

KOMMISSIONENS DIREKTIV 94/79/EF

af 21. december 1994

om ændring af Rådets direktiv 91/414/EØF om markedsføring af plantebeskyttelsesmidler

KOMMISSIONEN FOR DE EUROPÆISKE
FÆLLESSKABER HAR —

under henvisning til traktaten om oprettelse af Det Europæiske Fællesskab,

under henvisning til Rådets direktiv 91/414/EØF af 15. juli 1991 om markedsføring af plantebeskyttelsesmidler ⁽¹⁾, senest ændret ved direktiv 94/43/EF ⁽²⁾, særlig artikel 18, stk. 2, og

ud fra følgende betragtninger:

Bilag II og III til direktiv 91/414/EØF indeholder kravene til det dossier, ansøgere skal indsende med henblik på henholdsvis optagelse af et aktivt stof i bilag I og godkendelse af et plantebeskyttelsesmiddel;

i bilag II og III må ansøgerne så præcist som muligt kunne se, hvilke oplysninger der kræves, og der bør derfor gives en nærmere beskrivelse af, under hvilke omstændigheder og vilkår og efter hvilke tekniske protokoller visse test skal udføres; sådanne præciseringer bør gives, så snart de foreligger, så ansøgerne har mulighed for at benytte dem ved udarbejdelsen af deres dossier;

der kan nu gives flere præciseringer med hensyn til datakravene i forbindelse med toksicitetstest og metabolismetest af det aktive stof, jf. afsnit 5 i del A i bilag II;

det er også muligt at give flere præciseringer med hensyn til datakravene i forbindelse med toksicitetstest af plantebeskyttelsesmidlet, jf. afsnit 7 i del A i bilag III;

de i dette direktiv fastsatte foranstaltninger er i overensstemmelse med udtalelse fra Den Stående Komité for Plantesundhed —

UDSTEDT FØLGENDE DIREKTIV:

Artikel 1

I direktiv 91/414/EØF foretages følgende ændringer:

- 1) I del A i bilag II affattes afsnittet »5. Toksikologiske undersøgelser og metabolismeundersøgelser af det aktive stof« som angivet i bilag I til nærværende direktiv.
- 2) I del A i bilag III affattes afsnittet »7. Toksikologiske undersøgelser« som angivet i bilag II til nærværende direktiv.

- 3) Punkt 1.2 i indledningen til bilag II og III affattes således:

»1.2. skal i relevante tilfælde fremskaffes ved at følge de retningslinjer i den senest vedtagne version, som der er henvist til eller beskrevet i dette bilag; når der er tale om test indledt inden ikrafttrædelsen af bilagets ændring, skal oplysningerne fremskaffes ved at følgende passende internationalt eller nationalt validerede retningslinjer eller, såfremt sådanne ikke foreligger, retningslinjer godkendt af den kompetente myndighed«.

4. I punkt 1.3 i indledningen til bilag II og III tilføjes følgende i slutningen:

»Navnlig i tilfælde, hvor der i dette bilag henvises til en EØF-metode, som består i overførsel af en metode, der er udviklet af en international organisation (f.eks. OECD), kan medlemsstaterne godkende, at de krævede oplysninger fremskaffes efter den seneste version af pågældende metode, hvis EØF-metoden ved testindledningen endnu ikke var ajourført«.

Artikel 2

Medlemsstaterne sætter de nødvendige love og administrative bestemmelser i kraft for at efterkomme dette direktiv senest den 31. januar 1996. De underretter straks Kommissionen herom.

Når medlemsstaterne vedtager disse bestemmelser, henvises der deri til dette direktiv, eller de ledsages ved offentliggørelsen af en sådan henvisning. De nærmere regler for denne henvisning fastsættes af medlemsstaterne.

Artikel 3

Dette direktiv træder i kraft den 1. februar 1995.

Artikel 4

Dette direktiv er rettet til medlemsstaterne.

Udfærdiget i Bruxelles, den 21. december 1994.

På Kommissionens vegne

René STEICHEN

Medlem af Kommissionen

⁽¹⁾ EFT nr. L 230 af 19. 8. 1991, s. 1.

⁽²⁾ EFT nr. L 227 af 1. 9. 1994, s. 31.

BILAG I

»5. TOKSICITETSTEST OG METABOLISMETEST

Indledning

- i) De meddelte oplysninger skal sammen med dem, der er givet for et eller flere midler, som indeholder det aktive stof, være tilstrækkelige til, at der kan foretages en vurdering af risici for mennesker ved håndtering og brug af plantebeskyttelsesmidler, som indeholder det aktive stof, og risiko for mennesker på grund af rester, der forbliver i føde og vand. Oplysningerne skal endvidere være tilstrækkelige til at
 - gøre det muligt at træffe beslutning om, hvorvidt det aktive stof kan optages i bilag I
 - specificere de relevante betingelser og begrænsninger i forbindelse med optagelse i bilag I
 - anbringe det aktive stof i en fareklasse
 - etablere en relevant acceptabel daglig indtagelse (ADI) for mennesker
 - etablere AOEL('s): acceptable operator exposure level(s) (acceptabel eksponering af sprøjtepersonale)
 - bestemme faresymbolerne, farebetegnelserne og risiko- og sikkerhedssætningerne med henblik på beskyttelse af mennesker, dyr og miljøet, som skal findes på emballagen (beholderne)
 - identificere relevante førstehjælpsregler såvel som passende diagnostiske og terapeutiske forholdsregler, der skal følges i tilfælde af forgiftning hos mennesker
 - gøre det muligt at vurdere arten og omfanget af risici for mennesker, dyr (arter, som mennesker normalt fodrer, holder eller fortærer) og risici for andre hvirveldyrarter, der ikke er målarter.
- ii) Der er behov for at efterforske og rapportere alle potentielt uheldige virkninger, der påvises under toksikologiske rutinetest (herunder virkninger på organer og specielle systemer såsom immunotoksicitet og neurotoksicitet), samt at foretage og rapportere sådanne supplerende tester, som kan være nødvendige for at efterforske den mekanisme, der sandsynligvis er involveret, at etablere NOEL's (no observed adverse effect levels) og at bedømme betydningen af disse virkninger. Alle foreliggende biologiske data og oplysninger, som er relevante for vurderingen af det testede stofs toksicitetsprofil, skal rapporteres.
- iii) I forbindelse med den indflydelse, som urenheder kan have på toksikologiske egenskaber, er det væsentligt, at der for hver meddelt test gives en detaljeret beskrivelse (specifikation) af det benyttede materiale, jf. afsnit I, punkt 11. Testene bør udføres med et aktivt stof, som har de specifikationer, der skal benyttes ved fabriksfremstillingen af de midler, som skal godkendes, undtagen når der kræves eller tillades radioaktivt mærket materiale.
- iv) Når der foretages test med brug af et aktivt stof fremstillet på laboratoriet eller i et pilotanlægsproduktionssystem, skal testene gentages med brug af det aktive stof som fremstillet på fabrik, medmindre det kan begrundes, at det benyttede testmateriale i det væsentlige er det samme med henblik på toksikologisk afprøvning og vurdering. Hvis der hersker usikkerhed, skal der indgives relevante »bridging studies«, som kan danne grundlag for en beslutning om det eventuelle behov for gentagelse af testene.
- v) Ved test, hvor doseringen strækker sig over en periode, foretages doseringen helst med en og samme batch af det aktive stof, hvis dets stabilitet tillader det.
- vi) Der skal for alle test rapporteres den faktisk opnåede dosis i mg/kg legemsvægt såvel som i andre bekvemme enheder. Hvis doseringen sker via foderet, skal testforbindelsen fordeles jævnt i foderet.
- vii) Hvis restkoncentrationen (som forbrugere eller arbejdere, jf. punkt 7.2.3 i bilag III, vil blive eksponeret for) som resultat af metabolisme eller andre processer i eller på behandlede planter eller som resultat af forarbejdning af behandlede produkter indeholder et stof, der ikke er selve det aktive stof og ikke er identificeret som en metabolit hos pattedyr, vil det være nødvendigt at udføre toksicitetstest på disse bestanddele af restkoncentrationen, medmindre det kan påvises, at forbruger- eller arbejdereksponering for disse stoffer ikke udgør en relevant sundhedsrisiko. Toksikokinetiske test og metabolismetest vedrørende metabolitter og nedbrydningsprodukter bør kun foretages, hvis metabolittens toksicitet ikke kan vurderes ud fra de foreliggende resultater vedrørende det aktive stof.

- viii) Det afhænger af de vigtigste eksponeringsveje, hvorledes teststoffet skal administreres. I tilfælde, hvor eksponeringen væsentligst sker i gasfasen, kan det være mere hensigtsmæssigt at foretage inhalationstest end orale test.

5.1. Test af absorption, distribution, udskillelse og metabolisme hos pattedyr

Eventuelt kan ganske få data som beskrevet nedenfor og begrænset til en enkelt testart (normalt rotten) være alt, hvad der kræves på dette felt. Sådanne data kan være nyttige for senere toksicitetstests design og fortolkning. Det må imidlertid erindres, at oplysninger om forskelle arterne imellem kan være af afgørende betydning ved ekstrapolering af data fra dyr til mennesker, og oplysninger om optagelse gennem huden, absorption, distribution, udskillelse og metabolisme kan være nyttige til vurdering af sprøjteferrisiko. Det er ikke muligt at angive detaljerede databehov på alle felter, da de eksakte krav vil afhænge af de resultater, der er opnået for hvert enkelt teststof.

Testens formål

Testene skal give tilstrækkelige data til at muliggøre:

- en vurdering af hastigheden og omfanget af absorption
- en vurdering af fordelingen i vævet samt hastigheden og omfanget af udskillelse af teststoffet og de relevante metabolitter
- identificering af metabolitterne og den metaboliske reaktionsvej.

Desuden bør man undersøge virkningen af dosisniveauet på disse parametre, og om resultaterne efter enkelt doser er anderledes end efter gentagne doser.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Der skal foretages og rapporteres en toksikokinetisk test med enkeltdosis i rotter (oral indgift) med mindst to dosisniveauer såvel som en toksikokinetisk test med gentagen dosis i rotter (oral indgift) med et enkelt dosisniveau. Det kan i nogle tilfælde være nødvendigt at foretage supplerende test i en anden dyreart (for eksempel ged eller kylling).

Testretningslinjer

Kommissionens direktiv 87/302/EØF af 18. november 1987 om niende tilpasning til den tekniske udvikling af Rådets direktiv 67/548/EØF om tilnærmelse af lovgivning om klassificering, emballering og etikettering af farlige stoffer ⁽¹⁾, afsnit B, Toksikokinetik

5.2. Akut toksicitet

De test, data og oplysninger, der skal meddeles og vurderes, skal være tilstrækkelige til, at man kan identificere virkningerne efter en enkelt eksponering for det aktive stof og navnlig at konstatere eller indicere:

- det aktive stofs toksicitet
- virkningernes tidsforløb og egenskaber med fuldstændige detaljer om adfærdsændringer og eventuelle makropatologiske obduktionsfund
- om muligt, den toksiske virkningsmekanisme
- den relative fare i forbindelse med de forskellige eksponeringsveje.

Mens vægten må ligge på at skønne de involverede toksicitetsintervaller, skal de fremkomme oplysninger også gøre det muligt at klassificere det aktive stof i overensstemmelse med direktiv 67/548/EØF. De oplysninger, der fremkommer ved test af akut toksicitet, er af ganske særlig værdi for vurdering af de farer, der sandsynligvis kan opstå i tilfælde af uheld.

5.2.1. Oral indgift

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Det aktive stofs akutte orale toksicitet skal altid rapporteres.

Testretningslinjer

Testen skal udføres efter metode B.1 eller B.1 a i bilaget til Kommissionens direktiv 92/69/EØF af 31. juli 1992 om syttende tilpasning til den tekniske udvikling af Rådets direktiv 67/548/EØF om tilnærmelse af lovgivning om klassificering, emballering og etikettering af farlige stoffer ⁽²⁾.

⁽¹⁾ EFT nr. L 133 af 30. 5. 1988, s. 1.

⁽²⁾ EFT nr. L 383A af 29. 12. 1992, s. 1.

5.2.2. *Indgift gennem huden*

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Det aktive stofs akutte perkutane toksicitet skal altid rapporteres.

Testretningslinjer

Både lokale og systemiske virkning skal undersøges. Testen skal udføres efter metode B.3 i direktiv 92/69/EØF.

5.2.3. *Inhalation*

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Det aktive stofs toksicitet ved inhalation skal rapporteres, hvis det aktive stof:

- er en gas eller flydende gas
- skal bruges som rygemiddel
- skal indgå i et middel, der danner røg, aerosol eller damp
- skal bruges i en tågesprøjte
- har et damptryk $>1 \times 10^{-2}$ Pa og skal indgå i midler, der anvendes i lukkede rum som lagre eller væksthuse
- skal indgå i midler i pulverform med en signifikant andel af partikler med en diameter på $<50 \mu\text{m}$ ($>1\%$ på vægtbasis) eller
- skal indgå i midler, der anvendes på en måde, som giver en signifikant andel af partikler eller dråber med en diameter på $>50 \mu\text{m}$ ($>1\%$ på vægtbasis).

Testretningslinjer

Testen skal udføres efter metode B.2 i direktiv 92/69/EØF.

5.2.4. *Hudirritation*

Testens formål

Testen vil vise det aktive stofs evne til at fremkalde hudirritation, herunder den potentielle reversibilitet af de observerede virkninger.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Det aktive stofs hudirritationsevne skal bestemmes, undtagen når det som angivet i testretningslinjerne er sandsynligt, at der kan fremkaldes alvorlige virkninger på huden, eller at virkningerne kan udelukkes.

Testretningslinjer

Testen for akut hudirritation skal udføres efter metode B.4 i direktiv 92/69/EØF.

5.2.5. *Øjenirritation*

Testens formål

Testen vil vise det aktive stofs evne til at fremkalde øjenirritation, herunder den potentielle reversibilitet af de observerede virkninger.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Der skal foretages øjenirritationstest, undtagen hvis det som angivet i testretningslinjerne er sandsynligt, at der kan fremkomme alvorlige virkninger på øjnene.

Testretningslinjer

Akut øjenirritation skal bestemmes efter metode B.5 i direktiv 92/69/EØF.

5.2.6. *Hudsensibilisering*

Testens formål

Testen vil give tilstrækkelige oplysninger til at vurdere det aktive stofs evne til at fremkalde overfølsomhedsreaktioner på huden.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Testen skal altid foretages, medmindre stoffet vides at være sensibiliserende.

Testretningslinjer

Testen skal udføres efter metode B.6 i direktiv 92/69/EØF.

5.3. Korttidstoksicitet

Testdesign for korttidstoksicitetstest skal være således, at de giver oplysninger om den mængde aktivt stof, der kan tolereres uden toksiske virkninger under de givne testbetingelser. Sådanne test giver nyttige data om risici for dem, som håndterer og bruger midler, der indeholder det aktive stof. Korttidstest giver navnlig et vigtigt indblik i det aktive stofs eventuelle kumulative virkninger og risikoen for arbejdere, som kan være intensivt eksponeret. Desuden giver korttidstest oplysninger, som er nyttige for design af kroniske toksicitetstest.

Testene og de data og oplysninger, der skal frembringes og vurderes, skal være tilstrækkelige til, at man kan identificere virkningerne efter gentagen eksponering for det aktive stof, og navnlig til senere at konstatere eller indicere:

- forholdet mellem dosis og uheldige virkninger
- det aktive stofs toksicitet, herunder om muligt NOAEL
- i relevante tilfælde målorganer
- forgiftningens tidsforløb og egenskaber med fuldstændige detaljer om adfærdsændringer og eventuelle patologiske obduktionsfund
- fremkomne specifikke toksiske virkninger og patologiske forandringer
- i relevante tilfælde persistensen og reversibiliteten af visse observerede toksiske virkninger efter doseringsophør
- når muligt, den toksiske virkningsmekanisme og
- den relative fare i forbindelse med de forskellige eksponeringsveje.

5.3.1. Oral 28-dages test

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Selvom der ikke er pligt til at foretage 28-dages korttidstest, kan de være nyttige som »range finding tests«. Hvis de bliver foretaget, skal de rapporteres, da resultaterne kunne være af særlig værdi for identifikation af adaptive responser, som kan være maskeret i kroniske toksicitetstest.

Testretningslinjer

Testen skal udføres efter metode B.7 i direktiv 92/69/EØF

5.3.2. Oral 90-dages test

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Det aktive stofs orale korttidstoksicitet (90 dage) i såvel rotte som hund skal altid rapporteres. Hvis der foreligger tegn på, at hunden er signifikant mere følsom, og hvis sådanne data sandsynligvis kan være af værdi for ekstrapolering af de opnåede resultater til mennesker, skal der foretages og rapporteres en tolv-måneders toksicitetstest i hunde.

Testretningslinjer

Direktiv 87/302/EØF, afsnit B, subkronisk toksicitet, oral indgift.

5.3.3. Andre administrationsveje

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Supplerende perkutane test kan være nyttige til bedømmelse af eksponering af sprøjtepersonale.

For flygtige stoffers vedkommende (damptryk $>10^{-2}$ Pa) kræves der ekspertbedømmelse for at beslutte, om korttidstestene skal foretages ved oral eksponering eller ved inhalation.

Testretningslinjer

- 28 dage dermal: direktiv 92/69/EØF, metode B.9
- 90 dage dermal: direktiv 87/302/EØF, afsnit B, subkronisk toksicitet, optagelse gennem huden

- 28 dage inhalation: direktiv 92/69/EØF, metode B.8
- 90 dage inhalation: direktiv 87/302/EØF, afsnit B, subkronisk toksicitet, inhalation

5.4. Genotoksicitetstest

Testens formål

Disse test er af værdi for

- forudsigelse af genotoksisk potentiale
- tidlig identificering af genotoksiske kræftfremkaldende stoffer
- klarlægning af virkningsmekanismen hos visse kræftfremkaldende stoffer

For at undgå reaktioner, der er artefakter for testsystemet, må der ikke anvendes alt for toksiske doser i mutagenicitetstest hverken *in vitro* eller *in vivo*. Denne fremgangsmåde bør betragtes som en generel retningslinje. Det er vigtigt, at der vedtages en fleksibel fremgangsmåde, hvor valget af yderligere test afhænger af fortolkningen af resultaterne på hvert trin.

5.4.1. *In vitro*-test

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Der skal altid foretages mutagenicitetstest *in vitro* (bakterieforsøg for genmutation, clastogenicitetstest i pattedyrsceller og genmutationstest i pattedyrsceller).

Testretningslinjer

Som eksempler på acceptable test kan nævnes:

Direktiv 92/69/EØF, metode B.14 — *Salmonella typhimurium* tilbagemutationstest

Direktiv 92/69/EØF, metode B.10 — *In vitro* cytogenetisk test på pattedyrsceller

Direktiv 87/302/EØF, afsnit B — Genmutationstest — pattedyrsceller *in vitro*

5.4.2. *In vivo*-test i somatiske celler

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Hvis samtlige resultater af test *in vitro* er negative, skal der foretages yderligere test under hensyntagen til anden tilgængelig relevant information (inklusive toksikokinetiske — toksikodynamiske — og fysisk-kemiske data og data om analoge stoffer). Testen kan være en *in vivo*-test eller en *in vitro*-test med benyttelse af et anderledes metaboliseringssystem end det/dem, der tidligere er benyttet.

Hvis den cytogenetiske test *in vitro* er positiv, skal der foretages en test *in vivo* med brug af somatiske celler (metafaseanalyse i gnaveknoglemarv eller mikrokernetest i gnavere).

Hvis den ene af genmutationstestene *in vitro* er positiv, skal der foretages en test *in vivo* for at undersøge unscheduled DNA-syntese eller en musespottest.

Testretningslinjer

Som eksempler på acceptable test kan nævntes:

- Direktiv 92/69/EØF, metode B.12 — Mikronucleustest
- Direktiv 87/302/EØF, afsnit B — Spottest — mus
- Direktiv 92/69/EØF, metode B.11 — *In vivo* cytogenetisk test på knoglemarv fra pattedyr — kromosomanalyse

5.4.3. *In vivo*-test i kimceller

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Hvis resultaterne af en test *in vivo* i somatiske celler er positive, kan test *in vivo* for kimcellevirkninger være berettigede. Nødvendigheden af at foretage sådanne test må overvejes i det enkelte tilfælde ud fra oplysninger om toksikokinetik, brug og forventet eksponering. Passende test ville indebære, at man undersøger interaktionen med DNA (for eksempel dominant letal test), betragter potentialet for nedarvede virkninger og om muligt foretager en kvantitativ vurdering af arvelige virkninger. Det anerkendes, at benyttelsen af kvantitative test på grund af, at de er så komplekse, vil kræve stærk begrundelse.

5.5. Langtidstoksicitet og carcinogenicitet

Testens formål

De langtidstest, der foretages og rapporteres, skal sammen med øvrige relevante data og oplysninger om det aktive stof være tilstrækkelige til, at man kan identificere virkningerne efter gentagen eksponering for det aktive stof, og navnlig tilstrækkelige til at

- identificere uheldige virkninger efter eksponering for det aktive stof
- identificere målorganer, når dette er relevant
- fastslå forholdet mellem dosis og respons
- identificere forandringer i observerede toksiske tegn og manifestationer
- fastslå NOAEL.

Carcinogenicitetstestene skal ligeledes sammen med øvrige relevante data og oplysninger om det aktive stof være tilstrækkelige til, at man kan vurdere risici for mennesker efter gentagen eksponering for det aktive stof, og de skal navnlig være tilstrækkelige til at

- identificere kræftfremkaldende virkninger som følge af eksponering for det aktive stof
- fastslå arts- og organspecificitet af inducerede tumorer
- fastslå forholdet mellem dosis og respons
- for ikke-genotoksiske kræftfremkaldende stoffers vedkommende identificere den største dosis, der ikke giver uheldig virkning (tærskeldosis).

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Langtidstoksiciteten og carcinogeniciteten af alle aktive stoffer skal bestemmes. Hvis det i helt særlige tilfælde fremføres, at sådanne prøver er overflødige, skal en sådan påstand være fuldt underbygget, nemlig at toksikokinetiske data viser, at det aktive stof ikke absorberes fra tarmen, gennem huden eller via lungesystemet.

Testbetingelser

En oral langtidstoksicitetstest og carcinogenicitetstest (to år) af det aktive stof skal foretages med rotten som testart; testene kan kombineres.

Der skal foretages en carcinogenicitetstest af det aktive stof med musen som testart.

Hvis der foreslås en ikke-genotoksisk mekanisme for carcinogenicitet, skal der forelægges en velargumenteret sag med relevante forsøgsdata, herunder sådanne som er nødvendige for at belyse den eventuelt involverede mekanisme.

Mens standardreferencepunkterne for behandlingsreaktioner er sideløbende kontrolldata, kan historiske kontrolldata være til hjælp ved fortolkningen af visse carcinogenicitetstest. Når der meddeles historiske kontrolldata, bør de være fra samme art og stamme, der er holdt under samme betingelser, og de skal komme fra samtidige test. Oplysningerne om historiske kontrolldata skal omfatte:

- identifikation af art og stamme, leverandørens navn og specifik koloniidentifikation, hvis leverandøren har mere end en geografisk lokalisering
- laboratoriets navn og de datoer, hvor testen blev udført
- herunder fodertype eller -mærke og om muligt den indtagne mængde
- kontroldyrenes omtrentlige alder (i døgn) ved testens påbegyndelse og på aflivnings- eller død tidspunktet
- beskrivelse af mortalitetsmønstret som observeret i kontrolgruppen i løbet af eller ved afslutningen af testen samt andre relevante observationer (for eksempel sygdomme, infektioner)
- laboratoriets navn og navn på de videnskabsmænd, der udfører testen og er ansvarlige for at indsamle og fortolke de patologiske data fra testen
- en redegørelse for arten af tumorer, der kan have været kombineret for at give incidensdataene.

De testede doser, herunder den største dosis, der testes, skal udvælges på grundlag af resultaterne af korttidstest og på grundlag af dataene om metabolisme og toksikokinetisk, hvis sådanne data foreligger på tidspunktet for planlægning af de pågældende test. Det højeste dosisniveau i carcinogenicitetstesten bør vise tegn på minimumstoksicitet som for eksempel en mindre svækkelse af kropstilvæksten (under 10%) uden at forårsage vævsnekrose eller metabolisk mætning og uden at

ændre livslængden væsentligt på grund af andre virkninger end tumorer. Hvis langtidstoksicitetstesten foretages separat, bør det højeste dosisniveau vise definitive tegn på toksicitet uden at forårsage overdreven letalitet. Større doser, der forårsager overdreven toksicitet, betragtes ikke som relevante for de vurderinger, der skal foretages.

Ved indsamling af data og kompilering af rapporter må forekomsten af godartede og ondartede tumorer ikke kombineres, medmindre der foreligger klart bevis for, at godartede tumorer med tiden bliver ondartede. Forskelligartede tumorer uden forbindelse, hvad enten de er godartede eller ondartede, som forekommer i samme organ, må heller ikke kombineres med henblik på rapportering. For at undgå forvirring bør der benyttes terminologi som den, der er udviklet af American Society of Toxicologic Pathologists ⁽¹⁾ eller Hannover Tumour Registry (RENI), i nomenklaturen for og rapporteringen af tumorer. Det skal oplyses, hvilket system der er benyttet.

Det er væsentligt, at biologisk materiale udvalgt til histopatologisk undersøgelse omfatter materiale, der er udvalgt for at give yderligere oplysninger om læsioner, der er konstateret under den makropatologiske test. Hvis det er nødvendigt (og muligt) for at belyse virkningsmekanismen, skal der foretages og rapporteres specielle histologiske (farvnings-)metoder, histokemiske metoder og elektromikroskopiske undersøgelser.

Testretningslinjer

Testene skal udføres efter direktiv 87/302/EØF, afsnit B, kronisk toksicitetstest, carcinogenicitetstest eller kombineret kronisk toksicitets-/carcinogenicitetstest.

5.6. Reproduktionstoksicitet

De uheldige reproduktionsvirkninger falder i to hovedtyper:

- forringelse af hanfertilitet eller hunfertilitet og
- indvirkning på afkommets normale udvikling (udviklingstoksicitet).

Eventuelle virkninger på alle aspekter af reproduktionsfysiologien hos både handyr og hundyr såvel som eventuelle virkninger på udviklingen før og efter fødslen skal undersøges og rapporteres. Hvis det i helt særlige tilfælde fremføres, at en sådan test er overflødig, skal påstanden være fuldt underbygget.

Mens standardreferencepunkterne for behandlingsreaktioner er sideløbende kontrolldata, kan historiske kontrolldata være til hjælp ved fortolkningen af visse reproduktionstest. Når der meddeles historiske kontrolldata, bør de være fra samme art og stamme, som er holdt under samme betingelser, og de skal komme fra samtidige test. Oplysningerne om historiske kontrolldata skal omfatte:

- identifikation af art og stamme, leverandørens navn og specifik koloniidentifikation, hvis leverandøren her mere end en geografisk lokalisering
- laboratoriets navn og de datoer, hvor testen blev udført
- beskrivelse af de generelle betingelser, som dyrene blev holdt på, herunder fodertype eller -mærke og om muligt den indtagne mængde
- kontroldyrenes omtrentlige alder (i døgn) ved testens påbegyndelse og på aflivnings- eller død tidspunktet
- beskrivelse af mortalitetsmønstret som observeret i kontrolgruppen i løbet af eller ved afslutningen af testen samt andre relevante observationer (for eksempel sygdomme, infektioner)
- laboratoriets navn og navnet på den videnskabsmand, der udfører testen og er ansvarlig for at indsamle og fortolke de toksikologiske data fra testen.

5.6.1. Flergenerationstest

Testens formål

De rapporterede test skal sammen med de øvrige relevante data og oplysninger om det aktive stof være tilstrækkelige til, at man kan identificere virkningerne på reproduktionen efter gentagen eksponering for det aktive stof, og de skal navnlig være tilstrækkelige til at

⁽¹⁾ Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria — Guides for Toxicologic Pathology

- identificere direkte og indirekte virkninger på reproduktionen som følge af eksponering for det aktive stof
- identificere eventuelle øgede generelle toksiske virkninger (bemærket under korttids- og kronisk toksicitetstest)
- fastslå forholdet mellem dosis og respons
- identificere forandringer i observerede toksiske tegn og manifestationer og
- fastslå NOAEL.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Der skal altid rapporteres en test for reproduktionstoksicitet i rotter over mindst to generationer.

Testretningslinjer

Testene skal udføres efter direktiv 87/302/EØF, afsnit B, reproduktionstoksicitetsundersøgelse i to generationer. Desuden skal organvægten af reproduktionsorganerne rapporteres.

Supplerende test

Når det er påkrævet for en bedre fortolkning af virkningerne på reproduktion, kan det, såfremt sådanne oplysninger endnu ikke foreligger, være nødvendigt at foretage supplerende test for at fremskaffe følgende oplysninger:

- separate test af hanner og hunner
- »three segment designs«
- dominant letal test for hanfertilitet
- krydsning af behandlede handyr med ubehandlede hundyr og omvendt
- histopatologisk undersøgelse og organvægt af reproduktionsorganerne
- virkning på spermatogenese
- virkning på oogenese
- sædens motilitet, mobilitet og morfologi og
- undersøgelse af hormonaktivitet.

5.6.2. Udviklingstoksicitetstest

Testens formål

De rapporterede test skal sammen med øvrige relevante data og informationer om det aktive stof være tilstrækkelige til, at man kan vurdere virkninger på embryo- og fosterudvikling efter gentagen eksponering for det aktive stof, og de skal navnlig være tilstrækkelige til at

- identificere direkte og indirekte virkninger på embryo- og fosterudvikling som følge af eksponering for det aktive stof
- identificere eventuel maternal toksicitet
- fastslå forholdet mellem observerede responser og dosis hos både moderdyr og afkom
- identificere forandringer i observerede toksiske tegn og manifestationer og
- fastslå NOAEL.

Testene vil desuden give supplerende oplysninger om eventuel øgning af generelle toksiske virkninger hos drægtige dyr.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Testene skal altid foretages.

Testbetingelser

Udviklingstoksicitet skal bestemmes i både rotte og kanin ved oral indgift. Misdannelser og variationer bør rapporteres særskilt. Der skal i rapporten gives et glossar over terminologi og diagnostiske principper for alle misdannelser og variationer.

Testretningslinjer

Testene skal udføres efter direktiv 87/302/EØF, afsnit B, teratogenicitetsundersøgelse i gnavere og ikke-gnavere.

5.7. Test for forsinket neurotoksicitet

Testens formål

Testen skal give tilstrækkelige data til at vurdere, om det aktive stof vil kunne fremkalde forsinket neurotoksicitet efter akut eksponering.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Disse test skal foretages for stoffer med lignende eller relaterede strukturer som dem, der kan medføre forsinket neurotoksicitet, for eksempel organofosfater.

Testretningslinjer

Testene skal udføres efter OECD guideline 418.

5.8. Andre toksicitetstests

5.8.1. Toksicitetstest af metabolitter som omhandlet i indledningens nr. vii)

Supplerende test, der vedrører andre stoffer end det aktive stof, er ikke et rutinekrav.

Beslutninger om behovet for supplerende test skal træffes i det enkelte tilfælde.

5.8.2. Supplerende test af det aktive stof

Det kan i nogle tilfælde være nødvendigt at foretage supplerende test for bedre at klarlægge observerede virkninger. Sådanne test kunne omfatte:

- undersøgelser af absorption, distribution, udskillelse og metabolisme
- undersøgelser af det neurotoksiske potentiale
- undersøgelser af det immunotoksikologiske potentiale
- undersøgelser af andre administrationsveje.

Beslutninger om behovet for supplerende test må træffes i det enkelte tilfælde ud fra resultaterne af foreliggende toksicitetstest og metabolismetest samt de vigtigste eksponeringsveje.

Testdesign skal være på individuel basis ud fra de særlige parametre, der skal undersøges, og de mål, der skal nås.

5.9. Medicinske data

Uden at dette berører artikel 5 i Rådets direktiv 80/1107/EØF af 27. november 1980 om beskyttelse af arbejdstagere mod farerne ved at være udsat for kemiske, fysiske og biologiske agenser under arbejdet⁽¹⁾, skal der meddeles data og oplysninger fra praksis om genkendelse af forgiftningssymptomerne og effektiviteten af førstehjælp og terapeutiske forholdsregler, såfremt sådanne data og oplysninger foreligger. Der bør gives mere specifikke henvisninger til undersøgelsen for antidotfarmakologi eller sikkerhedsfarmakologi med brug af dyr. Når det er relevant, bør effektiviteten af potentielle antagonist ved forgiftning undersøges og rapporteres.

Data og oplysninger om virkningerne af human eksponering er, når de foreligger og er af fornøden kvalitet, af ganske særlig værdi for bekræftelse af validiteten af foretagne ekstrapoleringer og konklusioner med hensyn til målorganer, forholdet mellem dosis og respons og reversibiliteten af toksiske virkninger. Sådanne data kan fremskaffes efter eksponering ved uheld eller i en arbejdsmiljøsituation.

5.9.1. Lægetilsyn med personalet på fabriksanlæg

Der skal indgives rapporter over programmer for bedriftssundhedsovervågning bilagt detaljerede oplysninger om programmets udformning, eksponering for det aktive stof og eksponering for andre kemikalier. Sådanne rapporter bør om muligt omfatte data om det aktive stofs virkningsmekanisme. Rapporterne skal, når der foreligger sådanne data, omfatte data om personer eksponeret i fabriksanlæg eller efter anvendelse af det aktive stof (for eksempel i effektivitetsforsøg).

Foreliggende oplysninger om sensibilisering, herunder allergiske reaktioner hos arbejdere og andre, som eksponeres for det aktive stof, skal meddeles og når relevant omfatte detaljer om eventuelle tilfælde af overfølsomhed. Oplysningerne bør omfatte detaljer om hyppighed, omfang og varighed af eksponering, observerede symptomer og andre relevante kliniske oplysninger.

⁽¹⁾ EFT nr. L 327 af 3. 12. 1980, s. 8.

5.9.2. *Direkte observation, for eksempel kliniske tilfælde og forgiftningstilfælde*

Rapporter fra den alment tilgængelige litteratur om kliniske tilfælde og forgiftningstilfælde skal, hvis de kommer fra censurerede tidsskrifter eller officielle rapporter, indgives sammen med rapporter om eventuelle opfølgningstest. Sådanne rapporter bør indeholde fuldstændige beskrivelser af eksponeringens art, omfang og varighed samt de observerede kliniske symptomer, førstehjælp og terapeutiske foranstaltninger, der er anvendt, samt foretagne målinger og observationer. Oplysninger i form af resuméer eller abstracts er værdiløse.

Når sådan dokumentation er støttet af detaljer i fornødent omfang, kan den være af ganske særlig værdi for bekræftelse af validiteten af ekstrapoleringer af data fra dyr til mennesker og til identificering af uventede uheldige virkninger, som er specifikke for mennesker.

5.9.3. *Observationer af eksponering af befolkningen i almindelighed og epidemiologiske undersøgelser, hvis relevante*

Hvis der foreligger epidemiologiske undersøgelser, som er underbygget af data om eksponeringens omfang og varighed og udført i overensstemmelse med anerkendte normer ⁽¹⁾, er de af ganske særlig værdi og skal meddeles.

5.9.4. *Diagnosticering af forgiftning (bestemmelse af det aktive stof, metabolitter), specifikke forgiftningssymptomer, kliniske test*

Der skal gives en detaljeret beskrivelse af de kliniske tegn og symptomer på forgiftning, herunder de tidlige tegn og symptomer, samt — hvis de foreligger — fuldstændige detaljer om kliniske test, som er nyttige til diagnosticeringsformål, og materialet skal omfatte fuldstændige detaljer om de involverede tidsforløb med hensyn til indtagelse, hudeksponering eller indånding af forskellige mængder af det aktive stof.

5.9.5. *Forslag til behandling: førstehjælp, antidot, lægebehandling*

De foranstaltninger til førstehjælp, der skal anvendes i tilfælde af forgiftning (faktisk eller mistænkt) og i tilfælde af forurening af øjnene, skal anføres.

Terapeutiske foranstaltninger, der skal anvendes i tilfælde af forgiftning eller forurening af øjnene, herunder brug af antidot, når der er adgang hertil, skal beskrives nøje. Oplysninger baseret på praktiske erfaringer, når sådanne findes og er tilgængelige, og ellers på teoretisk grundlag om effektiviteten af alternative behandlinger skal når relevant angives. Kontraindikationer i forbindelse med bestemte behandlinger, navnlig sådanne som vedrører generelle helbredsproblemer og betingelser, skal beskrives.

5.9.6. *Forventede virkninger af forgiftning*

De forventede virkninger og varigheden af sådanne virkninger efter forgiftning skal, hvis de er kendt, beskrives og omfatte betydningen af:

- eksponeringens eller indtagelsens art, omfang og varighed og
- forskellige tidsperioder mellem eksponering eller indtagelse og påbegyndelsen af behandling.

5.10. *Resumé af pattedyrstoksicitet og generel vurdering*

Der skal indgives et resumé over alle data og oplysninger i henhold til punkt 5.1 til 5.10; det skal omfatte en detaljeret, kritisk vurdering af dataene i forbindelse med relevante kriterier for vurdering og beslutningstagning og retningslinjer med særlig henvisning til risici for mennesker og dyr, der kan eller vil opstå, samt datagrundlagets omfang, kvalitet og pålidelighed.

Når det i lyset af resultater med hensyn til den analytiske profil af batcher af det aktive stof (punkt 1.11) og eventuelle »bridging studies« (punkt 5, nr. iv)) er relevant, skal de meddelte datas relevans for vurdering af det fabriksfremstillede aktive stofs toksicitetsprofil diskuteres.

Ud fra en vurdering af datagrundlaget og de relevante kriterier og retningslinjer for beslutningstagning skal der gives begrundelse for foreslåede NOAEL('s) for hver relevant test.

Der skal på grundlag af disse data forelægges videnskabeligt argumenterede forslag til fastsættelse af ADI og AOEL('s) for det aktive stof.«

⁽¹⁾ »Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research« udarbejdet af Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group som led i pilotprojektet 1991 fra Epidemiology Resource and Information Center (ERIC).

BILAG II

»7. TOKSICITETSTEST

Der bør til korrekt vurdering af midlers toksicitet foreligge tilstrækkelige oplysninger om det indeholdte aktive stofs akutte toksicitet, irritation og sensibilisering. Om muligt bør der meddeles supplerende oplysninger om det aktive stofs toksiske virkningsmekanisme, toksicitetsprofil og alle andre kendte toksikologiske aspekter.

Det er i forbindelse med den indflydelse, urenheder og andre bestanddele kan have på toksikologiske egenskaber, væsentligt, at der for hver meddelt test gives en detaljeret beskrivelse (specifikation) af det benyttede materiale. Der skal foretages test med brug af det plantebeskyttelsesmiddel, som skal godkendes.

7.1. Akut toksicitet

De test, data og oplysninger, der meddeles og vurderes, skal være tilstrækkelige til, at man kan identificere virkningerne efter en enkelt eksponering for plantebeskyttelsesmidlet og navnlig til at konstatere eller indicere:

- plantebeskyttelsesmidlets toksicitet
- plantebeskyttelsesmidlets toksicitet i forhold til toksiciteten af det aktive stof
- virkningens tidsforløb og egenskaber med fuldstændige detaljer om adfærdsændringer og eventuelle makropatologiske observationsfund
- om muligt den toksiske virkningsmekanisme og
- den relevante fare i forbindelse med de forskellige eksponeringsveje.

Mens vægten må ligge på at skønne de involverede toksicitetsintervaller, skal de frembragte oplysninger også gøre det muligt at klassificere plantebeskyttelsesmidlet i henhold til direktiv 78/631/EØF. De oplysninger, der fremkommer ved akut toksicitetstest, er af særlig værdi for bedømmelse af de farer, der sandsynligvis kan opstå i tilfælde af uheld.

7.1.1. Oral indgift

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Der bør altid foretages en akut oral test, medmindre ansøgeren over for den kompetente myndighed kan godtgøre, at artikel 3, stk. 2, i direktiv 78/631/EØF kan påberåbes.

Testretningslinjer

Testen skal udføres efter metode B.1 eller B.1a i direktiv 92/69/EØF.

7.1.2. Indgift gennem huden

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Der bør altid foretages en akut perkutan test, medmindre ansøgeren over for den kompetente myndighed kan godtgøre, at artikel 3, stk. 2, i direktiv 78/631/EØF kan påberåbes.

Testretningslinjer

Testen skal udføres efter metode B.3 i direktiv 92/69/EØF.

7.1.3. Inhalation

Testens formål

Testen vil vise toksiciteten for rotter ved indånding af plantebeskyttelsesmidlet eller af den røg, det udvikler.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Testen skal foretages, hvis plantebeskyttelsesmidlet:

- er en gas eller flydende gas
- er en røgudviklende formulering eller et rygemiddel
- bruges i tågesprøjte
- er et dampudløsende middel

- er en aerosol
- er et pulver med en signifikant andel af partikler med en diameter på $>50\ \mu\text{m}$ ($>1\%$ på vægtbasis)
- skal udbringes fra fly i tilfælde, hvor inhalationseksponering er relevant
- indeholder et aktivt stof med et damptryk på $>1 \times 10^{-2}$ Pa og skal bruges i lukkede rum som lagre eller væksthuse
- skal anvendes på en måde, som giver en signifikant andel af partikler eller dråber med en diameter på $<50\ \mu\text{m}$ ($>1\%$ på vægtbasis).

Testretningslinjer

Testen skal udføres efter metode B.2 i direktiv 92/69/EØF.

7.1.4. *Hudirritation*

Testens formål

Testen vil vise plantebeskyttelsesmidlets hudirritationsevne, herunder den potentielle reversibilitet af de observerede virkninger.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Plantebeskyttelsesmidlets hudirritation skal bestemmes, undtagen hvis det som angivet i testretningslinjerne er sandsynligt, at der kan fremkaldes alvorlige hud effekter, eller at effekter kan udelukkes.

Testretningslinjer

Testen skal udføres efter metode B.4 i direktiv 92/69/EØF.

7.1.5. *Øjenirritation*

Testens formål

Testen vil vise plantebeskyttelsesmidlets øjenirritationsevne, herunder den potentielle reversibilitet af de observerede virkninger.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Der skal foretages øjenirritationstest, undtagen når det som angivet i testretningslinjerne er sandsynligt, at der vil blive udløst alvorlige virkninger på øjnene.

Testretningslinjer

Øjenirritation skal bestemmes efter metode B.5 i direktiv 92/69/EØF.

7.1.6. *Hudsensibilisering*

Testens formål

Testen vil give tilstrækkelige oplysninger til at vurdere plantebeskyttelsesmidlets evne til at fremkalde overfølsomhedsreaktioner på huden.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Der skal altid foretages test, undtagen hvis det aktive stof eller hjælpestofferne vides at have sensibiliserende egenskaber.

Testretningslinjer

Testene skal udføres efter metode B.6 i direktiv 92/69/EØF.

7.1.7. *Supplerende test af kombinationer af plantebeskyttelsesmidler*

Testens formål

Det kan i nogle tilfælde være nødvendigt at foretage de test, der omhandles i punkt 7.1.1 til 7.1.6, for en kombination af plantebeskyttelsesmidler, hvis deres etiket indeholder krav til brugen af plantebeskyttelsesmidlet sammen med andre plantebeskyttelsesmidler og/eller med adjuvanter som en tankblanding. Det må i det enkelte tilfælde besluttes, om der er behov for supplerende test ud fra resultaterne af de akutte toksicitetstest af de enkelte plantebeskyttelsesmidler, muligheden for eksponering for kombinationen af de pågældende midler samt foreliggende oplysninger eller praktisk erfaring med de pågældende eller lignende midler.

7.2. Eksponeringsdata

7.2.1. Eksponering af sprøjtepersonale

Risici for dem, der benytter plantebeskyttelsesmidler, afhænger af plantebeskyttelsesmidlets fysiske, kemiske og toksikologiske egenskaber såvel som dets type (ufortyndet/fortyndet) og af eksponeringsvejen, -omfanget og -varigheden. Der skal frembringes og rapporteres tilstrækkelige data og oplysninger til, at der kan foretages en vurdering af omfanget af eksponering for det aktive stof (eller stoffer) og/eller for toksikologisk relevante forbindelser i plantebeskyttelsesmidlet, der sandsynligvis vil forekomme under de påtænkte brugsbetingelser. Samtidig skal der skabes grundlag for valg af passende beskyttelsesforanstaltninger, herunder personlige værnemidler, som sprøjteførere skal bruge, og som skal specificeres på etiketten.

7.2.1.1. Skønnet eksponering af sprøjtepersonale

Skønnets formål

Der skal foretages et skøn, idet der om muligt benyttes en egnet beregningsmodel, for at give en vurdering af den eksponering af sprøjteføreren, der sandsynligvis kan ske under de påtænkte brugsbetingelser.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Der skal altid udarbejdes et skøn over eksponering af sprøjtepersonale.

Betingelser for skøn

Der skal foretages et skøn for hver type udbringningsmetode og udbringningsudstyr, der foreslås til anvendelse af plantebeskyttelsesmidlet, idet der tages hensyn til de krav, der følger af gennemførelsen af klassificerings- og mærkningsbestemmelserne i direktiv 78/631/EØF i forbindelse med håndtering af ufortyndede eller fortyndede produkter, samt de forskellige typer og størrelser beholdere, der skal bruges, blanding, påfyldningsbetingelser, udbringning af plantebeskyttelsesmidlet, vejrforholdene og hvis relevant rengøring og rutinevedligeholdelse af udbringningsudstyret.

I første omgang foretages et skøn ud fra den antagelse, at sprøjteføreren ikke bruger personlige værnemidler.

Når relevant, foretages et andet skøn ud fra den antagelse, at sprøjteføreren bruger effektive værnemidler, som let kan skaffes, og som sprøjteføreren sandsynligvis vil bruge. Hvis der på etiketten er specificeret beskyttelsesforanstaltninger, skal disse tages i betragtning ved skønnet.

7.2.1.2. Måling af eksponering af sprøjtepersonale

Testens formål

Testen skal give tilstrækkelige data til, at man kan vurdere den eksponering af sprøjteføreren, der sandsynligvis vil ske under de påtænkte brugsbetingelser.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Der skal rapporteres faktiske data for den relevante eksponeringsvej (eller veje), hvis risikovurderingen indikerer, at en helhedsbaseret grænseværdi er overskredet. Det vil for eksempel være tilfældet, hvis resultaterne af skønnet over eksponering af sprøjtepersonale, jf. punkt 7.2.1.1, indikerer, at

- den acceptable eksponering af sprøjtepersonale (AOEL('s)) fastlagt i forbindelse med optagelse af det aktive stof (eller stoffer) i bilag I kan blive overskrevet og/eller
- de grænseværdier, der er etableret for det aktive stof og/eller toksikologisk relevante forbindelser i plantebeskyttelsesmidlet, kan blive overskredet, jf. direktiv 80/1107/EØF om beskyttelse af arbejdstagere mod farerne ved at være udsat for kemiske, fysiske og biologiske agenser under arbejdet og Rådets direktiv 90/394/EØF af 28. juni 1990 om beskyttelse af arbejdstagere mod risici for under arbejdet at være udsat for kræftfremkaldende stoffer (¹).

Der skal også rapporteres faktiske eksponeringsdata, hvis der ikke findes nogen passende beregningsmodel eller data til at foretage skønnet som omhandlet i punkt 7.2.1.1.

I tilfælde, hvor hudeksponering er den vigtigste eksponeringsvej, kan en dermal absorptionstest eller resultaterne af en subakut dermal test, hvis sådanne ikke allerede findes, være en nyttig alternativ test til at frembringe data, så skønnet som omhandlet i punkt 7.2.1.1 kan forbedres.

(¹) EFT nr. L 196 af 26. 7. 1990, s. 1.

Testbetingelser

Testen skal foretages under realistiske eksponeringsforhold under iagttagelse af de påtænkte brugsbetingelser.

7.2.2. Eksponering af andre tilstedeværende

Andre end sprøjtepersonale kan blive eksponeret under udbringningen af plantebeskyttelsesmidler. Der skal rapporteres tilstrækkelige data og oplysninger til at danne grundlag for valget af passende brugsbetingelser, herunder udelukkelse af uvedkommende fra arealer under behandling og sikkerhedsafstande.

Formål med skønnet

Der foretages et skøn, hvor der om muligt benyttes en passende beregningsmodel, så man kan vurdere den eksponering af andre, der sandsynligvis kan ske under de påtænkte brugsbetingelser.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Der skal altid udarbejdes et skøn over eksponering af andre tilstedeværende.

Betingelser for skøn

Der skal foretages et skøn over eksponering af andre tilstedeværende for hver type udbringningsmetode. Skønnet skal foretages ud fra den antagelse, at uvedkommende ikke bruger personlige værnemidler.

Der kan kræves målinger af eksponering af andre tilstedeværende, hvis skønnene indikerer, at der er grund til uro.

7.2.3. Eksponering af arbejdere

Arbejdere kan blive eksponeret efter udbringning af plantebeskyttelsesmidler, når de går ind på behandlede marker eller i behandlede lokaler eller håndterer behandlede planter eller planteprodukter, som der sidder rester på. Der skal rapporteres tilstrækkelige data og oplysninger til at danne grundlag for valget af passende beskyttelsesforanstaltninger, herunder vente- og re-entryperioder.

7.2.3.1. Skøn over eksponering af arbejdere

Formål med skønnet

Der foretages et skøn, hvor der om muligt benyttes en passende beregningsmodel, så man kan vurdere den eksponering af arbejdere, der sandsynligvis kan ske under de påtænkte brugsbetingelser.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Der skal altid udarbejdes et skøn over eksponering af arbejdere.

Betingelser for skønnet

Der foretages et skøn over eksponering af arbejdere for hver afgrøde og for hver opgave, der skal udføres.

I første omgang foretages et skøn ved brug af foreliggende data om forventet eksponering ud fra den antagelse, at arbejderen ikke bruger personlige værnemidler.

Når relevant, foretages et andet skøn ud fra den antagelse, at arbejderen bruger effektive værnemidler, som let kan skaffes, og som er mulige at bruge under de givne betingelser.

Når relevant, foretages endnu et skøn ved brug af fremkomne data om mængden af »dislodgeable« rester under de foreslåede brugsbetingelser.

7.2.3.2. Måling af eksponering af arbejdere

Testens formål

Testen skal give tilstrækkelige data til, at man kan vurdere den eksponering af arbejdere, der sandsynligvis vil ske under de påtænkte brugsbetingelser

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Der skal rapporteres faktiske data for den relevante eksponeringsvej (eller veje), hvis risikovurderingen indikerer, at en helhedsbaseret grænseværdi er overskredet. Det vil for eksempel være

tilfældet, hvis resultaterne af skønnet over eksponering af arbejdere, jf. punkt 7.2.3.1, indikerer, at

- den AOEL (eller AOEL's), der er fastlagt i forbindelse med optagelse af det aktive stof (eller stoffer) i bilag I, kan blive overskredet og/eller
- de grænseværdier, der er etableret for det aktive stof og/eller toksikologisk relevante forbindelser i plantebeskyttelsesmidlet, kan blive overskredet, jf. direktiv 80/1107/EØF og direktiv 90/394/EØF.

Der skal også rapporteres faktiske eksponeringsdata, hvis der ikke findes nogen passende beregningsmodel eller data til at foretage skønnet som omhandlet i punkt 7.2.3.1.

I tilfælde, hvor hudeksponering er den vigtigste eksponeringsvej, kan en dermal absorptionstest, hvis en sådan ikke allerede findes, være en nyttig alterantiv test til at frembringe data, så skønnet som omhandlet i punkt 7.2.3.1 kan forbedres.

Testbetingelser

Testen skal foretages under realistiske eksponeringsforhold under iagttagelse af de påtænkte brugsbetingelser.

7.3. Optagelse gennem huden

Testen skal give en måling af absorptionen af det aktive stof og toksikologisk relevante forbindelser gennem huden.

Omstændigheder, hvorunder oplysningerne kræves

Testen skal foretages, når dermal eksponering er en signifikant eksponeringsvej, og hvis risikovurderingen indikerer, at en helhedsbaseret grænseværdi er overskredet. Det vil for eksempel være tilfældet, hvis resultaterne af skønnet over eller målingen af eksponering af sprøjtepersonale, jf. punkt 7.2.1.1 eller 7.2.1.2, indikerer, at:

- den AOEL (eller AOEL's), der er fastlagt i forbindelse med optagelse af det aktive stof (eller stoffer) i bilag I kan blive overskredet og/eller
- de grænseværdier, der er etableret for det aktive stof og/eller toksikologisk relevante forbindelser i plantebeskyttelsesmidlet, kan blive overskredet, jf. direktiv 80/1107/EØF og direktiv 90/394/EØF.

Testbetingelser

Principielt skal data fra en absorptionstest in vivo på rottehud rapporteres. Hvis der, når resultaterne af skønnene ved benyttelse af disse data fra absorptionstest in vivo indgår i risikovurderingen, foreligger tegn på for høj eksponering, kan det være nødvendigt at foretage sammenlignende absorptionstest in vitro på rottehud og menneskehud.

Testretningslinjer

De relevante afsnit i OECD guideline 417 skal benyttes. Det kan til udarbejdelse af testdesign være nødvendigt at tage hensyn til resultaterne af hudabsorptionstestene med det aktive stof (eller stoffer).

7.4. Foreliggende toksikologiske data i forbindelse med ikke-aktive stoffer

Om muligt skal der for hvert hjælpestof indgives en kopi af anmeldelsen og sikkerhedsdatabladet, som er indsendt i henhold til direktiv 67/548/EØF og Kommissionens direktiv 91/155/EØF af 5. marts 1991 om fastsættelse i henhold til artikel 10 i Rådets direktiv 89/379/EØF af de nærmere bestemmelser for en særlig informationsordning vedrørende farlige præparater⁽¹⁾. Alle andre tilgængelige oplysninger bør meddeles.

⁽¹⁾ EFT nr. L 76 af 22. 3. 1991, s. 35.»