

## ΟΔΗΓΙΑ 94/79/ΕΚ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 21ης Δεκεμβρίου 1994

για τροποποίηση της οδηγίας 91/414/ΕΟΚ του Συμβουλίου σχετικά με τη διάθεση στην αγορά φυτοπροστατευτικών προϊόντων

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας,

την οδηγία 91/414/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 15ης Ιουλίου 1991 σχετικά με τη διάθεση στην αγορά φυτοπροστατευτικών προϊόντων<sup>(1)</sup>, όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 94/43/ΕΚ<sup>(2)</sup>, και ιδίως το άρθρο 18 παράγραφος 2,

Εκτιμώντας:

ότι, στα παραρτήματα II και III της οδηγίας 91/414/ΕΟΚ, προβλέπονται οι απαιτήσεις σχετικά με το φάκελο που πρέπει να υποβάλουν οι αιτούντες, αντιστοίχως, προκειμένου να καταχωρηθεί μια δραστική ουσία στο παράρτημα I και να εγκριθεί ένα φυτοπροστατευτικό προϊόν·

ότι, στα παραρτήματα II και III, πρέπει να διευκρινιστούν, όσο το δυνατόν αναλυτικότερα, οι πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται από τον αιτούντα όσον αφορά τις συνθήκες, τους όρους και τα τεχνικά πρωτόκολλα βάσει των οποίων πρέπει να συγκεντρώνονται ορισμένα δεδομένα· ότι οι διατάξεις αυτές πρέπει να θεσπιστούν από τη στιγμή που είναι διαθέσιμες ώστε να μπορούν οι αιτούντες να τις χρησιμοποιήσουν για την προετοιμασία των φακέλων τους·

ότι είναι, τώρα, δυνατόν να διευκρινιστούν οι διατάξεις που αφορούν τα δεδομένα που απαιτούνται σχετικά με τις τοξικολογικές μελέτες και τις μελέτες μεταβολισμού για τη δραστική ουσία, που προβλέπονται στο παράρτημα II μέρος Α τμήμα 5·

ότι, επιπλέον, τώρα μπορούν να διευκρινιστούν οι διατάξεις που αφορούν τα δεδομένα που απαιτούνται για τις τοξικολογικές μελέτες με το φυτοπροστατευτικό προϊόν που προβλέπονται στο παράρτημα III μέρος Α τμήμα 7·

ότι τα μέτρα που προβλέπονται στην παρούσα οδηγία είναι σύμφωνα με τη γνώμη της Μόνιμης Φυτούγειονομικής Επιτροπής,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

## Άρθρο 1

Η οδηγία 91/414/ΕΟΚ τροποποιείται ως εξής:

- το παράρτημα II μέρος Α τμήμα 5 αντικαθίσταται από το παράρτημα I της παρούσας οδηγίας·
- το παράρτημα III μέρος Α τμήμα 7 αντικαθίσταται από το παράρτημα II της παρούσας οδηγίας·

- το σημείο 1.2 της εισαγωγής στα παραρτήματα II και III αντικαθίσταται από το ακόλουθο κείμενο:

«1.2. να συγκεντρώνονται, κατά περίπτωση, χρησιμοποιώντας τις κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές, σύμφωνα με την τελευταία αποδεκτή διατύπωσή τους, οι οποίες αναφέρονται ή περιγράφονται στο παρόν παράρτημα· στην περίπτωση μελετών που άρχισαν πριν από την θέση σε ισχύ της τροποποίησης του παρόντος παραρτήματος, η πληροφόρηση συγκεντρώνεται χρησιμοποιώντας κατάλληλες κατευθυντήριες γραμμές, αναγνωρισμένες σε διεθνές ή εθνικό επίπεδο ή, ελλείψει τέτοιων μεθόδων, άλλες κατευθυντήριες γραμμές αποδεκτές από την αρμόδια αρχή·»

- στο σημείο 1.3 της εισαγωγής στα παραρτήματα II και III προστίθεται το ακόλουθο κείμενο: «Ειδικότερα, όταν γίνεται αναφορά στο παρόν παράρτημα σε μέθοδο ΕΟΚ, η οποία συνίσταται στην μεταφορά μιας μεθόδου η οποία έχει αναπτυχθεί από διεθνή οργανισμό (π.χ. ΟΟΣΑ), τα κράτη μέλη μπορούν να δεχτούν ότι η απαιτούμενη πληροφόρηση συγκεντρώνεται σύμφωνα με την τελευταία διατύπωση της εν λόγω μεθόδου σε περίπτωση που κατά την έναρξη των μελετών η μέθοδος ΕΟΚ δεν έχει ακόμη τύχει ενημέρωσης.»

## Άρθρο 2

Τα κράτη μέλη θέτουν σε ισχύ τις νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις που είναι αναγκαίες για να συμμορφωθούν με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, το αργότερο στις 31 Ιανουαρίου 1996. Ενημερώνουν αμέσως την Επιτροπή σχετικά.

Όταν τα κράτη μέλη θεσπίζουν τις εν λόγω διατάξεις, αυτές περιέχουν παραπομπή στην παρούσα οδηγία ή συνοδεύονται από παρόμοια παραπομπή κατά την επίσημη δημοσίευσή τους. Οι τρόποι της παραπομπής καθορίζονται από τα κράτη μέλη.

## Άρθρο 3

Η παρούσα οδηγία αρχίζει να ισχύει την 1η Φεβρουαρίου 1995.

## Άρθρο 4

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Βρυξέλλες, 21 Δεκεμβρίου 1994.

Για την Επιτροπή

René STEICHEN

Μέλος της Επιτροπής

(<sup>1</sup>) ΕΕ αριθ. L 230 της 19. 8. 1991, σ. 1.

(<sup>2</sup>) ΕΕ αριθ. L 227 της 1. 9. 1994, σ. 31.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

## «5. ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

## Εισαγωγή

- i) Οι πληροφορίες που παρέχονται για τη δραστική ουσία, και για ένα ή περισσότερα παρασκευάσματα που περιέχουν τη δραστική ουσία, πρέπει να είναι επαρκείς προκειμένου να καταστεί δυνατή η αξιολόγηση των κινδύνων που διατρέχει ο άνθρωπος, από το χειρισμό και τη χρήση των φυτοπροστατευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία, καθώς και των κινδύνων για τον άνθρωπο από τα υπολείμματα στα τρόφιμα και στο νερό. Επιπλέον, οι πληροφορίες πρέπει να είναι επαρκείς προκειμένου:
  - να εκτιμηθεί κατά πόσο η δραστική ουσία μπορεί να καταχωρηθεί στο παράρτημα Ι,
  - να διευκρινιστούν οι κατάλληλοι όροι ή περιορισμοί για την κατάταξη της δραστικής ουσίας στο παράρτημα Ι,
  - να ταξινομηθεί η δραστική ουσία ανάλογα με τους κινδύνους,
  - να καθοριστεί η αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη (ADI) για τον άνθρωπο,
  - να καθοριστούν τα αποδεκτά επίπεδα έκθεσης του χρήστη (AOEL) για τον άνθρωπο,
  - να καθοριστούν τα σύμβολα επικινδυνότητας, οι ενδείξεις κινδύνου, οι φράσεις κινδύνου και οι φράσεις για τον ασφαλή χειρισμό που θα αναγράφονται στη συσκευασία (περιέκτες) για την προστασία του ανθρώπου, των ζώων και του περιβάλλοντος,
  - να προσδιοριστούν τα κατάλληλα μέτρα παροχής πρώτων βοηθειών καθώς και διάγνωσης και θεραπευτικής αγωγής σε περίπτωση δηλητηρίασης του ανθρώπου και
  - να αξιολογηθεί το είδος και το μέγεθος των κινδύνων για τον άνθρωπο, για τα ζώα (είδη που κανονικά εκτρέφονται, διατηρούνται ή καταναλώνονται από τον άνθρωπο) και για άλλα είδη σπονδυλωτών μη στόχου.
- ii) Κρίνεται αναγκαίο να διερευνηθούν και να αναφερθούν όλες οι δυνάμει δυσμενείς επιπτώσεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διεξαγωγή των συνήθων τοξικολογικών μελετών (συμπεριλαμβανομένων των επιπτώσεων σε όργανα και συγκεκριμένα συστήματα, όπως η ανοσοτοξικότητα και η νευροτοξικότητα) και να διεξαχθούν και να αναφερθούν οι συμπληρωματικές μελέτες που ενδέχεται να είναι αναγκαίες προκειμένου να διερευνηθούν οι ενεχόμενοι μηχανισμοί, να καθοριστούν τα NOAELS (επίπεδα όπου δεν παρατηρούνται δυσμενείς επιπτώσεις), και να αξιολογηθεί η σοβαρότητα αυτών των επιπτώσεων. Πρέπει να αναφέρονται όλα τα διαθέσιμα βιολογικά δεδομένα και πληροφορίες που έχουν σχέση με την αξιολόγηση των τοξικολογικών χαρακτηριστικών της ελεγχόμενης ουσίας.
- iii) Στο πλαίσιο της επίδρασης των ξένων προσμείξεων στην τοξικολογική συμπεριφορά, είναι απαραίτητο κάθε υποβαλλόμενη μελέτη να περιλαμβάνει λεπτομερή περιγραφή (προδιαγραφές) του χρησιμοποιούμενου υλικού, όπως αναφέρεται στο τμήμα 1 σημείο 11. Πρέπει να διεξάγονται δοκιμές με τη δραστική ουσία που αντιστοιχεί στις παραπάνω προδιαγραφές και πρόκειται να χρησιμοποιηθεί στην παραγωγή των προς έγκριση παρασκευασμάτων, εκτός από τις περιπτώσεις κατά τις οποίες απαιτείται ή επιτρέπεται η χρήση ραδιοσημασμένου υλικού.
- iv) Όταν κατά τις μελέτες που διεξάγονται χρησιμοποιείται δραστική ουσία που παράγεται στο εργαστήριο ή σε συστήματα παραγωγής προτύπων πειραματικών εγκαταστάσεων, οι μελέτες αυτές πρέπει να επαναληφθούν χρησιμοποιώντας τη δραστική ουσία όπως θα παρασκευαστεί, εκτός εάν είναι δυνατό να αποδειχθεί ότι το υλικό που χρησιμοποιήθηκε για τις δοκιμές είναι κατά βάση το ίδιο, για τους σκοπούς των τοξικολογικών ελέγχων και της αξιολόγησης. Σε περίπτωση αβεβαιότητας, πρέπει να υποβληθούν κατάλληλες συμπληρωματικές μελέτες βάσει των οποίων θα ληφθεί απόφαση σχετικά με το εάν θα πρέπει να επαναδιεξαχθούν οι μελέτες.
- v) Στην περίπτωση των μελετών που η δοσολογία διαρκεί κάποιο χρονικό διάστημα, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται δοσολογίες κατά προτίμηση από μια και μόνη παρτίδα δραστικής ουσίας, εφόσον η σταθερότητα το επιτρέπει.
- vi) Για όλες τις μελέτες πρέπει να αναφέρεται η πραγματική δόση εκφραζόμενη σε mg/kg βάρους σώματος καθώς και σε άλλες, κατάλληλες μονάδες. Όταν οι δόσεις χορηγούνται με την τροφή, η ελεγχόμενη ουσία πρέπει να κατανέμεται ομοιόμορφα στη σίτευση.
- vii) Όταν, λόγω των μεταβολικών ή άλλων διεργασιών επί της μάζας ή της επιφάνειας των φυτών ή των φυτικών προϊόντων στα οποία έχει χρησιμοποιηθεί η δραστική ουσία, περιλαμβάνεται στα τελικά υπολείμματα (στα οποία εκτίθενται οι καταναλωτές ή οι εργαζόμενοι, όπως ορίζεται στο παράρτημα ΙΙΙ σημείο 7.2.3) ουσία που δεν είναι η δραστική ουσία ή ένας γνωστός μεταβολίτης στα θηλαστικά, πρέπει να διεξάγονται τοξικολογικές μελέτες για τα συστατικά που παρατηρήθηκαν στα τελικά υπολείμματα εκτός εάν μπορεί να αποδειχθεί ότι η έκθεση του καταναλωτή ή του εργαζόμενου στις ουσίες αυτές δεν ενέχει κινδύνους για την υγεία. Μελέτες τοξικοκινητικότητας και μεταβολισμού, σχετικά με τους μεταβολίτες και τα προϊόντα καταβολισμού, πρέπει να διεξάγονται μόνον εάν τα σχετικά με την τοξικότητα του μεταβολίτη ευρήματα δεν είναι δυνατό να αξιολογηθούν με βάση τα διαθέσιμα αποτελέσματα που αφορούν τη δραστική ουσία.

- viii) Ο τρόπος χορήγησης της ελεγχόμενης ουσίας εξαρτάται από τις κυριότερες οδούς έκθεσης. Στις περιπτώσεις που η έκθεση πραγματοποιείται κυρίως μέσω της αέριας φάσης, θα είναι προτιμότερο να διεξάγονται μελέτες εισπνοής παρά μελέτες χορήγησης από το στόμα.

#### 5.1. Μελέτες απορρόφησης, κατανομής, απέκκρισης και μεταβολισμού σε θηλαστικά

Στο πλαίσιο αυτό απαιτούνται ελάχιστα δεδομένα, όπως περιγράφονται παρακάτω, και οι δοκιμές περιορίζονται σε ένα είδος (κυρίως στον επίμυ). Αυτά τα δεδομένα μπορεί να παράσχουν χρήσιμες πληροφορίες για το σχεδιασμό και την επεξήγηση μεταγενέστερων τοξικολογικών μελετών. Εντούτοις, σημειώνεται ότι οι πληροφορίες σχετικά με τις διαφορές μεταξύ ειδών ενδέχεται να έχουν ιδιαίτερη σημασία για την παρέκταση των σχετικών με τα ζώα δεδομένων στον άνθρωπο και οι πληροφορίες για την από δέρματος διείσδυση, απορρόφηση, κατανομή, απέκκριση και μεταβολισμό μπορεί να είναι χρήσιμες για την εκτίμηση του κινδύνου που διατρέχει ο χρήστης. Δεν είναι δυνατό να καθοριστούν εκ των προτέρων οι απαιτήσεις όσον αφορά τα λεπτομερή στοιχεία σε όλους τους τομείς, δεδομένου ότι οι σχετικές απαιτήσεις καθορίζονται ανάλογα με τα αποτελέσματα που προκύπτουν για κάθε συγκεκριμένη ελεγχόμενη ουσία.

Σκοπός των δοκιμών:

Οι δοκιμές πρέπει να παρέχουν επαρκή στοιχεία έτσι ώστε να είναι δυνατόν:

- να εκτιμηθεί το ποσοστό και η έκταση της απορρόφησης,
- η ιστολογική κατανομή και το ποσοστό και το μέγεθος της απέκκρισης της ελεγχόμενης ουσίας καθώς και οι σχετικοί μεταβολίτες,
- η ταυτοποίηση των μεταβολιτών και η οδός μεταβολισμού.

Πρέπει επίσης να ερευνηθεί το αποτέλεσμα του επιπέδου της δόσης επί των παραμέτρων αυτών και κατά πόσον τα αποτελέσματα είναι διαφορετικά μετά από απλές επαναλαμβανόμενες αντιστρεπτές δόσεις.

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει να διεξαχθεί και να αναφερθεί τοξικοκινητική μελέτη με εφάπαξ χορήγηση σε επίμυ (χορήγηση από το στόμα) σε τουλάχιστον δύο επίπεδα δόσεων καθώς και μελέτη τοξικοκινητικότητας με επανειλημμένες χορηγήσεις σε επίμυ (χορήγηση από το στόμα) με εφάπαξ δόση. Σε ορισμένες περιπτώσεις θα χρειαστεί ενδεχομένως να διεξαχθούν συμπληρωματικές μελέτες σε άλλα είδη (όπως σε αίγες ή όρνιθες).

Κατευθυντήριες γραμμές για τη δοκιμή

Οδηγία 87/302/ΕΟΚ της Επιτροπής της 18ης Νοεμβρίου 1987 που προσαρμόζει για ένατη φορά στην τεχνική πρόοδο την οδηγία 67/548/ΕΟΚ του Συμβουλίου περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων περί ταξινόμησης, συσκευασίας και επισήμανσης των επικινδύνων ουσιών<sup>(1)</sup>, μέρος Β, τοξικοκινητική μελέτη.

#### 5.2. Οξεία τοξικότητα

Οι μελέτες, τα δεδομένα και οι πληροφορίες που παρέχονται και αξιολογούνται πρέπει να είναι επαρκή προκειμένου να καταστεί δυνατός ο προσδιορισμός των επιπτώσεων μετά από εφάπαξ έκθεση στη δραστική ουσία, και ειδικότερα να προσδιοριστεί, ή να διευκρινιστεί:

- η τοξικότητα της δραστικής ουσίας,
- η εξέλιξη στο χρόνο και τα χαρακτηριστικά των επιπτώσεων με λεπτομερή περιγραφή των αλλαγών συμπεριφοράς και των πιθανών σημαντικών παθολογοανατομικών ευρημάτων μετά τη θανάτωση,
- όταν είναι δυνατό, ο τρόπος της τοξικής δράσης και
- ο σχετικός κίνδυνος που συνδέεται με τις διάφορες οδούς έκθεσης.

Παρόλο που πρέπει να δίνεται έμφαση στην εκτίμηση της κλίμακας τοξικότητας, οι πληροφορίες που παρέχονται θα πρέπει επίσης να επιτρέπουν την ταξινόμηση της δραστικής ουσίας σύμφωνα με την οδηγία 67/548/ΕΟΚ. Οι πληροφορίες που συγκεντρώνονται από τις δοκιμές οξείας τοξικότητας είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για την αξιολόγηση των κινδύνων που μπορεί να προκύψουν σε περίπτωση ατυχήματος.

##### 5.2.1. Από το στόμα

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει πάντα να αναφέρεται η οξεία τοξικότητα της δραστικής ουσίας μέσω της χορήγησης από το στόμα.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με το παράρτημα της οδηγίας 92/69/ΕΟΚ της Επιτροπής της 31ης Ιουλίου 1992 που προσαρμόζει για δεκάτη εβδόμη φορά στην τεχνική πρόοδο την οδηγία 67/548/ΕΟΚ του Συμβουλίου περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων περί ταξινόμησης, συσκευασίας και επισήμανσης των επικινδύνων ουσιών<sup>(2)</sup>, μέθοδος Β1 ή Β1α.

<sup>(1)</sup> ΕΕ αριθ. L 133 της 30. 5. 1988, σ. 1.

<sup>(2)</sup> ΕΕ αριθ. L 383 Α της 29. 12. 1992, σ. 1.

### 5.2.2. Από το δέρμα

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει πάντα να αναφέρεται η οξεία τοξικότητα της δραστικής ουσίας μέσω της χορήγησης από το δέρμα.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Πρέπει να διερευνώνται τόσο οι τοπικές όσο και οι συστηματικές επιπτώσεις. Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τη μέθοδο B3 που προβλέπεται στην οδηγία 92/69/ΕΟΚ.

### 5.2.3. Αναπνευστική

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Η τοξικότητα της δραστικής ουσίας μέσω της εισπνοής πρέπει να αναφέρεται στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η δραστική ουσία:

- είναι αέριο ή υγροποιημένο αέριο,
- πρόκειται να χρησιμοποιηθεί ως μέσο υποκαπνισμού,
- περιέχεται σε καπνογόνο παρασκεύασμα ή παρασκεύασμα που εκκλείει αερολύματα ή ατμούς,
- πρόκειται να χρησιμοποιηθεί με εξοπλισμό εκνεφώσεως,
- έχει τάση ατμών  $> 1 \times 10^{-2}$  Pa και περιέχεται σε παρασκευάσματα που θα χρησιμοποιηθούν σε κλειστούς χώρους όπως αποθήκες ή θερμοκήπια,
- περιέχεται σε παρασκευάσματα υπό μορφή σκόνης που περιέχουν σημαντική αναλογία σωματιδίων διαμέτρου  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1\%$  κατά βάρος) ή
- περιέχεται σε παρασκευάσματα που θα εφαρμοστούν κατά τρόπο που εκκλείει σημαντική αναλογία σωματιδίων ή σταγονιδίων διαμέτρου  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1\%$  κατά βάρος).

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τη μέθοδο B2 που προβλέπεται στην οδηγία 92/69/ΕΟΚ.

### 5.2.4. Ερεθιστικότητα δέρματος

Σκοπός των δοκιμών

Οι δοκιμές παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την πιθανή ερεθιστικότητα που προκαλεί η δραστική ουσία στο δέρμα συμπεριλαμβανομένης της πιθανής αντιστρεπτότητας των παρατηρούμενων επιπτώσεων.

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Η ερεθιστικότητα που προκαλεί η δραστική ουσία στο δέρμα πρέπει να προσδιοριστεί, εκτός όταν αναμένεται, όπως δεικνύεται στις κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές, ότι μπορεί να προκλήσουν σοβαρές βλάβες στο δέρμα ή ότι είναι δυνατόν να μη ληφθούν υπόψη οι βλάβες.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Η δοκιμή για την οξεία ερεθιστικότητα του δέρματος πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με τη μέθοδο B4 της οδηγίας 92/69/ΕΟΚ.

### 5.2.5. Ερεθισμός των οφθαλμών

Σκοπός των δοκιμών

Οι δοκιμές παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον ερεθισμό που προκαλεί η δραστική ουσία στους οφθαλμούς, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής αντιστρεπτότητας των παρατηρούμενων επιπτώσεων.

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει να διεξάγονται δοκιμές για τον ερεθισμό των οφθαλμών εκτός εάν αναμένεται, όπως αναφέρεται στις κατευθυντήριες γραμμές, ότι θα προκληθούν σοβαρές βλάβες στους οφθαλμούς.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Η οξεία ερεθιστικότητα των οφθαλμών πρέπει να προσδιορίζεται σύμφωνα με τη μέθοδο B5 που προβλέπεται στην οδηγία 92/69/ΕΟΚ.

### 5.2.6. Ευαισθητοποίηση δέρματος

Σκοπός των δοκιμών

Οι δοκιμές πρέπει να παρέχουν επαρκή στοιχεία προκειμένου να αξιολογηθούν οι πιθανές αντιδράσεις δερματικής ευαισθητοποίησης στη δραστική ουσία.

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σε όλες τις περιπτώσεις, εκτός εάν η ουσία είναι γνωστός ευαισθητοποιητής.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τη μέθοδο Β6 της οδηγίας 92/69/ΕΟΚ.

### 5.3. Υποχρόνια τοξικότητα

Οι μελέτες υποχρόνιας τοξικότητας διεξάγονται προκειμένου να συγκεντρωθούν πληροφορίες σχετικά με την ποσότητα της δραστικής ουσίας που πρέπει να είναι ανεκτή χωρίς να προκαλεί τοξικές επιπτώσεις στις συνθήκες της μελέτης. Οι εν λόγω μελέτες παρέχουν χρήσιμα στοιχεία για τους κινδύνους που διατρέχουν όλοι όσοι μεταχειρίζονται ή χρησιμοποιούν παρασκευάσματα που περιέχουν τη δραστική ουσία. Ειδικότερα, οι μελέτες υποχρόνιας τοξικότητας παρέχουν ουσιαστικές πληροφορίες για την πιθανή αθροιστική δράση της δραστικής ουσίας, και τους κινδύνους για τους εργαζομένους που εκτίθενται εντατικά σ' αυτήν την ουσία. Επιπλέον, οι μελέτες υποχρόνιας τοξικότητας παρέχουν πληροφορίες που είναι χρήσιμες για το σχεδιασμό των μελετών χρόνιας τοξικότητας.

Οι μελέτες, τα δεδομένα και οι πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται και να αξιολογούνται, πρέπει να είναι επαρκή ώστε να προσδιοριστούν οι επιπτώσεις που ενέχει η επαναλαμβανόμενη έκθεση στη δραστική ουσία, και ειδικότερα να καθοριστούν περαιτέρω ή να αναφερθούν:

- η σχέση μεταξύ της δόσης και των δυσμενών επιπτώσεων,
- η τοξικότητα της δραστικής ουσίας, και όταν είναι δυνατό το επίπεδο NOAEL,
- τα όργανα-στόχος, στις σχετικές περιπτώσεις,
- η εξέλιξη στο χρόνο και τα χαρακτηριστικά της δηλητηρίασης με πλήρη περιγραφή των αλλαγών συμπεριφοράς και των πιθανών παθολογοανατομικών ευρημάτων μετά τη θανάτωση,
- οι συγκεκριμένες τοξικές επιπτώσεις και οι παθολογοανατομικές αλλαγές,
- ανάλογα με την περίπτωση, η διάρκεια και η εμμονή ορισμένων τοξικών επιπτώσεων που παρατηρήθηκαν μετά τη διακοπή της χορήγησης,
- όταν είναι δυνατό, ο τρόπος της τοξικής δράσης και
- ο σχετικός κίνδυνος που αντιστοιχεί στις διάφορες οδούς έκθεσης.

#### 5.3.1. Μελέτη 28 ημερών με χορήγηση από το στόμα

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Παρόλο που η διεξαγωγή υποχρόνιων μελετών 28 ημερών δεν είναι υποχρεωτική, οι μελέτες αυτές μπορεί να είναι χρήσιμες ως δοκιμές για τον προσδιορισμό κλίμακας επιπτώσεων. Όταν διεξάγονται τέτοιες μελέτες πρέπει να αναφέρονται, δεδομένου ότι τα αποτελέσματα είναι δυνατό να συμβάλουν στον προσδιορισμό της προσαρμοστικής απόκρισης, η οποία μπορεί να συγκαταλύπτεται στις μελέτες χρόνιας τοξικότητας.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την οδηγία 92/69/ΕΟΚ, μέθοδος Β7.

#### 5.3.2. Μελέτη 90 ημερών από το στόμα

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει πάντα να αναφέρεται η υποχρόνια τοξικότητα (90 ημερών) της δραστικής ουσίας όταν χορηγείται σε επίμυ ή σκύλο από το στόμα. Όταν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι ο σκύλος είναι αρκετά πιο ευαίσθητος και όταν αυτά τα στοιχεία ενδέχεται να έχουν ιδιαίτερη σημασία για την παρέκταση των σχετικών με τα ζώα δεδομένων στον άνθρωπο, θα πρέπει να διεξάγεται και να αναφέρεται μια μελέτη τοξικότητας δώδεκα μηνών σε σκύλους.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Οδηγία 87/302/ΕΟΚ, μέρος Β, μελέτη υποχρόνιας τοξικότητας από το στόμα.

#### 5.3.3. Από άλλες οδούς

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρόσθετες μελέτες τοξικότητας από το δέρμα μπορεί να είναι χρήσιμες για την αξιολόγηση των επιπτώσεων στο χρήστη.

Όσον αφορά τις πτηνικές ουσίες (τάση ατμών > 10<sup>-2</sup> Pascal) απαιτείται η γνώμη εμπειρογνώμονα σχετικά με το αν οι μελέτες υποχρόνιας τοξικότητας πρέπει να διεξάγονται από το στόμα ή μέσω της εισπνοής.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

- Μελέτη 28 ημερών με χορήγηση από το δέρμα: οδηγία 92/69/ΕΟΚ, μέθοδος Β9,
- μελέτη 90 ημερών με χορήγηση από το δέρμα: οδηγία 87/302/ΕΟΚ, μέρος Β, υποχρόνια τοξικολογική μελέτη,

- μελέτη 28 ημερών, μέσω της εισπνοής: οδηγία 92/69/ΕΟΚ μέθοδος Β8,
- μελέτη 90 ημερών μέσω της εισπνοής: οδηγία 87/302/ΕΟΚ, μέρος Β, μελέτη υποχρόνιας τοξικότητας μέσω της εισπνοής.

#### 5.4. Δοκιμές γονοτοξικότητας

Σκοπός των δοκιμών

Οι μελέτες αυτές χρησιμεύουν για:

- την πρόβλεψη της γονοταξικής δυναμικότητας,
- τον πρόωγο εντοπισμό γονοτοξικών καρκινογόνων ουσιών,
- τη διερεύνηση του μηχανισμού δράσης ορισμένων καρκινογόνων ουσιών.

Για να αποφευχθούν οι εσφαλμένες αποκρίσεις ως αποτέλεσμα του ίδιου του συστήματος δοκιμής πρέπει να μην χρησιμοποιούνται υπέρμετρα τοξικές δόσεις κατά τις δοκιμασίες μεταλλαξιογένεσης ούτε *in vitro* ούτε *in vivo*. Η προσέγγιση αυτή θα πρέπει να αποτελεί το γενικό προσανατολισμό. Κρίνεται σημαντικό να υιοθετηθεί μία ευέλικτη προσέγγιση, με την επιλογή συμπληρωματικών δοκιμών ανάλογα με τα αποτελέσματα που θα προκύψουν σε κάθε στάδιο.

##### 5.4.1. Μελέτες *in vitro*

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει πάντα να διεξάγονται δοκιμές μεταλλαξιογένεσης *in vitro* (βακτηριολογική δοκιμασία γονιδιακών μεταλλάξεων, δοκιμή κλαστογένεσης στα κύτταρα των θηλαστικών και δοκιμή γονιδιακής μετάλλαξης στα κύτταρα των θηλαστικών).

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Αποδεκτές δοκιμές είναι:

Οδηγία 92/69/ΕΟΚ, μέθοδος Β14 — η δοκιμασία αντίστροφης μετάλλαξης σε *Salmonella Typhimurium*

Οδηγία 92/69/ΕΟΚ, μέθοδος Β10 — η κυτταρογενετική δοκιμή σε θηλαστικά *in vitro*

Οδηγία 87/302/ΕΟΚ, μέρος Β — η δοκιμασία γονιδιακών μεταλλάξεων στα κύτταρα των θηλαστικών *in vitro*.

##### 5.4.2. Μελέτες *in vivo*

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Εάν όλα τα αποτελέσματα των *in vitro* μελετών είναι αρνητικά, απαιτείται η διεξαγωγή περαιτέρω μελέτης λαμβάνοντας υπόψη τις υπάρχουσες σχετικές πληροφορίες (συμπεριλαμβανομένων τοξικοκινητικών, τοξικοδυναμικών και φυσικοχημικών δεδομένων καθώς και δεδομένων για ανάλογες ουσίες). Η μελέτη μπορεί να είναι, *in vivo* ή *in vitro*, χρησιμοποιώντας διαφορετικό σύστημα μεταβολισμού από αυτό/από αυτά που έχουν προηγουμένως χρησιμοποιηθεί.

Εάν ή δοκιμή κυτταρογένεσης *in vitro* είναι θετική, πρέπει να διεξάγεται δοκιμή *in vivo* με σωματικά κύτταρα (ανάλυση μεταφάσεως σε μυελό των οστών τρωκτικών ή δοκιμή μικροπυρήνων σε τρωκτικά).

Αν οποιαδήποτε από τις δοκιμές γονιδιακών μεταλλάξεων είναι θετική, τότε πρέπει να διεξάγεται δοκιμή *in vivo* για τη διερεύνηση της απογραμμάτιστης σύνθεσης DNA ή δοκιμή κηλίδας (spot test) σε ποντικό.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Αποδεκτές κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές είναι:

Οδηγία 92/69/ΕΟΚ, μέθοδος Β12 — δοκιμή μικροπυρήνων

Οδηγία 87/302/ΕΟΚ, μέρος Β — δοκιμή κηλίδας (spot test) σε ποντικό

Οδηγία 92/69/ΕΟΚ, μέθοδος Β11 — «*in vivo*» κυτταρογενετική δοκιμή θηλαστικών σε μυελό των οστών, χρωματοσωμική ανάλυση.

##### 5.4.3. Συμπληρωματικές *in vivo* μελέτες

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Όταν οποιοδήποτε από τα αποτελέσματα των δοκιμασιών *in vivo* σε σωματικά κύτταρα είναι θετικό, θα πρέπει ενδεχομένως να διεξαχθούν δοκιμές *in vivo* για τις επιπτώσεις στα βλαστικά κύτταρα. Η αναγκαιότητα διεξαγωγής αυτών των δοκιμών θα πρέπει να εξεταστεί κατά περίπτωση, αφού ληφθούν υπόψη οι πληροφορίες σχετικά με την τοξικοκινητική, τη χρήση και την αναμενόμενη έκθεση. Οι κατάλληλες δοκιμές θα περιλαμβάνουν την εξέταση της αλληλεπίδρασης με το DNA (όπως η δοκιμασία υπερέχοντος θανατηφόρου γονιδίου), των πιθανών κληρονομικά μεταβιβαζόμενων επιπτώσεων και ενδεχομένως, την ποσοτική εκτίμηση αυτών των επιπτώσεων. Σημειώνεται ότι λόγω του σύνθετου χαρακτήρα τους, η διεξαγωγή ποσοτικών μελετών θα πρέπει να αιτιολογείται δεόντως.

### 5.5. Χρόνια τοξικότητα και καρκινογένεση

#### Σκοπός των δοκιμών

Οι μελέτες χρόνιας τοξικότητας που διεξάγονται και αναφέρονται, καθώς και τα άλλα σχετικά δεδομένα και πληροφορίες για τη δραστική ουσία, πρέπει να είναι επαρκείς ώστε να καταστεί δυνατός ο προσδιορισμός των επιπτώσεων, μετά την επαναλαμβανόμενη έκθεση στη δραστική ουσία, και ειδικότερα πρέπει να είναι επαρκείς προκειμένου:

- να διερευνηθούν οι δυσμενείς επιπτώσεις που προκύπτουν από την έκθεση στη δραστική ουσία,
- να προσδιοριστούν, κατά περίπτωση, τα όργανα στόχος,
- να καθοριστούν οι σχέσεις δόσης-απόκρισης,
- να προσδιοριστούν οι αλλαγές στα συμπτώματα και εκδηλώσεις τοξικότητας και
- να καθοριστεί το επίπεδο όπου δεν παρατηρούνται δυσμενείς, επιπτώσεις (NOAEL).

Παρομοίως, οι μελέτες καρκινογένεσης και τα άλλα σχετικά δεδομένα και πληροφορίες για τη δραστική ουσία, πρέπει να είναι επαρκείς ώστε να εκτιμηθούν οι κίνδυνοι για τον άνθρωπο, μετά την επαναλαμβανόμενη έκθεση στη δραστική ουσία, και ειδικότερα πρέπει να είναι επαρκείς προκειμένου:

- να προσδιοριστούν οι καρκινογόνες επιπτώσεις από την έκθεση στη δραστική ουσία,
- να προσδιοριστούν οι συγκεκριμένοι όγκοι που προσβάλουν τα είδη και τα όργανα,
- να καθοριστούν οι σχέσεις δόσης-απόκρισης,
- για τις μη γονοτοξικές καρκινογόνες ουσίες, να προσδιοριστεί η ανώτατη δόση που δεν προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις (δόση κατωφλίου).

#### Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει να καθορίζεται η χρόνια τοξικότητα και η καρκινογένεση για κάθε δραστική ουσία. Εάν σε εξαιρετικές περιπτώσεις, υποστηρίζεται ότι οι δοκιμές αυτές δεν είναι αναγκαίες, αυτός ο ισχυρισμός πρέπει να είναι πλήρως τεκμηριωμένος, και πιο συγκεκριμένα πρέπει να αποδεικνύεται από τοξικοκινητικά δεδομένα ότι η δραστική ουσία δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό σύστημα, από το δέρμα ή το αναπνευστικό σύστημα.

#### Συνθήκες δοκιμής

Οι μελέτες χρόνιας τοξικότητας από το στόμα και καρκινογένεσης (δύο έτη) πρέπει να διεξάγονται σε επίμυ· οι μελέτες αυτές μπορεί να συνδυαστούν.

Η μελέτη καρκινογένεσης για τη δραστική ουσία πρέπει να διεξάγεται σε ποντικό εκτός εάν από τα ήδη διαθέσιμα δεδομένα αποδεικνύεται ότι τα αποτελέσματα της μελέτης καρκινογένεσης στον ποντικό είναι αρνητικά και ότι η ουσία δεν είναι γονοτοξική.

Όταν υποστηρίζεται ότι ο μηχανισμός καρκινογένεσης είναι μη γονοτοξικός, αυτό πρέπει να αποδεικνύεται πλήρως με όλα τα σχετικά πειραματικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι αναγκαία για να διευκρινιστεί ο πιθανός μηχανισμός δράσης.

Παρόλο που συνήθως χρησιμοποιούνται ως σημείο αναφοράς για τις αποκρίσεις στην αγωγή με τη δραστική ουσία τα δεδομένα από την ταυτόχρονη αγωγή ομάδων-μαρτύρων τα δεδομένα από την αγωγή ομάδας-μαρτύρων στο παρελθόν μπορεί να είναι χρήσιμα για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων συγκεκριμένων μελετών καρκινογένεσης. Όταν υποβάλλονται δεδομένα από την αγωγή ομάδων-μαρτύρων στο παρελθόν αυτά πρέπει να αφορούν τα ίδια είδη και τις ίδιες φυλές, διατηρούμενα σε ομοειδείς συνθήκες και να προέρχονται από πρόσφατες μελέτες. Οι πληροφορίες που παρέχονται σχετικά με τα δεδομένα από την αγωγή ομάδας-μαρτύρων στο παρελθόν πρέπει να περιλαμβάνουν:

- τον προσδιορισμό των ειδών και των φυλών, το όνομα του προμηθευτή, και την ταυτοποίηση της ομάδας ζώων εφόσον ο προμηθευτής διαθέτει πάνω από μία εκμετάλλευση σε διαφορετικές γεωγραφικές τοποθεσίες,
- το όνομα του εργαστηρίου και τις ημερομηνίες κατά τις οποίες πραγματοποιήθηκε η μελέτη,
- περιγραφή των γενικών συνθηκών που διατηρήθηκαν τα ζώα, συμπεριλαμβανομένων του τύπου του σιτηρεσίου ή της μάρκας της τροφής και, όταν είναι δυνατό, την ποσότητα της τροφής που κατανάλωσαν τα ζώα,
- κατά προσέγγιση την ηλικία σε ημέρες, των ζώων-μαρτύρων όταν άρχισε η μελέτη και κατά τη στιγμή της θανάτωσης ή του θανάτου,
- περιγραφή του τύπου θνησιμότητας της ομάδας-μάρτυρα που παρατηρήθηκε στη διάρκεια ή στο τέλος της μελέτης, και άλλες, σχετικές παρατηρήσεις (π.χ. ασθένειες, μολύνσεις),
- το όνομα του εργαστηρίου και των επιστημόνων που είναι υπεύθυνοι για τη συγκέντρωση και την ανάλυση των παθολογικών δεδομένων που προέκυψαν από τη μελέτη και
- μία δήλωση σχετικά με το είδος των όγκων που έχουν ενδεχομένως συνδυαστεί για τη συγκέντρωση των δεδομένων που αφορούν τη συχνότητα των επιπτώσεων.

Οι ελεγχόμενες δόσεις, συμπεριλαμβανομένης της υψηλότερης δόσης, πρέπει να επιλεγθούν με βάση τα αποτελέσματα των υποχρόνιων δοκιμών και με βάση τα δεδομένα μεταβολισμού και τοξικοκινητικότητας εφόσον είναι διαθέσιμα τη στιγμή του προγραμματισμού των σχετικών μελετών. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης κατά τη μελέτη καρκινογένεσης θα πρέπει να προκαλεί συμπτώματα ελάχιστης τοξικότητας όπως είναι η ελαφρά ύφεση του ρυθμού αύξησης του σωματικού βάρους (κάτω του 10%), χωρίς

να προκαλεί νέκρωση ιστών ούτε μεταβολικό κορεσμό και χωρίς να μεταβάλλεται ουσιαστικά το κανονικό όριο ζωής λόγω άλλων επιπτώσεων εκτός από τους όγκους. Εφόσον η μελέτη χρόνιας τοξικότητας διεξάγεται χωριστά, το υψηλότερο επίπεδο δόσεων πρέπει να προκαλεί σαφή συμπτώματα τοξικότητας χωρίς υπέρμετρη θνησιμότητα. Οι υψηλές δόσεις, που προκαλούν υπερβολική τοξικότητα δεν θεωρούνται σημαντικές για τις αξιολογήσεις που πρέπει να πραγματοποιηθούν.

Κατά τη συγκέντρωση των στοιχείων και τη σύνταξη των εκθέσεων δεν πρέπει να συνδυάζεται η συχνότητα εμφάνισης καλοήθων και κακοήθων όγκων, εκτός εάν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι οι καλοήθεις όγκοι γίνονται αργότερα κακοήθεις. Κατά τον ίδιο τρόπο, οι ανόμοιοι μεταξύ τους όγκοι, είτε είναι καλοήθεις είτε κακοήθεις, που αναπτύσσονται στο ίδιο όργανο, πρέπει να αναφέρονται ξεχωριστά. Προκειμένου να αποφευχθεί η σύγχυση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την ονοματολογία και την αναφορά των όγκων η ορολογία που έχει, για παράδειγμα, καθοριστεί από την Αμερικανική Εταιρεία Τοξικολόγων Παθολογο-ανατόμων<sup>(1)</sup>, ή από το Μητρώο Όγκων του Αννόβερου (RENI). Το σύστημα που χρησιμοποιήθηκε θα πρέπει να διευκρινιστεί.

Είναι ουσιώδους σημασίας το βιολογικό υλικό που επιλέχθηκε για την ιστοπαθολογική εξέταση, να περιλαμβάνει το υλικό που επιλέχθηκε για τη συγκέντρωση συμπληρωματικών πληροφοριών όσον αφορά τις βλάβες που εντοπίστηκαν κατά τη γενική παθολογική εξέταση. Πρέπει να διεξάγονται και να αναφέρονται ειδικές ιστολογικές τεχνικές (χρώσεις), ιστοχημικές τεχνικές και παρατηρήσεις με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο για να διευκρινιστεί, στις σχετικές περιπτώσεις, ο μηχανισμός δράσης.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Οι μελέτες πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την οδηγία 87/302/EOK, μέρος Β, δοκιμή χρόνιας τοξικότητας, δοκιμή καρκινογένεσης ή συνδυασμένη δοκιμή χρόνιας τοξικότητας/καρκινογένεσης.

### 5.6. Τοξικότητα για την αναπαραγωγή

Οι δύο βασικοί τύποι δυσμενών επιπτώσεων στην αναπαραγωγή είναι οι ακόλουθοι:

- μείωση της γονιμότητας αρσενικών και θηλυκών ατόμων και
- επιπτώσεις στην κανονική ανάπτυξη των απογόνων (τοξικότητα για την ανάπτυξη).

Πρέπει να διερευνώνται και να αναφέρονται οι πιθανές επιπτώσεις σε όλους τους τομείς της φυσιολογίας της αναπαραγωγής τόσο των αρσενικών όσο και των θηλυκών ατόμων, καθώς και οι πιθανές επιπτώσεις στην προγεννητική και στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Εάν σε εξαιρετικές περιπτώσεις, υποστηρίζεται ότι η δοκιμή αυτή δεν είναι αναγκαία, ο ισχυρισμός αυτός θα πρέπει να τεκμηριώνεται πλήρως.

Παρόλο που συνήθως χρησιμοποιούνται ως σημεία αναφοράς για τις αποκρίσεις στην αγωγή με τη δραστική ουσία τα δεδομένα από την ταυτόχρονη αγωγή ομάδας-μάρτυρα, τα δεδομένα από την αγωγή ομάδας-μαρτύρων στο παρελθόν μπορεί να είναι χρήσιμα για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων συγκεκριμένων μελετών σχετικά με την αναπαραγωγή. Όταν υποβάλλονται δεδομένα από την αγωγή ομάδων μαρτύρων στο παρελθόν αυτά πρέπει να αφορούν τα ίδια είδη και τις ίδιες φυλές, διατηρούμενα σε ομοειδείς συνθήκες και να προέρχονται από πρόσφατες μελέτες. Οι πληροφορίες που παρέχονται σχετικά με τα δεδομένα από την αγωγή ομάδων-μαρτύρων στο παρελθόν πρέπει να περιλαμβάνουν:

- τον προσδιορισμό των ειδών και των φυλών, το όνομα του προμηθευτή, και την ταυτοποίηση της ομάδας ζώων εφόσον ο προμηθευτής διαθέτει πάνω από μία εκμετάλλευση σε διαφορετικές γεωγραφικές τοποθεσίες,
- το όνομα του εργαστηρίου και τις ημερομηνίες κατά τις οποίες πραγματοποιήθηκε η μελέτη,
- περιγραφή των γενικών συνθηκών που διατηρήθηκαν τα ζώα, συμπεριλαμβανομένου του τύπου του σιτηρεσίου ή της μάρκας της τροφής και, όταν είναι δυνατό, την ποσότητα της τροφής που κατανάλωσαν τα ζώα,
- κατά προσέγγιση την ηλικία, σε ημέρες, των ζώων — μαρτύρων όταν άρχισε η μελέτη και κατά τη στιγμή της θανάτωσης ή του θανάτου,
- περιγραφή του τύπου θνησιμότητας της ομάδας — μάρτυρα που παρατηρήθηκε στη διάρκεια ή στο τέλος της μελέτης, και άλλες σχετικές παρατηρήσεις (π.χ. ασθένειες, μολύνσεις) και
- το όνομα του εργαστηρίου και των επιστημόνων που είναι υπεύθυνοι για τη συλλογή και την ανάλυση των τοξικολογικών δεδομένων που προέκυψαν από τη μελέτη.

#### 5.6.1. Μελέτες πολλαπλών γενεών

Σκοπός των δοκιμών

Οι μελέτες που αναφέρονται, όπως και τα άλλα σχετικά δεδομένα και πληροφορίες για τη δραστική ουσία, πρέπει να είναι επαρκείς ώστε να καταστεί δυνατός ο προσδιορισμός των επιπτώσεων για την αναπαραγωγή, μετά την επαναλαμβανόμενη έκθεση στη δραστική ουσία, και ειδικότερα πρέπει να είναι επαρκείς προκειμένου:

(1) Τυποποιημένο Σύστημα Ονοματολογίας και Διαγνωστικών Κριτηρίων — Οδηγοί για την Τοξικολογική Παθολογοανατομία.



- να προσδιοριστούν οι άμεσες και οι έμμεσες επιπτώσεις που προκαλούνται στην αναπαραγωγή από την έκθεση στη δραστική ουσία,
- να προσδιοριστεί η επαύξηση των γενικών τοξικών επιπτώσεων (που παρατηρήθηκαν κατά τις δοκιμές υποχρόνιας και χρόνιας τοξικότητας),
- να καθοριστούν οι σχέσεις δόσης-απόκρισης,
- να προσδιοριστούν οι αλλαγές στα συμπτώματα και εκδηλώσεις τοξικότητας και
- να καθοριστεί το επίπεδο όπου δεν παρατηρούνται δυσμενείς επιπτώσεις (NOAEL).

#### Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει πάντα να αναφέρεται μελέτη τοξικότητας για την αναπαραγωγή σε επίμυ για τουλάχιστον δύο γενεές.

#### Κατευθυντήρια γραμμή

Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την οδηγία 87/302/ΕΟΚ, μέρος Β, δοκιμή τοξικότητας για την αναπαραγωγή σε δύο γενεές. Επιπλέον, πρέπει να αναφέρεται το βάρος του οργάνου όταν πρόκειται για γεννητικά όργανα.

#### Επιπλέον μελέτες

Ενδεχομένως για την καλύτερη ερμηνεία των συνεπειών επί της αναπαραγωγής και εφόσον οι πληροφορίες αυτές δεν είναι επί του παρόντος διαθέσιμες, θα ήταν δυνατόν να κριθεί αναγκαίο να διεξαχθούν μελέτες ώστε να δοθούν οι ακόλουθες πληροφορίες:

- ξεχωριστές μελέτες επί αρσενικών και θηλυκών,
- πρωτόκολλα χωρισμένα σε τρία μέρη,
- δοκιμασία υπερέχοντος θανατηφόρου γονιδίου για τη γονιμότητα των αρσενικών,
- διασταυρώσεις αρσενικών που έχουν υποστεί αγωγή με θηλυκά που δεν έχουν υποστεί αγωγή και αντίστροφα,
- επιπτώσεις στη σπερματογένεση,
- επιπτώσεις στην ωογένεση,
- ζωηρότητα, κινητικότητα και μορφολογία σπέρματος και
- διερεύνηση της ορμονικής δραστηριότητας.

#### 5.6.2. Μελέτες τοξικότητας για την ανάπτυξη

##### Σκοπός των δοκιμών

Οι μελέτες που αναφέρονται, όπως και τα άλλα σχετικά δεδομένα και πληροφορίες για τη δραστική ουσία, πρέπει να είναι επαρκείς έτσι ώστε να καταστεί δυνατή η αξιολόγηση των επιπτώσεων στην ανάπτυξη του εμβρύου, μετά την επαναλαμβανόμενη έκθεση στη δραστική ουσία, και ειδικότερα πρέπει να είναι επαρκείς προκειμένου:

- να προσδιοριστούν οι άμεσες και οι έμμεσες επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου οι οποίες προκαλούνται από την έκθεση στη δραστική ουσία,
- να προσδιοριστεί η τοξικότητα για τις μητέρες,
- να καθοριστεί η σχέση μεταξύ των αποκρίσεων και της δόσης στις μητέρες και τους απογόνους,
- να προσδιοριστούν οι αλλαγές στα συμπτώματα και εκδηλώσεις τοξικότητας και
- να καθοριστεί το επίπεδο όπου δεν παρατηρούνται δυσμενείς επιπτώσεις (NOAEL).

Οι δοκιμές πρέπει επιπλέον να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την επαύξηση των γενικών τοξικών επιπτώσεων στα κυοφορούντα ζώα.

##### Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει πάντα να διεξάγονται μελέτες τερατογένεσης.

##### Συνθήκες δοκιμής

Η εξελικτική τοξικότητα πρέπει να καθορίζεται σε επίμυ και σε κουνέλι με χορήγηση από το στόμα. Οι διαμαρτίες και οι μεταβολές πρέπει να αναφέρονται ξεχωριστά. Στην αναφορά πρέπει να παρέχεται το γλωσσάριο όρων και αρχών διαγνωστικής για όλες τις διαμαρτίες και τις μεταβολές.

##### Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την οδηγία 87/302/ΕΟΚ, μέρος Β, δοκιμή τερατογένεσης σε τρωκτικά και μη-τρωκτικά.

**5.7. Μελέτες καθυστερημένης νευροτοξικότητας**

Σκοπός των δοκιμών

Η δοκιμή πρέπει να παρέχει επαρκή δεδομένα ώστε να αξιολογηθεί εάν η δραστική ουσία μπορεί να προκαλέσει καθυστερημένη νευροτοξικότητα έπειτα από οξεία έκθεση.

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Οι μελέτες αυτές πρέπει να διεξάγονται για τις ουσίες, με όμοια ή παρεμφερή δομή σε σχέση με αυτές που μπορούν να προκαλέσουν καθυστερημένη χρωτοξικότητα, όπως είναι οι οργανοφωσφορικές ενώσεις.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή 418 του ΟΟΣΑ.

**5.8. Άλλες τοξικολογικές μελέτες****5.8.1. Μελέτες τοξικότητας για τους μεταβολίτες όπως αναφέρεται στην εισαγωγή στο σημείο vii)**

Οι συμπληρωματικές μελέτες, όταν έχουν σχέση με ουσίες που δεν είναι η δραστική ουσία, δεν συγκαταλέγονται στις συνήθεις απαιτήσεις.

Οι αποφάσεις για τη διεξαγωγή συμπληρωματικών μελετών πρέπει να λαμβάνονται κατά περίπτωση.

**5.8.2. Συμπληρωματικές μελέτες για τη δραστική ουσία**

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η διεξαγωγή συμπληρωματικών μελετών μπορεί να κριθεί αναγκαία για την περαιτέρω διερεύνηση των παρατηρηθέντων επιπτώσεων. Αυτές οι μελέτες μπορεί να περιλαμβάνουν:

- μελέτες απορρόφησης, κατανομής, απέκκρισης και μεταβολισμού,
- μελέτες δυναμικού νευροτοξικότητας,
- μελέτες δυναμικού ανοσοτοξικότητας,
- μελέτες για άλλες οδούς χορήγησης.

Οι αποφάσεις για τη διεξαγωγή συμπληρωματικών μελετών πρέπει να λαμβάνονται κατά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα των διαθέσιμων μελετών τοξικότητας και μεταβολισμού και τις σημαντικότερες οδούς έκθεσης.

Οι απαιτούμενες μελέτες πρέπει να σχεδιαστούν ανάλογα με την περίπτωση, υπό το φως των ειδικών παραμέτρων που πρέπει να διερευνηθούν και των στόχων που πρέπει να επιτευχθούν.

**5.9. Ιατρικά δεδομένα**

Πρέπει να υποβάλλονται, εφόσον είναι διαθέσιμα και λαμβανομένων υπόψη των διατάξεων του άρθρου 5 της οδηγίας 80/1107/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 27ης Νοεμβρίου 1980 για την προστασία των εργαζομένων από κινδύνους που έχουν σχέση με χημικούς, φυσικούς και βιολογικούς παράγοντες κατά την εργασία<sup>(1)</sup>, τα δεδομένα και οι πληροφορίες που αφορούν την αναγνώριση των συμπτωμάτων δηλητηρίασης, και την αποτελεσματικότητα των πρώτων βοηθειών και των θεραπευτικών μέτρων. Αναφορά θα γίνεται ειδικότερα στην έρευνα για τη φαρμακολογία αντιδότην και τη φαρμακολογία ασφάλειας, η οποία θα πραγματοποιηθεί σε ζώα. Κατά περίπτωση, θα πρέπει να διερευνηθεί και να αναφερθεί το δυναμικό των πιθανών ανταγωνιστών στη δηλητηρίαση.

Τα διαθέσιμα δεδομένα και πληροφορίες για τις επιπτώσεις στον άνθρωπο από την έκθεση στη δραστική ουσία είναι ιδιαίτερα χρήσιμα προκειμένου να ελεγχθούν οι παρεκτάσεις και τα συμπεράσματα όσον αφορά τα όργανα στόχος, τις σχέσεις δόσης-απόκρισης και την αντιστρεπτικότητα των τοξικών επιπτώσεων. Αυτά τα δεδομένα μπορούν να συγκεντρωθούν από την έκθεση λόγω ατυχήματος ή κατά την εργασία.

**5.9.1. Ιατρική παρακολούθηση του προσωπικού της μονάδας παραγωγής**

Πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις για την εφαρμογή προγραμμάτων ιατρικής της εργασίας, καθώς και λεπτομερείς πληροφορίες για το σχεδιασμό του προγράμματος, όσον αφορά την έκθεση στη δραστική ουσία και σε άλλα χημικά προϊόντα. Οι αναφορές αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν, όταν είναι δυνατό, δεδομένα σχετικά με το μηχανισμό δράσης της δραστικής ουσίας, και, εφόσον υπάρχουν, δεδομένα από τα άτομα που εκτέθηκαν στη δραστική ουσία σε μονάδες παραγωγής ή από την εφαρμογή της δραστικής ουσίας (π.χ. δοκιμή αποτελεσματικότητας).

Πρέπει επίσης να αναφέρονται οι διαθέσιμες πληροφορίες για την ευαισθητοποίηση, συμπεριλαμβανομένης της αλλεργικής απόκρισης των εργαζομένων και άλλων ατόμων που εκτέθηκαν στη δραστική ουσία και, ενδεχομένως, λεπτομέρειες για περιπτώσεις υπερευαισθησίας. Οι πληροφορίες που παρέχονται πρέπει να περιλαμβάνουν λεπτομέρειες για τη συχνότητα, το επίπεδο και τη διάρκεια της έκθεσης, τα συμπτώματα και άλλες σχετικές κλινικές πληροφορίες.

(<sup>1</sup>) ΕΕ αριθ. L 327 της 3. 12. 1980, σ. 8.

### 5.9.2. Άμεση παρατήρηση, π.χ. κλινικές περιπτώσεις και περιπτώσεις δηλητηρίασης

Οι διαθέσιμες εκθέσεις από δημοσιευμένες εργασίες, σχετικά με τις κλινικές περιπτώσεις και τις περιπτώσεις δηλητηρίασης, είτε προέρχονται από επιστημονικά περιοδικά είτε από επίσημες εκθέσεις, πρέπει να υποβάλλονται μαζί με τις εκθέσεις για τις μελέτες παρακολούθησης που ενδεχομένως να πραγματοποιήθηκαν. Αυτές οι εκθέσεις πρέπει να περιλαμβάνουν πλήρη περιγραφή του χαρακτήρα, του επιπέδου και της διάρκειας της έκθεσης, καθώς και τα κλινικά συμπτώματα, τις πρώτες βοήθειες, τα θεραπευτικά μέτρα που εφαρμόστηκαν και τις μετρήσεις και τις παρατηρήσεις που πραγματοποιήθηκαν. Οι συνοπτικές και οι αόριστες πληροφορίες δεν έχουν καμία αξία.

Η τεκμηρίωση αυτή, όταν συνοδεύεται με τις αναγκαίες λεπτομέρειες μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την επιβεβαίωση της παρεκτάσης των δεδομένων των σχετικών με τα ζώα στον άνθρωπο και για τον εντοπισμό απρόβλεπτων δυσμενών επιπτώσεων που αφορούν μόνο τον άνθρωπο.

### 5.9.3. Παρατηρήσεις σχετικά με την έκθεση του πληθυσμού, και επιδημιολογικές μελέτες κατά περίπτωση

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν ιδιαίτερη αξία και πρέπει να υποβάλλονται εφόσον είναι διαθέσιμες, και να συνοδεύονται από δεδομένα σχετικά με τα επίπεδα και τη διάρκεια της έκθεσης, στην περίπτωση που έχουν διεξαχθεί σύμφωνα με αναγνωρισμένες προδιαγραφές<sup>(1)</sup>.

### 5.9.4. Διάγνωση δηλητηρίασης (προσδιορισμός δραστικής ουσίας, μεταβολιτών), ειδικά συμπτώματα δηλητηρίασης, κλινικές δοκιμές

Πρέπει να παρέχεται λεπτομερής περιγραφή των κλινικών δειγμάτων και συμπτωμάτων δηλητηρίασης, συμπεριλαμβανομένων, εφόσον είναι διαθέσιμα, των πρόωγων δειγμάτων και συμπτωμάτων καθώς και πλήρη περιγραφή των κλινικών δοκιμών και του χρονικού διαστήματος που πέρασε από την κατάποση, τη δερματική έκθεση ή την εισπνοή διαφόρων ποσοτήτων της δραστικής ουσίας.

### 5.9.5. Προτεινόμενη αγωγή: πρώιμα σχήματα θεραπευτικής αγωγής, αντίδοτα, ιατρική αγωγή

Πρέπει να αναφέρονται τα πρώιμα σχήματα θεραπευτικής αγωγής που χρησιμοποιούνται αφενός στην περίπτωση δηλητηρίασης (πραγματικής και πιθανής) και, αφετέρου, στην περίπτωση μόλυνσης των οφθαλμών.

Πρέπει να περιγράφονται πλήρως τα θεραπευτικά σχήματα που θα χρησιμοποιούνται στην περίπτωση δηλητηρίασης ή μόλυνσης των οφθαλμών, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αντιδότων εφόσον υπάρχουν. Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες από εμπειρίες από την πράξη, εφόσον υπάρχουν και είναι διαθέσιμες, ή αλλιώς σε θεωρητικό επίπεδο, σχετικά με την αποτελεσματικότητα των εναλλακτικών θεραπευτικών σχημάτων ανάλογα με την περίπτωση. Πρέπει να περιγράφονται οι αντεδείξεις που αφορούν τα διάφορα θεραπευτικά σχήματα, και ειδικότερα εκείνες που αφορούν τα "γενικά ιατρικά προβλήματα" και τις συνθήκες.

### 5.9.6. Αναμενόμενες επιπτώσεις της δηλητηρίασης

Εφόσον είναι γνωστές, πρέπει να περιγράφονται οι αναμενόμενες επιπτώσεις της δηλητηρίασης και η διάρκεια αυτών των επιπτώσεων και να αναφέρονται:

- ο τύπος, το επίπεδο και η διάρκεια της έκθεσης ή της κατάποσης και
- η χρονική περίοδος από την έκθεση ή την κατάποση μέχρι την εφαρμογή της θεραπευτικής αγωγής.

### 5.10. Σύνοψη των τοξικολογικών δεδομένων στα θηλαστικά και συνολική αξιολόγηση

Μία σύνοψη όλων των δεδομένων και των πληροφοριών που προβλέπονται στα σημεία 5.1 μέχρι 5.10, πρέπει να υποβάλλεται και να περιλαμβάνει λεπτομερή και κριτική αξιολόγηση αυτών των δεδομένων βάσει κατάλληλων κριτηρίων και κατευθυντήριων γραμμών για την αξιολόγηση και τη λήψη αποφάσεων, με ιδιαίτερη αναφορά στους πραγματικούς και τους δυνητικούς κινδύνους για τον άνθρωπο και τα ζώα, και στο μέγεθος, την ποιότητα και την αξιοπιστία της βάσης δεδομένων.

Υπό το φως των ευρημάτων από τη μελέτη των αναλυτικών χαρακτηριστικών των παρτίδων της δραστικής ουσίας (σημείο 1.11) και των πιθανών συμπληρωματικών μελετών [σημείο 5. iv)], πρέπει, κατά περίπτωση, να αποδεικνύεται το κατά πόσο συμφωνούν τα δεδομένα που υποβλήθηκαν για την αξιολόγηση των τοξικολογικών χαρακτηριστικών της δραστικής ουσίας με εκείνα που αναφέρονται για την παραγωγή της.

Με βάση την αξιολόγηση της βάσης δεδομένων, τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και τα κριτήρια για τη λήψη αποφάσεων, πρέπει να αιτιολογούνται τα NOAEL που προτάθηκαν για κάθε σχετική μελέτη.

Βάσει αυτών των δεδομένων πρέπει να υποβάλλονται προτάσεις επιστημονικά αιτιολογημένες για τον καθορισμό της αποδεκτής ημερησίας λήψης (ADI), και του επιπέδου έκθεσης για το χρήστη (AOEL) για τη δραστική ουσία.»

(<sup>1</sup>) Κατευθυντήριες γραμμές για την Ορθή Επιδημιολογική Πρακτική για την Έρευνα Εργασίας και Περιβάλλοντος, που καθορίστηκαν από την Ομάδα Εργασίας για την Επιδημιολογία της Ένωσης Παραγωγών Χημικών Προϊόντων, ως μέρος του Επιδημιολογικού Κέντρου Τεκμηρίωσης και Πληροφοριών (ERIC), Πρότυπο Σχέδιο, 1991.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

## «7. ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Για την ορθή αξιολόγηση της τοξικότητας των παρασκευασμάτων πρέπει να υποβάλλονται επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την οξεία τοξικότητα, τον ερεθισμό και την ευαισθητοποίηση της δραστικής ουσίας. Όταν είναι δυνατό, πρέπει να υποβάλλονται πρόσθετες πληροφορίες για τον τρόπο της τοξικής δράσης, τα τοξικολογικά χαρακτηριστικά και όλες τις άλλες γνωστές τοξικολογικές πλευρές της δραστικής ουσίας.

Όσον αφορά την επίδραση που μπορεί να έχουν οι προσμείξεις και τα άλλα συστατικά στην τοξικολογική συμπεριφορά, είναι ουσιώδους σημασίας κάθε μελέτη που υποβάλλεται να περιλαμβάνει λεπτομερή περιγραφή (προδιαγραφές) του υλικού που χρησιμοποιήθηκε. Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται χρησιμοποιώντας το φυτοπροστατευτικό προϊόν που πρόκειται να εγκριθεί.

## 7.1. Οξεία τοξικότητα

Οι μελέτες, τα δεδομένα και οι πληροφορίες που υποβάλλονται και αξιολογούνται πρέπει να είναι επαρκείς ώστε να καταστεί δυνατός ο προσδιορισμός των επιπτώσεων έπειτα από εφάπαξ έκθεση στο φυτοπροστατευτικό προϊόν, και ειδικότερα να προσδιορισθεί ή να αναφερθεί:

- η τοξικότητα του φυτοπροστατευτικού προϊόντος,
- η τοξικότητα του φυτοπροστατευτικού προϊόντος η σχετική με τη δραστική ουσία,
- η εξέλιξη στο χρόνο και τα χαρακτηριστικά της επίπτωσης με λεπτομερή περιγραφή των αλλαγών συμπεριφοράς και των πιθανών σημαντικών παθολογοανατομικών ευρημάτων μετά τη θανάτωση,
- όταν είναι δυνατό, ο τρόπος της τοξικής δράσης και
- ο σχετικός κίνδυνος που συνδέεται με τις διάφορες οδούς έκθεσης.

Παρόλο που ο κύριος στόχος των εν λόγω μελετών είναι να εκτιμηθεί η κλίμακα τοξικότητας, οι πληροφορίες που υποβάλλονται θα πρέπει επίσης να επιτρέπουν την ταξινόμηση της δραστικής ουσίας σύμφωνα με την οδηγία 78/631/ΕΟΚ. Οι πληροφορίες που συγκεντρώνονται κατά τις δοκιμές οξείας τοξικότητας είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για την αξιολόγηση των κινδύνων που μπορεί να προκύψουν σε περίπτωση ατυχήματος.

## 7.1.1. Από το στόμα

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει πάντα να διεξάγεται δοκιμή οξείας τοξικότητας από το στόμα για τα φυτοπροστατευτικά προϊόντα που περιέχουν μία δραστική ουσία, εκτός αν η αρμόδια αρχή έχει πεισθεί από τον αιτούντα ότι μπορεί να γίνει επίκληση του άρθρου 3 παράγραφος 2 της οδηγίας 78/631/ΕΟΚ.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τη μέθοδο B1 ή B1a που προβλέπονται στην οδηγία 92/69/ΕΟΚ.

## 7.1.2. Από το δέρμα

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει πάντα να διεξάγεται δοκιμή οξείας τοξικότητας από το δέρμα για τα φυτοπροστατευτικά προϊόντα που περιέχουν μια δραστική ουσία, εκτός αν η αρμόδια αρχή έχει πεισθεί από τον αιτούντα ότι μπορεί να γίνει επίκληση του άρθρου 3 παράγραφος 2 της οδηγίας 78/631/ΕΟΚ.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την οδηγία 92/69/ΕΟΚ, μέθοδος B3.

## 7.1.3. Με την εισπνοή

Σκοπός των δοκιμών

Με τις δοκιμές αυτές καθορίζεται η τοξικότητα σε επίμυ μέσω της εισπνοής του φυτοπροστατευτικού προϊόντος ή του καπνού που προκαλεί.

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Δοκιμές πρέπει να διεξάγονται όταν το φυτοπροστατευτικό προϊόν:

- είναι αέριο ή υγροποιημένο αέριο,
- πρόκειται να χρησιμοποιηθεί ως μέσο υποκαπνισμού,
- πρόκειται να χρησιμοποιηθεί με εξοπλισμό εκνεφώσεως,
- είναι παρασκεύασμα που εκλείει ατμούς ή αερολύματα,

- έχει τη μορφή σκόνης και περιέχει σημαντική αναλογία σωματιδίων διαμέτρου  $< 50 \mu$  ( $> 1\%$  κατά βάρος),
- εφαρμόζεται από αεροπλάνο σε περιπτώσεις όπου έχει σχέση η έκθεση σε εισπνοή,
- περιέχει δραστική ουσία με πίεση ατμών  $> 1 \times 10^{-2}$  Pa και πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε κλειστούς χώρους όπως σε αποθήκες ή θερμοκήπια,
- πρόκειται να εφαρμοστεί κατά τρόπο που εκλείπει σημαντική αναλογία σωματιδίων ή σταγονιδίων διαμέτρου  $< 50 \mu$  ( $> 1\%$  κατά βάρος).

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την οδηγία 92/69/ΕΟΚ, μέθοδος Β2.

#### 7.1.4. Ερεθιστικότητα δέρματος

Σκοπός των δοκιμών

Οι δοκιμές πρέπει να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την πιθανή ερεθιστικότητα που προκαλεί το φυτοπροστατευτικό προϊόν στο δέρμα συμπεριλαμβανομένης της πιθανής αντιστρεπτότητας των παρατηρούμενων επιπτώσεων.

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Η ερεθιστικότητα που προκαλεί το φυτοπροστατευτικό προϊόν στο δέρμα πρέπει να προσδιοριστεί, εκτός όταν, όπως δεικνύεται στις κατευθυντήριες γραμμές, αναμένονται σοβαρές βλάβες στο δέρμα ή όταν οι συνέπειες είναι δυνατόν να μη ληφθούν υπόψη.

Συνθήκες της δοκιμής

Άμεμπτο δέρμα κουνελιού.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την οδηγία 92/69/ΕΟΚ, μέθοδος Β4.

#### 7.1.5. Ερεθισμός των οφθαλμών

Σκοπός των δοκιμών

Οι δοκιμές παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον πιθανό ερεθισμό που προκαλεί το φυτοπροστατευτικό προϊόν στους οφθαλμούς, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής αντιστρεπτότητας των επιπτώσεων.

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει να διεξάγονται δοκιμές για τον ερεθισμό των οφθαλμών εκτός εάν αναμένεται, όπως αναφέρεται στις κατευθυντήριες γραμμές, ότι θα προκληθούν σοβαρές βλάβες στους οφθαλμούς.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Ο ερεθισμός των οφθαλμών πρέπει να καθορίζεται σύμφωνα με την οδηγία 92/69/ΕΟΚ, μέθοδος Β5.

#### 7.1.6. Ευαισθητοποίηση δέρματος

Σκοπός των δοκιμών

Οι δοκιμές πρέπει να παρέχουν επαρκή στοιχεία προκειμένου να αξιολογηθούν οι πιθανές αντιδράσεις δερματικής ευαισθητοποίησης στο φυτοπροστατευτικό προϊόν.

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Δοκιμές πρέπει πάντα να διεξάγονται εκτός εάν είναι γνωστό ότι η (οι) δραστική(ές) ουσία(ες) ή τα βοηθητικά συνθέσεως έχουν ιδιότητες δερματικής ευαισθητοποίησης.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Οι δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την οδηγία 92/69/ΕΟΚ, μέθοδος Β6.

#### 7.1.7. Συμπληρωματικές μελέτες για το συνδυασμό φυτοπροστατευτικών προϊόντων

Σκοπός των δοκιμών

Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι αναγκαίο να διεξάγονται οι μελέτες που αναφέρονται στα σημεία 7.1.1 μέχρι 7.1.6 για ένα συνδυασμό φυτοπροστατευτικών προϊόντων όταν στην ετικέτα του προϊόντος αναφέρονται ενδείξεις για τη χρησιμοποίηση του φυτοπροστατευτικού προϊόντος με άλλα φυτοπροστατευτικά προϊόντα ή/και με ενισχυτικά ως χύδην μείγμα. Οι αποφάσεις ως προς την ανάγκη διεξαγωγής συμπληρωματικών μελετών πρέπει να λαμβάνονται κατά περίπτωση, αφού ληφθούν υπόψη τα αποτελέσματα από τις μελέτες οξείας τοξικότητας για κάθε φυτοπροστατευτικό προϊόν, η πιθανότητα έκθεσης στο συνδυασμό των σχετικών προϊόντων και οι διαθέσιμες πληροφορίες ή εμπειρίες για τα σχετικά προϊόντα ή άλλα παρεμφερή προϊόντα.

## 7.2. Δεδομένα για την έκθεση

### 7.2.1. Έκθεση του χρήστη

Οι κίνδυνοι για εκείνους που χρησιμοποιούν τα φυτοπροστατευτικά προϊόντα εξαρτώνται από τις φυτικές, χημικές και τοξικολογικές ιδιότητες του φυτοπροστατευτικού προϊόντος καθώς και από τον τύπο του προϊόντος (αυτούσιο ή αραιωμένο), και την οδό, το βαθμό και τη διάρκεια της έκθεσης. Πρέπει να συγκεντρώνονται και να αναφέρονται επαρκείς πληροφορίες και δεδομένα προκειμένου να αξιολογηθεί το μέγεθος της έκθεσης στη (στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή/και στις τοξικολογικά σημαντικές ενώσεις του φυτοπροστατευτικού προϊόντος που ενδέχεται να προκύψουν κατά τις προτεινόμενες συνθήκες χρησιμοποίησης. Οι πληροφορίες αυτές θα αποτελέσουν επίσης τη βάση για την επιλογή των κατάλληλων μέτρων προστασίας συμπεριλαμβανομένου του ατομικού εξοπλισμού προστασίας που θα χρησιμοποιεί ο χρήστης και ο οποίος θα πρέπει να διευκρινίζεται στην ετικέτα.

#### 7.2.1.1. Εκτίμηση της έκθεσης του χρήστη

##### Σκοπός της εκτίμησης

Εκτίμηση πρέπει να πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας, εφόσον υπάρχει, ένα υπολογιστικό μοντέλο καταλληλότητας προκειμένου να αξιολογηθεί η έκθεση του χρήστη που μπορεί να προκύψει κάτω από τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης.

##### Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται εκτίμηση

Η εκτίμηση της έκθεσης του χρήστη πρέπει πάντα να είναι πλήρης.

##### Συνθήκες για την εκτίμηση

Εκτίμηση πρέπει να πραγματοποιείται για κάθε μέθοδο εφαρμογής και για κάθε εξοπλισμό εφαρμογής που προτείνεται για τη χρησιμοποίηση του φυτοπροστατευτικού προϊόντος αφού ληφθούν υπόψη οι απαιτήσεις που απορρέουν από τις διατάξεις της οδηγίας 78/631/ΕΟΚ, σχετικά με την κατάταξη και τη σήμανση για το χειρισμό διαλυμένου ή αδιάλυτου προϊόντος καθώς και οι διαφορετικοί τύποι και τα διαφορετικά μεγέθη των περιεκτών που θα χρησιμοποιηθούν, τα μείγματα, οι τρόποι μεταφοράς, η εφαρμογή του φυτοπροστατευτικού προϊόντος, οι καιρικές συνθήκες, και, ενδεχομένως, ο καθαρισμός και η συνήθης συντήρηση του εξοπλισμού εφαρμογής.

Αρχικά πρέπει να πραγματοποιηθεί εκτίμηση βάσει της υπόθεσης ότι ο χρήστης δεν χρησιμοποιεί ατομικό εξοπλισμό προστασίας.

Ανάλογα με την περίπτωση, θα πρέπει να πραγματοποιείται μια δεύτερη εκτίμηση βάσει της υπόθεσης ότι ο χρήστης χρησιμοποιεί έναν αποτελεσματικό εξοπλισμό προστασίας που μπορεί εύκολα να τον προμηθευτεί και να τον χρησιμοποιήσει. Όταν τα μέτρα προστασίας διευκρινίζονται στην ετικέτα, τα μέτρα αυτά θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την εκτίμηση.

#### 7.2.1.2. Μέτρηση της έκθεσης του χρήστη

##### Σκοπός των δοκιμών

Οι δοκιμές πρέπει να παρέχουν επαρκή δεδομένα προκειμένου να αξιολογηθεί η έκθεση του χρήστη που μπορεί να σημειωθεί κάτω από τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης.

##### Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει να αναφέρονται δεδομένα για την πραγματική έκθεση από την εκάστοτε οδό ή οδούς έκθεσης όταν τα αποτελέσματα της εκτίμησης κινδύνων δείχνουν ότι η οριακή τιμή για την υγεία παρουσιάζει υπέρβαση.

Για παράδειγμα, αυτό θα συνέβαινε στην περίπτωση που τα αποτελέσματα σχετικά με την έκθεση του χρήστη που προβλέπεται στο σημείο 7.2.1.1 δείχνουν ότι:

- μπορούν να ξεπεραστούν τα αποδεκτά επίπεδα έκθεσης του χρήστη (AOEL) που έχει καθοριστεί στο πλαίσιο της ένταξης της (των) δραστική(ών) ουσίας(ών) στο παράρτημα I ή/και
- μπορεί να ξεπεραστούν οι οριακές τιμές που καθορίζονται για τη δραστική ουσία ή/και για τις τοξικολογικά σημαντικές ενώσεις του φυτοπροστατευτικού προϊόντος σύμφωνα με την οδηγία 80/1107/ΕΟΚ σχετικά με την προστασία των εργαζομένων από τους κινδύνους που διατρέχουν από την έκθεση σε χημικούς, φυσικούς και βιολογικούς παράγοντες κατά την εργασία, και σύμφωνα με την οδηγία 90/394/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 28ης Ιουνίου 1990 σχετικά με την προστασία των εργαζομένων από τους κινδύνους που διατρέχουν από την έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες κατά την εργασία<sup>(1)</sup>.

Δεδομένα από την πραγματική έκθεση πρέπει επίσης να αναφέρονται όταν δεν υπάρχει κατάλληλο υπολογιστικό μοντέλο ή κατάλληλα δεδομένα για τη διεξαγωγή της αξιολόγησης που προβλέπεται στο σημείο 7.2.1.1.

Όταν η δερματική έκθεση είναι η κυριότερη οδός έκθεσης, η διεξαγωγή δοκιμής απορρόφησης από το δέρμα ή τα αποτελέσματα της υποξείας δερματολογικής μελέτης, εφόσον δεν έχει ήδη πραγματοποιηθεί, θα είναι μια χρήσιμη εναλλακτική δοκιμή για τη συλλογή δεδομένων τα οποία θα συμβάλουν στη βελτίωση της εκτίμησης που προβλέπεται στο σημείο 7.2.1.1.

(<sup>1</sup>) ΕΕ αριθ. L 196 της 26. 7. 1990, σ. 1.

### Συνθήκες της δοκιμής

Η δοκιμή πρέπει να διεξάγεται σε συνθήκες πραγματικής έκθεσης λαμβάνοντας υπόψη τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης.

#### 7.2.2. Παθητική έκθεση

Υπάρχει πιθανότητα έκθεσης των παρευρισκομένων κατά την εφαρμογή των φυτοπροστατευτικών προϊόντων. Επαρκείς πληροφορίες και δεδομένα πρέπει να αναφερθούν και να αποτελέσουν τη βάση για την επιλογή των κατάλληλων συνθηκών χρήσης, συμπεριλαμβανομένου του αποκλεισμού των μη εχόντων εργασία από τους χώρους εφαρμογής.

#### Σκοπός της εκτίμησης

Εκτίμηση πρέπει να πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας, εφόσον υπάρχει, ένα υπολογιστικό μοντέλο καταλληλότητας προκειμένου να αξιολογηθεί η έκθεση των παρευρισκομένων που μπορεί να προκύψει κάτω από τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης.

#### Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται εκτίμηση

Η εκτίμηση της παθητικής έκθεσης πρέπει πάντα να είναι πλήρης.

#### Συνθήκες για την εκτίμηση

Η παθητική έκθεση πρέπει να εκτιμάται για κάθε μέθοδο εφαρμογής. Η εκτίμηση πραγματοποιείται βάσει της υπόθεσης ότι οι παρευρισκόμενοι δεν χρησιμοποιούν ατομικό εξοπλισμό προστασίας.

Μετρήσεις μοντέλου παθητικής έκθεσης μπορεί να απαιτούνται όταν υπάρχει πιθανότητα έκθεσης των παρευρισκομένων.

#### 7.2.3. Έκθεση των εργαζομένων

Υπάρχει πιθανότητα έκθεσης των εργαζομένων μετά την εφαρμογή των φυτοπροστατευτικών προϊόντων, όταν εισέρχονται σε χώρους ή εγκαταστάσεις στους οποίους έχει γίνει εφαρμογή ή όταν χρησιμοποιούν φυτά ή φυτικά προϊόντα στα οποία υπάρχουν κατάλοιπα. Πρέπει να αναφέρονται επαρκείς πληροφορίες και δεδομένα που θα αποτελέσουν τη βάση για την επιλογή των κατάλληλων μέτρων προστασίας, συμπεριλαμβανομένων των περιόδων αναμονής και νέας εφαρμογής.

##### 7.2.3.1. Εκτίμηση της έκθεσης των εργαζομένων

#### Σκοπός της εκτίμησης

Εκτίμηση πρέπει να πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας εφόσον υπάρχει, ένα υπολογιστικό μοντέλο καταλληλότητας προκειμένου να αξιολογηθεί η έκθεση των εργαζομένων που μπορεί να προκύψει κάτω από τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης.

#### Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται εκτίμηση

Η εκτίμηση για την έκθεση των εργαζομένων πρέπει πάντα να είναι πλήρης.

#### Συνθήκες για την εκτίμηση

Η έκθεση των εργαζομένων πρέπει να εκτιμάται για κάθε καλλέργεια και εργασία που πρόκειται να εκτελεστεί.

Αρχικά, η εκτίμηση πρέπει να πραγματοποιείται με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία για την αναμενόμενη έκθεση όταν ο εργαζόμενος δεν χρησιμοποιεί μέσα ατομικής προστασίας.

Ανάλογα με την περίπτωση, θα πρέπει να πραγματοποιείται μια δεύτερη εκτίμηση βάσει της υπόθεσης ότι ο εργαζόμενος χρησιμοποιεί έναν αποτελεσματικό εξοπλισμό και μπορεί εύκολα να τον προμηθευτεί και να το χρησιμοποιήσει.

Ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να πραγματοποιείται συμπληρωματική εκτίμηση χρησιμοποιώντας δεδομένα σχετικά με την ποσότητα των μεταφερόμενων καταλοίπων κάτω από τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης.

##### 7.2.3.2. Μέτρηση της έκθεσης των εργαζομένων

#### Σκοπός της δοκιμής

Η δοκιμή πρέπει να παρέχει επαρκή δεδομένα προκειμένου να αξιολογηθεί η έκθεση των εργαζομένων που μπορεί να σημειωθεί κάτω από τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης.

#### Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Πρέπει να αναφέρονται δεδομένα για την πραγματική έκθεση από την εκάστοτε οδό ή οδούς έκθεσης όταν τα αποτελέσματα της εκτίμησης κινδύνων δείχνουν ότι η οριακή τιμή για την υγεία παρουσιάζει

υπέρβαση. Για παράδειγμα, αυτό θα συνέβαινε στην περίπτωση που τα αποτελέσματα σχετικά με την έκθεση του χρήστη που προβλέπεται στο σημείο 7.2.1.1 δείχνουν ότι:

- μπορούν να ξεπεραστούν τα αποδεκτά επίπεδα έκθεσης του χρήστη (AOEL) που έχει καθοριστεί στο πλαίσιο της ένταξης της (των) δραστικής(ών) ουσίας(ών) στο παράρτημα I ή/και
- μπορεί να ξεπεραστούν οι οριακές τιμές που καθορίζονται για τη δραστική ουσία ή/και για τις τοξικολογικά σημαντικές ενώσεις του φυτοπροστατευτικού προϊόντος σύμφωνα με την οδηγία 80/1107/ΕΟΚ σχετικά με την προστασία των εργαζομένων από τους κινδύνους που διατρέχουν από την έκθεση σε χημικούς, φυσικούς και βιολογικούς παράγοντες κατά την εργασία, και σύμφωνα με την οδηγία 90/394/ΕΟΚ σχετικά με την προστασία των εργαζομένων από τους κινδύνους που διατρέχουν από την έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες κατά την εργασία.

Δεδομένα από την πραγματική έκθεση πρέπει επίσης να αναφέρονται όταν δεν υπάρχει κατάλληλο υπολογιστικό μοντέλο ή κατάλληλα δεδομένα για τη διεξαγωγή της αξιολόγησης που προβλέπεται στο σημείο 7.2.3.1.

Όταν η δερματική έκθεση είναι η κυριότερη οδός έκθεσης, η διεξαγωγή δοκιμής απορρόφησης από το δέρμα, εφόσον δεν έχει ήδη πραγματοποιηθεί, θα είναι μια χρήσιμη εναλλακτική δοκιμή για τη συλλογή δεδομένων τα οποία θα συμβάλουν στη βελτίωση της εκτίμησης που προβλέπεται στο σημείο 7.2.3.1.

Συνθήκες της δοκιμής

Η δοκιμή πρέπει να διεξάγεται σε συνθήκες πραγματικής έκθεσης λαμβάνοντας υπόψη τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης.

### 7.3. Απορρόφηση από το δέρμα

Σκοπός των δοκιμών

Οι δοκιμές πρέπει να παρέχουν μια μέτρηση της απορρόφησης της δραστικής ουσίας και των τοξικολογικά σημαντικών ενώσεων από το δέρμα.

Περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται δοκιμή

Η μελέτη αυτή πρέπει να διεξάγεται όταν η έκθεση από το δέρμα είναι μία από τις σημαντικότερες οδούς έκθεσης και όταν από την εκτίμηση κινδύνων προκύπτει ότι έχει ξεπεραστεί μία οριακή τιμή βασισμένη στην υγεία. Αυτό συμβαίνει π.χ. όταν τα αποτελέσματα της εκτίμησης ή της μέτρησης της έκθεσης του χρήστη που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το σημείο 7.2.1.1 ή 7.2.1.2 δείχνουν ότι:

- μπορούν να ξεπεραστούν τα αποδεκτά επίπεδα έκθεσης του χρήστη (AOEL) που έχει καθοριστεί στο πλαίσιο της ένταξης της δραστικής ουσίας(ων) στο παράρτημα I ή/και
- μπορεί να ξεπεραστούν οι οριακές τιμές που καθορίζονται για τη δραστική ουσία ή/και για το από τοξικολογική άποψη σημαντικά συστατικά του φυτοπροστατευτικού προϊόντος σύμφωνα με την οδηγία 80/1107/ΕΟΚ σχετικά με την προστασία των εργαζομένων από τους κινδύνους που διατρέχουν από την έκθεση σε χημικούς, φυσικούς και βιολογικούς παράγοντες κατά την εργασία, και σύμφωνα με την οδηγία 90/394/ΕΟΚ σχετικά με την προστασία των εργαζομένων από τους κινδύνους που διατρέχουν από την έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες κατά την εργασία.

Συνθήκες δοκιμών

Καταρχήν, πρέπει να αναφερθούν δεδομένα από μελέτη απορρόφησης in vivo σε δέρμα επίμυος. Όταν τα αποτελέσματα της εκτίμησης που πραγματοποιήθηκε με βάση αυτά τα δεδομένα εντάσσονται στην εκτίμηση κινδύνων, και εφόσον παραμείνει μια ένδειξη υπερβολικής έκθεσης, θα είναι αναγκαίο να διεξαχθεί συγκριτική μελέτη απορρόφησης in vitro σε δέρμα επίμυος και ανθρώπου.

Κατευθυντήριες γραμμές για τις δοκιμές

Πρέπει να χρησιμοποιηθούν τα κατάλληλα στοιχεία από την κατευθυντήρια γραμμή 417 του ΟΟΣΑ. Για το σχεδιασμό των μελετών ενδεχομένως να είναι αναγκαίο να ληφθούν υπόψη τα αποτελέσματα των μελετών απορρόφησης του δέρματος σχετικά με τη (τις) δραστική(ές) ουσία(ες).

### 7.4. Διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα που αφορούν τις μη δραστικές ουσίες

Εφόσον είναι διαθέσιμα, πρέπει να υποβάλλονται, για κάθε βοηθητικό συνθέσεως, ένα αντίγραφο της δήλωσης και του δελτίου δεδομένων ασφαλείας που υποβάλλονται στο πλαίσιο των οδηγιών 67/548/ΕΟΚ και 91/155/ΕΟΚ της Επιτροπής της 5ης Μαρτίου 1991 περί προσδιορισμού των λεπτομερών κανόνων για το σύστημα ειδικής πληροφόρησης σχετικά με τα επικίνδυνα παρασκευάσματα κατ'εφαρμογή του άρθρου 10 της οδηγίας 88/379/ΕΟΚ του Συμβουλίου (1). Πρέπει επίσης να υποβάλλονται όλες οι λοιπές διαθέσιμες πληροφορίες.

(1) ΕΕ αριθ. L 76 της 22. 3. 1991, σ. 35.»