ZA, 2011, Toxicological effects of essential oils from Eucalyptus globules and Clove Eugenia caryophyllus on albino rats (Polish J Environ Stud.20:429-434), DACO: 4.2.12864999 2016, ECHA summary - Unnamed 1991(b), DACO: 4.2.1
- 2865000 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - vonSkramlik 1959, DACO: 4.2.1
- 2865001 Jenner PM, Hagan EC, Taylor JM, Cook EL, Fitzhugh OG, 1964, Food Flavourings and compounds of related structure I. Acute oral toxicity (Fd. Cosmet. Toxicol. 2, 327-343), DACO: 4.2.1

- 2865003 Saeed MA, Sabir AW, 1998, Studies on the contact dermatitic properties of indigenous Pakistani medicinal plants. Dermal irritating properties of Eucalyptus oil constituents (Acta Pharmaceutica Turcica. 40: 21-25), DACO: 4.2.2
- 2865004 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1973(a), DACO: 4.2.2
- 2865005 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1973(b), DACO: 4.2.2
- 2865007 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1991(c), DACO: 4.2.2
- 2865008 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1991(d), DACO: 4.2.4
- 2865009 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2012(a), DACO: 4.2.4
- 2865010 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2013(f), DACO: 4.2.4
- 2865011 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2012(b), DACO: 4.2.5
- 2865013 Dharmagunawardena B, Takwale A, Sanders KJ, Cannan S, Rodger A and Ilchyshyn A, 2002, Gas Chromatography: An Investigative Tool in Multiple Allergies to Essential Oils (Contact Dermatitis. 47(5): 288-292), DACO: 4.2.6
- 2865015 Klecak G, 1985, The Freunds Complete Adjuvant Test and the Open Epicutaneous Test. A Complementary Test Procedure for Realistic Assessment of Allergenic Potential (Curr. Probl. Derm. 14: 152-171), DACO: 4.2.6
- 2865016 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Peltonen et al 1985, DACO: 4.2.6
- 2865017 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2013(g), DACO: 4.2.6
- 2865018 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2012(c), DACO: 4.3.1,4.3.8
- 2865019 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2013(h), DACO: 4.3.1,4.3.3,4.3.8
- 2865020 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2010, DACO: 4.3.1,4.3.8
- 2865021 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2013(a), DACO: 4.3.8
- 2865022 Sipes IG, 2004, WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 52 Aliphatic and aromatic ethers, DACO: 12.5.4,4.2.1,4.3.8,4.4.2,4.5.2,4.8
- 2865023 Roe FJ, Field WE, 1965, Chronic toxicity of essential oils and certain other products of natural origin (Food and cosmetics toxicology 3:311-23), DACO: 4.4.2
- 2865024 Roe FJ, Palmer AK, Worden AN, Van Abb NJ., 1979, Safety evaluation of toothpaste containing chloroform: I. Long-term studies in mice, DACO: 4.4.2
- 2865025 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2002, DACO: 4.4.2
- 2865026 Jori A, Briatico G, 1973, Effect of eucalyptol on microsomal enzyme activity of foetal and newborn rats (Biochem Pharmacol 22(4):543-4), DACO: 4.5.2

- 2865027 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2013(b), DACO: 4.5.2
- 2865028 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2013(i), DACO: 4.5.2
- 2865029 World Health Organization, 2004, WHO Monographs on Selected Medicinal Plants Volume 2: Aetheroleum Eucalypti, DACO: 4.5.2
- 2865030 Gomes-Carneiro M, Felzenszwalb I, Paumgarten FJ., 1998, Mutagenicity testing (+/-)-camphor, 1,8-cineole, citral, citronellal, (-)-menthol and terpineol with the Salmonella/microsome assay (Mutation Research 416(1-2): 129-136), DACO: 4.5.4
- 2865032 Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E, 1983, Salmonella Mutagenicity Test Results for 250 Chemicals (Environ Mutagen 5 Suppl 1:1-142), DACO: 4.5.4
- 2865033 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1991(a), DACO: 4.5.4
- 2865034 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1998, DACO: 4.5.4
- 2865035 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2013(d), DACO: 4.5.4
- 2865036 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2013(c), DACO: 4.5.5
- 2865037 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1993, DACO: 4.5.7
- 2865038 Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, 1987, Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals (Environ Mol Mutagen. 1987;10 Suppl 10:1-175., DACO: 4.5.6,4.8
- 2865039 Sasaki YF, Imanishi H, Ohta T, Shirasu Y, 1989, Modifying effects of components of plant essence on the induction of sister-chromatid exchanges in cultured Chinese hamster ovary cells (Mutat Res. 1989 Jun;226(2):103-10., DACO: 4.5.6,4.8
- 2865040 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1987(a), DACO: 4.5.6,4.8
- 2865041 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1987(b), DACO: 4.5.6,4.8
- 2865042 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2013(e), DACO: 4.5.6,4.8
- 2865043 Yoo YS, 1986, Mutagenic and antimutagenic activities of flavoring agents used in foodstuffs (Osaka City Med J 34(3-4):267-88), DACO: 4.5.8,4.8
- 2865044 European Chemicals Agency (website: <https://echa.europa.eu>), 2016, Cineole Toxicological Summary, DACO: 12.5.4,4.1
- 2865045 European Chemicals Agency (website: <https://echa.europa.eu>), 2016, Eucalyptus globulus, ext. Toxicological Summary, DACO: 12.5.4,4.1
- 2865046 James Magarey, 1997, Eucalyptus oil, International Programme on Chemical Safety, Poisons Information Monograph 031, Pharmaceutical, DACO: 12.5.4,4.2.3

- 2865047 Committee for Veterinary Medicinal Products, Veterinary Medicines Evaluation Unit, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998, *Eucalypti aetheroleum*: summary report, DACO: 12.5.4,4.5.2
- 2865048 Committee for Veterinary Medicinal Products, Veterinary Medicines Evaluation Unit, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1999, *Eucalyptus globulus* (use in veterinary homeopathy) summary report, DACO: 12.5.4
- 2865049 TOXNET database - US National Library of Medicine <https://toxnet.nlm.nih.gov>, 2016, Cineole CASRN: 470-82-6, DACO: 12.5.4, 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5, 4.3.1, 4.3.8, 4.5.2, 4.5.4, 4.5.6, 4.8
- 2865051 2016, DACO walkthrough for tox and rationale for tox data waiver - thymol technical, DACO: 12.5.4, 4.1, 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5, 4.2.6, 4.2.9, 4.3.1, 4.3.8, 4.4.2, 4.5.2, 4.5.3, 4.5.4, 4.5.5, 4.5.6, 4.5.7, 4.5.8, 4.8
- 2865054 J. Bailenger, B. Amyot, 1967, Etude experimentale du pouvoir antihelminthique de nouveaux derives du diphenyl-methane (Therapie 22(2):285-296), DACO: 4.2.1
- 2865056 Hasegawa R , Nakaji Y , Kurokawa Y , Tobe M, 1989, Acute toxicity tests on 113 environmental chemicals (The Science Reports of the Research Institutes, Tohoku University. Ser. C, Medicine. Tohoku Daigaku [1989, 36(1-4):10-16]), DACO: 4.2.1
- 2865058 Izeki, Motohachi, 1956, Studies on antiseptics - In the toxicity of 3-Methyl-4-isopropylphenol (Osaka Shiritsu Daigaku Igaku Zasshi 5, p.111 -118), DACO: 4.2.1,4.2.9
- 2865063 Livingston AE, 2016, The comparative toxicity of thymol and carvacrol (isothymol) (Jour of Pharm and Exper Therap 17, 261-275), DACO: 4.2.1
- 2865066 W. A. McOmie, Hamilton H. Anderson, F. M. Estess, 1949, Comparative Toxicity of Certain t-Butyl Substituted Cresols and Xylenols (Journal of the American Pharmaceutical Association 38.7 (1949): 366-369), DACO: 4.2.1, 4.2.4,4.2.5
- 2865069 Oelkers HA, 1940, Ueber die Giftigkeit von Wurmmitteln in oeliger Loesung oder waessriger Emulsion (Muench Med Wschr 38, 1026-1028), DACO: 4.2.1
- 2865070 Cosmetic Ingredient Review (CIR) Expert Panel, 2006, Final Report on the Safety Assessment of Sodium *p*-Chloro-*m*-Cresol, *p*-Chloro-*m*-Cresol, Chlorothymol, Mixed Cresols, *m*-Cresol, *o*-Cresol, *p*-Cresol, Isopropyl Cresols, Thymol, *o*-Cymen-5-ol, and Carvacrol (International Journal of Toxicology, 25(Suppl. 1):29-127, 2006), DACO: 4.2.1,4.2.9,4.3.8,4.5.3,4.5.5
- 2865071 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Bomhard (Bayer AG) 1986, DACO: 4.2.2
- 2865072 Gerhard Buchbauer et al., 1993, Fragrance Compounds and Essential Oils with Sedative Effects upon Inhalation (Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 82, No. 6, June 1993), DACO: 4.2.3
- 2865073 U.S. Food and Drug Administration, 1997, Anada 200200 Halothane, USP original approval, DACO: 4.2.3
- 2865074 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Ruf (Bayer AG) 1986, DACO: 4.2.4
- 2865076 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Ruf (Bayer) 1986, DACO: 4.2.5

- 2865078 J. J. Hostynek and P. S. Magee, 1997, Fragrance allergens: Classification and ranking by QSAR (Toxicology in vitro 11.4 (1997): 377-384), DACO: 4.2.6
- 2865079 Berova N, Stransky L, Krasteva M, 1990, Studies on contact dermatitis in stomatological staff (Dermatol Monatsschr. 1990;176(1):15-18), DACO: 4.2.6
- 2865080 Ishihara M, Itoh M, Nishimura M, Kinoshita M, Kantoh H, Nogami T, Yamada K, 1986, Closed epicutaneous test, DACO: 4.2.6
- 2865083 G. Klecak , H. Geleick , J. R. Frey, 1977, Screening of fragrance materials for allergenicity in the guinea pig I. Comparison of four testing methods (J Soc Cosmet Chem 28, 53-64), DACO: 4.2.6
- 2865089 Wahlberg and Boman 1985, 1985, Guinea Pig Maximization Test (Curr Probl Dermatol 14, 59-106), DACO: 4.2.6
- 2865092 Roger James, John B. Glen, 1980, Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents (J. Med. Chem., 1980, 23 (12), pp 1350-1357), DACO: 4.2.9
- 2865093 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Lewis 2000, DACO: 4.2.9
- 2865096 Verrett MJ, Scott WF, Reynaldo EF, Alterman EK, Thomas CA, 1980, Toxicity and Teratogenicity of Food Additive Chemicals in the Developing Chicken Embryo (Toxicology and applied pharmacology 56(2):265-73), DACO: 4.2.9,4.5.3
- 2865097 G. S. B. Viana, F. F. Matos, W. L. Araujo, F. J. A. Matos & A. A. Craveiro, 1981, Essential Oil of Lippia grata: Pharmacological Effects and Main Constituents (Quart J Drug Res 19(1), 1-10) , DACO: 4.2.9
- 2865098 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Caujolle and Franck 1948, DACO: 4.2.9
- 2865099 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Davis et al 1959, DACO: 4.2.9
- 2865101 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Izeki 1956(b), DACO: 4.2.9
- 2865103 Hagan EC, Hansen O, Fitzhug OG, Jenner PM, Jones WI, Taylor JM, Long EL, Nelson AA, Brouwer JB, 1967, Food Flavours and compounds of related structure. II. Subacute and Chronic Toxicity (Fd Cosmet Toxicol 5, 141-157), DACO: 4.3.1,4.4.5
- 2865106 Alexander Haselmeyer, Jurgen Zentek and Remigius Chizzola, 2014, Effects of thyme as a feed additive in broiler chickens on thymol in gut contents, blood plasma, liver and muscle, DACO: 4.3.8
- 2865107 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Hergt 1930, DACO: 4.3.8
- 2865109 Gary D. Stoner, Michael B. Shimkin, Alexis J. Kniazeff, John H. Weisburger, Elizabeth K. Weisburger, and Gio B. Gori, 1973, Test for Carcinogenicity of Food Additives and Chemotherapeutic Agents by the Pulmonary Tumor Response in Strain A Mice (Cancer Research 33, 3069-3085, December 1973), DACO: 4.3.8,4.4.2
- 2865110 R. K. Boutwell and Dorothy K. Bosch, 1959, The Tumor-promoting Action of Phenol and Related Compounds for Mouse Skin (Cancer Research 19:413-424), DACO: 4.4.2
- 2865111 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Boutwell and Bosch 1959, DACO: 4.4.2

- 2865113 Ikuo Matsuura (Study director), Yukari Taya, Minoru Tsuchitani, Yumi Wako, Naoto Toyota, Katsuyo Takano, 2016, Combined Repeat Dose and Reproductive/ Developmental Toxicity Screening Test of Thymol by Oral Administration in Rats, DACO: 4.5.2
- 2865114 European Chemicals , 2016, ECHA summary - Savignoni and Maria 1933, DACO: 4.5.2
- 2865115 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1996(e), DACO: 4.5.2
- 2865116 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1996(f), DACO: 4.5.2
- 2865121 Diether Neubert, Robert J. JKavlock, Hans-Joachim Merker, Jane Klein (eds), 1992, Risk Assessment of Prenatally-Induced Adverse Health Effects, DACO: 4.5.3
- 2865122 Skofitsch, G, 1989, From dog to egg? Large and small laboratory animals in: Scientific alternatives to animal experiments / editor, Fred Lembeck ; translator, Jacqui Welch ; translation editor, John Francis, DACO: 4.5.3
- 2865126 A. Azizan, R. D. Blevins, 1995, Mutagenicity and Antimutagenicity Testing of Six Chemicals Associated with the Pungent Properties of Specific Spices as Revealed by the Ames Salmonella/Microsomal Assay A. (Arch. Environ. Contain. Toxicol. 28,248-258), DACO: 4.5.4
- 2865127 Blevins RD, Azizan A, 1989, Mutagenicity and Antimutagenicity Testing of Six Chemicals Associated with the Pungent Properties of Specific Spices (Environ Mol Mutagen 14, Suppl. 15, 24/abstract no 63), DACO: 4.5.4
- 2865130 Maria LLana-Ruiz-Cabello, Sara Maisanaba, Maria Puerto, Ana I. Prieto, Silvia Pichardo, Angeles Jos, Ana M. Camean, 2014, Evaluation of the mutagenicity and genotoxic potential of carvacrol and thymol using the Ames Salmonella test and alkaline, Endo IIIand FPG-modified comet assays with the human cell line Caco-2 (Food and Chemical Toxicology 72 (2014) 122-128), DACO: 4.5.4,4.5.8,4.8
- 2865131 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Herbold (Bayer AG) 1989, DACO: 4.5.4
- 2865132 A. Stamatii, P. Bonsi, F. Zucco, R. Moezelaar, H.-L. Alakomi, A. von Wright, 1999, Toxicity of Selected Plant Volatiles in Microbial and Mammalian Short-term Assays, DACO: 4.5.4
- 2865133 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1996(b), DACO: 4.5.4
- 2865134 F. Zani, G. Massimo, S. Benvenuti, A. Bianchi, A. A lbasini, M. Melegari, G. Vampa, A. Bellotti, and P. Mazza, 1991, Studies on the Genotoxic Properties of Essential Oils with *Bacillus subtilis* rec-Assay and Salmonella/Microsome Reversion Assay, DACO: 4.5.4,4.5.8,4.8
- 2865135 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2010 and unnamed 2010, DACO: 4.5.5
- 2865137 Azirak S, Rencuzogullari E, 2008, The in vivo genotoxic effects of carvacrol and thymol in rat bone marrow cells (Environ Toxicol 23, 728-735), DACO: 4.5.7

- 2865138 Kusakabe H, Yamakage K, Wakuri S, Sasaki K, Nakagawa Y, Watanabe M, Hayashi M, Sofuni T, Ono H, Tanaka N, 2002, Relevance of chemical structure and cytotoxicity to the induction of chromosome aberrations based on the testing results of 98 high production volume industrial chemicals (Mutation Research 517 (2002) 187-198), DACO: 4.5.7
- 2865140 Someya H, Higo Y, Ohno M, Tsutsui TW, Tsutsui T, 2008, Clastogenic activity of seven endodontic medications used in dental practice in human dental pulp cells (Mutat Res 650, 39-47), DACO: 4.5.7
- 2865143 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1996d, DACO: 4.5.7
- 2865145 Hirohito Hikiba, Eiko Watanabe, J. Carl Barrett, and Takeki Tsutsui, 2005, Ability of Fourteen Chemical Agents Used in Dental Practice to Induce Chromosome Aberrations in Syrian Hamster Embryo Cells (J Pharmacol Sci 97, 146-152), DACO: 4.5.7
- 2865146 W.R. Lee, S. Abrahamson, R. Valencia, E.S. von Halle, F.E. Wurgler and S. Zimmering, 1983, The sex-linked recessive lethal test for mutagenesis in *Drosophila melanogaster*: A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program (Mutation Research, 123 (1983) 183-279, DACO: 4.5.8,4.8
- 2865147 Fukuda S, 1987, Assessment of the carcinogenic hazard of 6 substances used in dental practices. (1) Morphological transformation, DNA damage and sister chromatid exchanges in cultured Syrian hamster embryo cells induced by carbol camphor, eugenol, thymol, EDTA, benzalkonium chloride and benzethonium chloride (Shigaku 74, 1365-1384), DACO: 4.5.6,4.5.8,4.8
- 2865148 Evrim Ipek, Berrin Ayaz Tuylu and Hulya Zeytinoglu, 2003, Effects of carvacrol on sister chromatid exchanges in human lymphocyte cultures (Cytotechnology 43: 145-148, 2003), DACO: 4.5.6,4.8
- 2865150 Aydin S , Basaran AA, Basaran N, 2004, Effects of major ingredients of oregano on oxidative DNA damage (Toxicol Appl Pharmacol 197, 258), DACO: 4.5.8,4.8
- 2865152 Aydin S, Basaran A, Basaran N, 2005, The effects of thyme volatiles on the induction of DNA damage by the heterocyclic amine IQ and mitomycin C (Mutat Res 581, 43-53), DACO: 4.5.8,4.8
- 2865154 Freese E, Levin BC, Pearce R, Sreevalsan T, Kaufman JJ, Koski WS, Semo NM, 1979, Correlation between the growth inhibitory effects, partition coefficients and teratogenic effects of lipophilic acids (Teratology 20, 413-440), DACO: 4.5.8,4.8
- 2865159 William F. Grant, 1982, Chromosome aberration assays in *Allium*: A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program (Mutation Research, 99 (1982) 273-291), DACO: 4.5.8,4.8
- 2865160 Kramers PG , Burm AG, 1979, Mutagenicity studies with halothane in *Drosophila melanogaster* (Anesthesiology 50, 510-513 ), DACO: 4.5.8,4.8
- 2865162 Albert Levan, Joe Hin Tijo, 1948, Induction of chromosome fragmentation by phenols (Hereditas 34(4):453-484), DACO: 4.5.8,4.8
- 2865163 Albert Levan, 1947, Studies on the camphor reaction of yeast (Hereditas Volume 33, Issue 4 May 1947 Pages 457-514), DACO: 4.5.8,4.8
- 2865164 J. F . Nunn, J. D. Lovis and K. L. Kimball, 1971, Arrest of mitosis by halothane (Br. J. Anaesth. (1971) 43 (6): 524-530), DACO: 4.8

- 2865166 Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (Institution for Statutory Accident Insurance and and Prevention in the Chemical Industry), 2000, Toxicological Evaluation: Thymol No. 259 CAS No. 89-83-8, DACO: 12.5.4,4.2.1,4.2.2,4.2.4,4.2.6,4.2.9,4.4.2,4.5.3,4.5.6,4.5.7,4.5.8,4.8
- 2865167 US Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, 2006, Biopesticide registration Action Document [BRAD] Thymol 5-methyl-2-isopropyl-1-phenol (PC Code 080402), DACO: 12.5.4,4.2.1,4.2.2,4.2.3,4.2.4,4.2.5,4.2.6,4.4.5,4.5.4,4.5.6,4.5.7,4.5.8,4.8
- 2865168 Rapporteur Member State (RMS) the United Kingdom, 2011, Draft Assessment Report (DAR) - public version - THYMOL, DACO: 12.5.4,4.2.3,4.5.2,4.5.4,4.5.7
- 2865169 European Chemicals Agency (website: <https://echa.europa.eu>), 2016, Thymol Toxicological Summary, DACO: 12.5.4,4.1
- 2865170 European Food Safety Authority, 2012, Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance thymol (EFSA Journal 2012;10(11):2916), DACO: 12.5.4,4.2.1,4.2.2,4.2.3,4.2.4,4.2.5,4.2.6,4.5.2,4.5.7
- 2865171 Committee for Veterinary Medicinal Products, Veterinary Medicines Evaluation Unit, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1996, Thymol Summary Report, DACO: 12.5.4,4.2.1
- 2865172 RTECS - Registry of Toxic Effects of Substances, 2003, Thymol, DACO: 12.5.4,4.2.1,4.2.4,4.2.5
- 2865173 TOXNET database - US National Library of Medicine <https://toxnet.nlm.nih.gov>, 2016, Thymol CASRN: 89-83-8, DACO: 12.5.4,4.2.1,4.2.2,4.2.4,4.2.5,4.2.6,4.2.9,4.3.1,4.3.8,4.5.3,4.5.4,4.5.6,4.5.7,4.5.8,4.8
- 2865176 Genevieve Marchand, 2016, Household products - US and Canada, DACO: 4.1,4.2.1,4.2.2,4.2.3,4.2.4,4.2.5,4.2.6,4.3.1,4.5.2,4.5.4,4.5.5
- 2865177 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1967, Toxicological Evaluation of some flavouring substances and non-nutritive sweetening agents, DACO: 4.1,4.2.1
- 2865178 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1976, Toxicological Evaluation of certain food additives, DACO: 4.2.1
- 2865181 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1974(a), DACO: 4.2.1
- 2865182 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1974(b), DACO: 4.2.1
- 2865183 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1974(c), DACO: 4.2.1
- 2865184 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1980(a), DACO: 4.2.1
- 2865185 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1980(b), DACO: 4.2.1
- 2865186 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1980(c), DACO: 4.2.1
- 2865187 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Wokes 1932, DACO: 4.2.1
- 2865188 Bhatia SP, McGinty D, Letizia CS, Api AM, 2008, Fragrance material review on menthol, DACO: 4.2.1, 4.2.4, 4.2.5, 4.2.6, 4.3.3, 4.3.8, 4.4.5, 4.5.2, 4.5.3, 4.5.4, 4.5.5, 4.5.6, 4.5.7, 4.5.8, 4.8

- 2865189 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 1999, Safety Evaluation of certain food additive, DACO: 12.5.4, 4.2.1, 4.3.1, 4.3.3, 4.3.8, 4.5.3, 4.5.7
- 2865190 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1974(d), DACO: 4.2.2
- 2865191 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 2012, DACO: 4.2.3
- 2865192 Carpenter CP, Smyth HF, 1946, Chemical burns of the rabbit cornea (American journal of ophthalmology 29(11):1363-72), DACO: 4.2.4
- 2865193 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1989(b), DACO: 4.2.4
- 2865194 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1989(c), DACO: 4.2.4
- 2865195 Barratt MD, 1997, QSARS for the eye irritation potential of neutral organic chemicals (Toxicol In Vitro 11(1-2):1-8), DACO: 4.2.4
- 2865196 Valosen JM, Hayes BB, Howell MD, Manetz TS, Woolhiser MR, Meade BJ, 1999, Evaluation of human irritants and weak to moderate sensitizers using a modified LLNA and an irritancy/phenotyping bioassay (Toxicologist), DACO: 4.2.5
- 2865197 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1989(a), DACO: 4.2.5
- 2865198 Baer RL, Serri F, and Weissenbach-Vial CH, 1955, Studies on allergic sensitization to certain topical therapeutic agents, DACO: 4.2.6
- 2865199 Blondeel A, Oleffe J, Achten G, 1978, Contact allergy in 330 dermatological patients, DACO: 4.2.6
- 2865200 Kligman AM, Epstein W, 1975, Updating the maximization test for identifying contact allergens (Contact Dermatitis 1(4):231-9), DACO: 4.2.6
- 2865201 Morton CA, Garioch J, Todd P, Lamey PJ, Forsyth A., 1995, Contact sensitivity to menthol and peppermint in patients with intra-oral symptoms (Contact Dermatitis. 1995 May;32(5):281-4), DACO: 4.2.6
- 2865202 Rudzki E, Kleniewska D, 1970, The epidemiology of contact dermatitis in Poland (Br J Dermatol. 1970 Nov;83(5):543-5) , DACO: 4.2.6
- 2865203 Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, Picardo M, 1987, Contact dermatitis to fragrances (Contact Dermatitis. 1987 Feb;16(2):93-5), DACO: 4.2.6
- 2865204 Sharp DW, 1978, The sensitization potential of some perfume ingredients tested using a modified draize procedure (Toxicology. 1978 Mar;9(3):261-71), DACO: 4.2.6
- 2865205 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1974(e), DACO: 4.2.6
- 2865206 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1978, DACO: 4.2.6
- 2865207 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1991(a), DACO: 4.2.6
- 2865208 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1995, DACO: 4.2.6
- 2865209 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Macht and Phar1939, DACO: 4.2.9

- 2865210 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1979(a), DACO: 4.3.1
- 2865211 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1979(b), DACO: 4.3.1
- 2865212 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1979(c), DACO: 4.3.1,4.4.1,4.4.3,4.4.4
- 2865213 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1979(d), DACO: 4.3.1,4.4.1,4.4.2,4.4.4
- 2865214 National Cancer Institute, 1979, Bioassay of *dl*-Menthol for possible carcinogenicity CAS No. 89-78-1, DACO: 4.3.1,4.4.1,4.4.2,4.4.3,4.4.4
- 2865216 Gaworski CL, Oldham MJ, Wagner KA, Coggins CR, Patskan GJ, 2011, An evaluation of the toxicity of 95 ingredients added individually to experimental cigarettes: approach and methods (Inhal Toxicol. 2011 Jun;23 Suppl 1:1-12. doi: 10.3109/08958378.2010.543187. Epub 2011 Mar 22., DACO: 4.3.6
- 2865218 Rakieten N, Rakieten ML, Boykin M, 1954, Effects of menthol vapor on the intact animal with special reference to the upper respiratory tract (J Am Pharm Assoc 43(7), 390-392), DACO: 4.3.6
- 2865219 Gaworski CL, Dozier MM, Gerhart JM, Rajendran N, Brennecke LH, Aranyi C, Heck JD, 1997, 13-week inhalation toxicity study of menthol cigarette smoke (Food Chem Toxicol 35(7):683-92), DACO: 4.3.6,4.4.2
- 2865220 Imaizumi K, Hanada K, Mawatari K, Sugano M, 1985, Effect of Essential Oils on the Concentration of Serum Lipids and Apolipoproteins in Rats (Agricultural and Biological Chemistry 49(9):2795-6), DACO: 4.3.3,4.3.8
- 2865221 Madsen C, Wurtzen G, Carstensen J, 1986, Short-term toxicity study in rats dosed with menthone (Toxicol Lett. 1986 Jul-Aug;32(1-2):147-52), DACO: 4.3.3,4.3.8
- 2865222 Thorup I, Wurtzen G, Carstensen J, Olsen P, 1983, Short term toxicity study in rats dosed with pulegone and menthol (Toxicol Lett 19(3):207-10), DACO: 4.3.3,4.3.8
- 2865223 Thorup I, Wurtzen G, Carstensen J, Olsen P, 1983, Short term toxicity study in rats dosed with peppermint oil (Toxicol Lett. 1983 Dec;19(3):211-5), DACO: 4.3.3,4.3.8
- 2865224 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1983, DACO: 4.3.3,4.3.8
- 2865225 Haseman JK, Huff JE, Rao GN, Arnold JE, Boorman GA, McConnell EE, 1985, Neoplasms observed in untreated and corn oil gavage control groups of F344/N rats and (C57BL/6N X C3H/HeN)F1 (B6C3F1) mice (J Natl Cancer Inst 75(5):975-84), DACO: 4.4.2
- 2865226 Haseman JK, Tharrington EC, Huff JE, McConnell EE., 1986, Comparison of site-specific and overall tumor incidence analyses for 81 recent National Toxicology Program carcinogenicity studies (Regul Toxicol Pharmacol. 1986 Jun;6(2):155-70), DACO: 4.4.2
- 2865227 Jones MR, Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, 2013, Smoking, Menthol Cigarettes and All-Cause, Cancer and Cardiovascular Mortality: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) and a Meta-Analysis (PLoS One. 2013; 8(10): e77941), DACO: 4.4.2
- 2865228 Kabat GC, Hebert JR, 1991, Use of mentholated cigarettes and lung cancer risk (Cancer Res. 1991 Dec 15;51(24):6510-3), DACO: 4.4.2

- 2865229 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1979(e), DACO: 4.4.2,4.4.4
- 2865230 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1979(f), DACO: 4.4.2,4.4.4
- 2865231 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1979(g), DACO: 4.5.1
- 2865232 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1979(h), DACO: 4.5.1
- 2865233 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1973(b), DACO: 4.5.2
- 2865234 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1973(c), DACO: 4.5.2
- 2865235 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1973(d), DACO: 4.5.2
- 2865236 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1973(a), DACO: 4.5.2
- 2865238 Andersen PH, Jensen NJ, 1984, Mutagenic investigation of peppermint oil in the Salmonella/mammalian-microsome test (Mutat Res 138(1):17-20), DACO: 4.5.4
- 2865240 Gomes-Carneiro MR, Felzenszwalb I, Paumgartten FJ, 1998, Mutagenicity testing (+/-)-camphor, 1,8-cineole, citral, citronellal, (-)-menthol and terpineol with the Salmonella/microsome assay (Mutat Res 416(1-2):129-36), DACO: 4.5.4
- 2865242 Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A, 1984, Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan (Food Chem Toxicol 22(8):623-36), DACO: 4.5.4,4.5.6,4.8
- 2865244 Miller JE, Vlasakova K, Glaab WE, Skopek TR, 2005, A low volume, high-throughput forward mutation assay in *Salmonella typhimurium* based on fluorouracil resistance (Mutat Res 578(1-2):210-24) , DACO: 4.5.4
- 2865245 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1988, DACO: 4.5.4
- 2865246 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1992, DACO: 4.5.4
- 2865248 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1975(c), DACO: 4.5.4,4.5.6,4.8
- 2865249 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1991(c), DACO: 4.5.5
- 2865250 Myhr BC, Caspary WJ, 1991, Chemical mutagenesis at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells: results for 31 coded compounds in the National Toxicology Program (Environ Mol Mutagen 18(1):51-83), DACO: 4.5.5,4.8
- 2865251 Shelby MD, Erexson GL, Hook GJ, Tice RR, 1993, Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals (Environ Mol Mutagen 21(2):160-79), DACO: 4.5.7
- 2865252 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1975(b), DACO: 4.5.7
- 2865253 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1993 , DACO: 4.5.7

- 2865257 Ivett JL, Brown BM, Rodgers C, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E, 1989, Chromosomal aberrations and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro. IV. Results with 15 chemicals (Environ Mol Mutagen. 1989;14(3):165-87), DACO: 4.5.6,4.8
- 2865258 Murthy PB, Ahmed MM, Regu K, 1991, Lack of genotoxicity of menthol in chromosome aberration and sister chromatid exchange assays using human lymphocytes in vitro (Toxicol In Vitro 5(4):337-40), DACO: 4.5.6,4.8
- 2865259 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1975(a), DACO: 4.5.6,4.8
- 2865260 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1991(b), DACO: 4.5.6,4.8
- 2865261 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1998(a), DACO: 4.5.6,4.8
- 2865262 Foureman P., Mason JM, Valencia R, Zimmering S, 1994, Chemical Mutagenesis Testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 Coded Compounds Tested for the National Toxicology Program (Environmental and Molecular Mutagenesis 2351-63), DACO: 4.5.8,4.8
- 2865263 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1975(d), DACO: 4.5.8,4.8
- 2865264 European Chemicals Agency, 2016, ECHA summary - Unnamed 1998(b), DACO: 4.5.6,4.8
- 2865265 Hartmann A, Speit G, 1997, The contribution of cytotoxicity to DNA-effects in the single cell gel test (comet assay) (Toxicol Lett. 1997 Feb 7;90(2-3):183-8), DACO: 4.5.8,4.8
- 2865266 Hilliard CA, Armstrong MJ, Bradt CI, Hill RB, Greenwood SK, Galloway SM, 1998, Chromosome aberrations in vitro related to cytotoxicity of non-mutagenic chemicals and metabolic poisons (Environ Mol Mutagen 31(4):316-26), DACO: 4.5.8,4.8
- 2865267 Matsuoka A, Hayashi M, Sofuni T, 1998, In vitro clastogenicity of 19 organic chemicals found in contaminated water and 7 structurally related chemicals (Environ Mutagen Res 1998 Oct 31;20(3):159-65., DACO: 4.5.8,4.8
- 2865269 Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Elia MC, Barnum JE, Harmon LS, Nichols WW, DeLuca JG, 1996, Revalidation of the in vitro alkaline elution/rat hepatocyte assay for DNA damage: improved criteria for assessment of cytotoxicity and genotoxicity and results for 81 compounds (Mutat Res. 1996 Jun 12;368(2):59-101), DACO: 4.5.8,4.8
- 2865270 European Chemicals Agency (website: <https://echa.europa.eu>), 2016, *l*-Menthol - Toxicological Summary, DACO: 12.5.4,4.1
- 2865271 Committee for Veterinary Medicinal Products, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1995, Menthol Summary Report, DACO: 12.5.4, 4.2.9
- 2865272 Opdyke DLJ, 1976, Fragrance raw materials monographs: Menthol Racemic (Food and Cosmetics Toxicology, 14(5), 473-474), DACO: 12.5.4, 4.2.1, 4.2.2, 4.2.5, 4.2.6, 4.2.9, 4.3.8
- 2865273 Opdyke DLJ, 1976, Fragrance raw materials monographs: *l*-menthol (Food and Cosmetics Toxicology, 14(5), 471-472), DACO: 12.5.4,4.2.2,4.2.5,4.2.6

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2865275 | TOXNET database - US National Library of Medicine <a href="https://toxnet.nlm.nih.gov">https://toxnet.nlm.nih.gov</a> , 2016, l-Menthol CASRN: 2216-51-5, DACO: 12.5.4, 4.2.1, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5, 4.2.6, 4.2.9                                                                         |
| 2865276 | TOXNET database - US National Library of Medicine <a href="https://toxnet.nlm.nih.gov">https://toxnet.nlm.nih.gov</a> , 2016, Menthol CASRN: 1490-04-6, DACO: 4.2.1, 4.2.2, 4.2.4, 4.2.5, 4.2.6, 4.2.9, 4.3.1, 4.3.3, 4.3.6, 4.3.8, 4.4.2, 4.4.3, 4.5.2, 4.5.3, 4.5.4, 4.5.5, 4.5.7, 4.8 |
| 2865274 | OECD SIDS, 2003, Menthols CASN: 2216-51-5, 15356-60-2, 89-78-1, 1490-04-6 / SIDS Initial Assessment Report For SIAM 16, DACO: 12.5.4, 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5, 4.2.6, 4.3.1, 4.3.3, 4.3.6, 4.3.8, 4.4.1, 4.4.2, 4.4.3, 4.4.4, 4.5.2, 4.5.3, 4.5.4, 4.5.5, 4.5.7, 4.8           |
| 2865175 | 2016, DACO walkthrough for tox and rationale for tox data waiver - levomenthol technical, DACO: 4.1,4.2.1,4.2.2,4.2.3,4.2.4,4.2.5,4.2.6,4.2.9,4.3.1,4.3.6,4.3.8, 4.4.1,4.4.2,4.4.3,4.4.4,4.4.5,4.5.1,4.5.2,4.5.3,4.5.4,4.5.5,4.5.6,4.5.7,4.5.8,4.8                                       |
| 2891134 | 2018, Use description scenario, DACO: 5.2                                                                                                                                                                                                                                                |

| <b>3.0</b>                          | <b>Valeur</b>                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Numéro de document de l'ARLA</b> | <b>Référence</b>                                                                                                                                                                                                             |
| 2864905                             | 2018, Api Life VAR DACO overview EP and TGAI, DACO: 10.1, 2.0, 3.0, 4.1                                                                                                                                                      |
| 2864906                             | 2014, Clinical Documentation of Apilife VAR, DACO: 10.1, 10.2, 10.2.1, 10.2.2, 10.2.3, 10.3                                                                                                                                  |
| 2864907                             | 2018, List of other products registered in Canada for Varroa mite, DACO: 10.5.1                                                                                                                                              |
| 2864909                             | 2014, Varroa mite - Biology and Diagnosis, DACO: 10.2.2                                                                                                                                                                      |
| 2864913                             | 2010, Comparative Effectiveness of Some Acaricides used to Control <i>Varroa destructor</i> (Mesostigmata: Varroidae) in Algeria, DACO: 10.2.3                                                                               |
| 2864914                             | 2003, Comparison Between Two Thymol Formulations in the Control of <i>Varroa destructor</i> : Effectiveness, Persistence, and Residues, DACO: 10.2.3                                                                         |
| 2864915                             | 2013, Efficacy of Apilife Var and Thymovar against <i>Varroa destructor</i> as an autumn treatment in a cool climate, DACO: 10.2.3                                                                                           |
| 2864916                             | 2001, Efficacy of a Bottom Screen Device, Apistan, and Apilife VAR, in Controlling <i>Varroa destructor</i> , DACO: 10.2.3                                                                                                   |
| 2864917                             | 2001, Comparison of Two Thymol-Based Acaricides, Apilife VAR and Apiguard, for the Control of Varroa Mites, DACO: 10.2.3                                                                                                     |
| 2864918                             | 1999, Use of different formulated with thymol for summer treatment antivarroa in a mediterranean enviroment (sic), DACO: 10.2.3                                                                                              |
| 2864919                             | 2004, Evaluation of Selected Biopesticides for the Late Fall Control of Varroa Mites in a Northern Temperate Climate, DACO: 10.2.3                                                                                           |
| 2864920                             | 2008, Comparison of the acaricides BAYVAROL (i.a. flumetrine) and Apilife Var (i.a. menthol, thymol, alcanphor y eucalyptol) for the spring control of <i>Varroa destructor</i> Anderson and Trueman (Spanish), DACO: 10.2.3 |
| 2864921                             | 2001, Evaluation of honey bee miticides, including temporal and thermal effects on formic acid gel vapours, in the central south-eastern USA, DACO: 10.2.3                                                                   |
| 2864922                             | 2016, Two commercial formulations of natural compounds for <i>Varroa destructor</i> (Acari: Varroidae) control on Africanized bees under tropical climatic conditions, DACO: 10.2.3                                          |
| 2864923                             | 2018, Excel summary spreadsheet, DACO: 10.2.3.1                                                                                                                                                                              |