

DIRECTIVA 94/79/CE DE LA COMISIÓN

de 21 de diciembre de 1994

por la que se modifica la Directiva 91/414/CEE del Consejo relativa a la comercialización de productos fitosanitarios

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,
Vista la Directiva 91/414/CEE del Consejo, de 15 de julio de 1991, relativa a la comercialización de productos fitosanitarios ⁽¹⁾, cuya última modificación la constituye la Directiva 94/43/CE ⁽²⁾, y, en particular, el apartado 2 de su artículo 18;

Considerando que los Anexos II y III de la Directiva 91/414/CEE establecen los requisitos que debe cumplir el expediente que deberán presentar los solicitantes para la inclusión de una sustancia activa en el Anexo I y para la autorización de un producto fitosanitario, respectivamente;

Considerando que es necesario indicar a los solicitantes en los Anexos II y III, con la mayor precisión posible, todos los datos sobre la información exigida, tales como las circunstancias, condiciones y protocolos técnicos para generar determinados datos técnicos; que estas disposiciones deben establecerse lo antes posible a fin de que los solicitantes puedan utilizarlas en la preparación de sus expedientes;

Considerando que actualmente es posible precisar en mayor medida los datos requeridos respecto a los estudios toxicológicos y metabólicos referidos a la sustancia activa, contemplados en la sección 5 de la parte A del Anexo II;

Considerando que es asimismo posible precisar en mayor medida los datos requeridos respecto a los estudios de toxicidad referidos al producto fitosanitario, contemplados en la sección 7 de la parte A del Anexo III;

Considerando que las medidas previstas en la presente Directiva se ajustan al dictamen del Comité fitosanitario permanente,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

La Directiva 91/414/CEE quedará modificada como sigue:

- 1) La sección titulada «5. Estudios toxicológicos y metabólicos sobre la sustancia activa» de la parte A del Anexo II se sustituirá por el texto que figura en el Anexo I de la presente Directiva;
- 2) La sección titulada «7. Estudios de toxicidad» de la parte A del Anexo III se sustituirá por el texto que figura en el Anexo II de la presente Directiva.

- 3) El punto 1.2 de la introducción de los Anexos II y III se sustituirá por el texto siguiente: «1.2. Cuando proceda, haber sido obtenida mediante la última versión aprobada de las directrices para la realización de los ensayos que se indican o describen en el presente Anexo; cuando se trate de estudios iniciados antes de la entrada en vigor de la modificación del presente Anexo, la información deberá obtenerse mediante las directrices adecuadas, reconocidas de forma nacional o internacional, o, en su ausencia, mediante directrices aceptadas por la autoridad competente;».
- 4) Al final del punto 1.3 de la introducción de los Anexos II y III, se añadirán las términos siguientes: «especialmente, cuando se haga referencia en el presente Anexo a un método CEE que consista en la transposición de un método creado por una organización internacional (por ejemplo, la OCDE), los Estados miembros podrán admitir que la información requerida se obtenga mediante la última versión de dicho método, si, en el momento de iniciar los estudios, el método CEE aún no ha sido actualizado.».

Artículo 2

Los Estados miembros adoptarán las disposiciones leales, reglamentarias y administrativas necesarias para cumplir la presente Directiva a más tardar el 31 de enero de 1996. Informarán inmediatamente de ello a la Comisión.

Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, éstas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

Artículo 3

La presente Directiva entrará en vigor el 1 de febrero 1995.

Artículo 4

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 21 de diciembre de 1994.

Por la Comisión

René STEICHEN

Miembro de la Comisión

⁽¹⁾ DO nº L 230 de 19. 8. 1991, p. 1.

⁽²⁾ DO nº L 227 de 1. 9. 1994, p. 31.

ANEXO I

«5. ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS Y METABÓLICOS

Introducción

- i) La información proporcionada, junto a la de uno o más preparados que contengan la sustancia activa, permitirá realizar la evaluación de los riesgos que comporta para el hombre la manipulación y utilización de los productos fitosanitarios que contengan dicha sustancia activa, y los riesgos para el hombre derivados de los residuos que permanezcan en los alimentos y en el agua. Además, la información proporcionada será suficiente para:
 - decidir si la sustancia activa se puede incluir en el Anexo I;
 - especificar las condiciones o restricciones pertinentes en caso de que se incluya en el Anexo I;
 - clasificar la sustancia activa como peligrosa;
 - fijar la ingesta diaria admisible (ADI) relevante para el hombre;
 - fijar el nivel o los niveles aceptables de exposición del usuario (AOEL);
 - especificar los símbolos e indicaciones de peligro, y las frases tipo sobre la naturaleza de los riesgos y las medidas de seguridad del producto para la protección del hombre, los animales y el medio ambiente que deberá llevar el envase (paquetes);
 - determinar las medidas adecuadas de primeros auxilios, diagnóstico y terapéuticas que deberán aplicarse en caso de intoxicación humana, y
 - permitir la realización de una evaluación sobre la naturaleza y grado de los riesgos para el hombre, los animales (especies habitualmente alimentadas y explotadas o consumidas por el hombre) y de los riesgos para otras especies de vertebrados a las que no va destinado el producto.
- ii) Será necesario, por una parte, investigar e informar de todos los efectos adversos potenciales descubiertos durante las investigaciones toxicológicas de rutina (entre los que se incluyen los efectos sobre órganos y sistemas específicos, tales como la inmunotoxicidad y la neurotoxicidad) y, por otra, realizar y dar a conocer los estudios adicionales que puedan ser necesarios para investigar el posible mecanismo implicado y fijar los NOAEL (niveles sin efecto adverso observable); deberá evaluarse, por último, la importancia de dichos efectos. Se deberá informar de todos los datos biológicos relevantes para la evaluación del perfil toxicológico de la sustancia sometida a examen.
- iii) Dada la influencia que las impurezas pueden tener sobre el comportamiento toxicológico, es fundamental proporcionar para cada estudio presentado una descripción detallada (especificación) del compuesto utilizado, con arreglo a lo dispuesto en el punto 11 de la sección 1. Los ensayos deberán llevarse a cabo utilizando la sustancia activa que corresponda a la especificación que vaya a utilizarse en la fabricación de preparados pendientes de autorización, excepto en los casos en que se requiera o se permita la utilización de compuestos marcados radiactivamente.
- iv) Cuando los estudios se realicen utilizando una sustancia activa producida en un laboratorio o en una planta piloto de producción, dichos estudios deberán repetirse utilizando la sustancia activa como se vaya a fabricar, a menos que pueda justificarse que el compuesto de ensayo empleado es fundamentalmente igual a esta última, a efectos del examen y la evaluación toxicológicos. En caso de duda, se deberán llevar a cabo los estudios extrapolables necesarios para que pueda tomarse una decisión sobre la necesidad de repetir los estudios.
- v) En el caso de estudios en los que la administración del compuesto se prolongue a lo largo de un determinado período de tiempo, debería realizarse preferentemente utilizando el mismo lote de sustancia activa, si su estabilidad lo permite.
- vi) En todos los estudios deberá indicarse la dosis real alcanzada en mg/kg de peso corporal, así como en cualquier otra unidad adecuada. Cuando la administración del compuesto se realice a través de la dieta, el compuesto sometido a examen deberá distribuirse uniformemente en la misma.
- vii) Si, como resultado del metabolismo u otros procesos en las plantas tratadas, o como resultado de la transformación de los productos tratados, el residuo terminal (al que los consumidores o los trabajadores encargados de su manipulación, definidos en el punto 7.2.3 del Anexo III, estén expuestos) contiene una sustancia que no es la propia sustancia activa y tampoco es un metabolito detectado en mamíferos, será necesario llevar a cabo estudios de toxicidad de los componentes del residuo terminal, a menos que se demuestre que la exposición del consumidor o del trabajador a estas sustancias no constituye un riesgo importante para la salud. Sólo se deberán llevar a cabo estudios toxicocinéticos y metabólicos de los metabolitos y de los productos de degradación cuando no se pueda valorar la toxicidad del metabolito mediante los resultados disponibles correspondientes a la sustancia activa.

viii) La forma de administración de la sustancia examinada depende de las principales vías de exposición. En los casos en que la exposición se produzca fundamentalmente en la fase gaseosa, puede ser más adecuado realizar estudios de inhalación en lugar de estudios orales.

5.1. Estudios sobre la absorción, distribución, excreción y metabolismo en mamíferos

En esta área es posible que sean necesarios muy pocos datos, que aparecen recogidos a continuación y se limitan al ensayo sobre una sola especie (generalmente la rata). Dichos datos pueden proporcionar información útil para la configuración e interpretación de los ensayos de toxicidad posteriores. No obstante, debe recordarse que puede ser fundamental contar con información sobre las diferencias entre especies para la extrapolación de los datos de animales al hombre, y que, para la evaluación de los riesgos para los trabajadores, puede ser útil la información sobre absorción por vía cutánea, absorción, distribución, excreción y metabolismo. No es posible detallar la información específica necesaria para cada área, puesto que las necesidades exactas dependerán de los resultados obtenidos para cada una de las sustancias examinadas.

Objetivo del ensayo:

Los ensayos deberán proporcionar datos suficientes para poder:

- evaluar el índice y grado de absorción;
- determinar la distribución en los tejidos y el índice y grado de excreción de la sustancia examinada y los metabolitos pertinentes;
- identificar los metabolitos y la ruta metabólica.

También deberá investigarse el efecto de la dosis sobre estos parámetros y la eventual variación de los resultados dependiendo de que la dosis sea única o repetida.

Circunstancias en las que se exige:

Se deberá llevar a cabo, y comunicar los resultados, de un estudio toxicocinético con una dosis única en ratas (administración por vía oral) con un mínimo de dos niveles de dosis, así como de un estudio toxicocinético con dosis repetidas en ratas (administración por vía oral) con un solo nivel de dosis. En algunos casos puede ser necesario realizar otros ensayos en distintas especies (tales como cabras o pollos).

Directrices para la realización del ensayo

Parte B (toxicocinética) de la Directiva 87/302/CEE de la Comisión, de 18 de noviembre de 1987, por la que se adapta al progreso técnico, por novena vez, la Directiva 67/548/CEE del Consejo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas ⁽¹⁾.

5.2. Toxicidad aguda

Los estudios, datos e información proporcionados y evaluados deberán permitir identificar los efectos derivados de una sola exposición a la sustancia activa y, en particular, establecer o indicar:

- la toxicidad de la sustancia activa;
- la evolución temporal y las características de sus efectos, junto con datos completos de los cambios en el comportamiento y las principales observaciones patológicas de la inspección *post mortem*;
- a ser posible, el modo de la acción tóxica, y
- los riesgos relativos de las diferentes vías de exposición.

Aunque la preocupación primordial debe ser calcular los diferentes grados de toxicidad, la información generada también deberá permitir la clasificación de la sustancia activa con arreglo a la Directiva 67/548/CEE. La información generada a partir de los ensayos de toxicidad aguda tiene especial importancia para la evaluación de los posibles riesgos en caso de accidente.

5.2.1. Oral

Circunstancias en las que se exige

Se deberá informar siempre de la toxicidad oral aguda de la sustancia activa.

Directrices para la realización del ensayo

Los ensayos deberán llevarse a cabo con arreglo a los métodos B 1 o B 1 *bis* recogidos en la Directiva 92/69/CEE de la Comisión, de 31 de julio de 1992, por la que se adapta, por decimoséptima vez, la Directiva 67/548/CEE del Consejo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas ⁽²⁾.

⁽¹⁾ DO n° L 133 de 30. 5. 1988, p. 1.

⁽²⁾ DO n° L 383 A de 29. 12. 1992, p. 1.

5.2.2. *Absorción por vía cutánea*

Circunstancias en las que se exige

Deberá informarse siempre de la toxicidad aguda por vía cutánea de la sustancia activa.

Directrices para la realización del ensayo

Se deberán investigar tanto los efectos locales como los sistémicos. El ensayo deberá llevarse a cabo con arreglo al método B 3 de la Directiva 92/69/CEE.

5.2.3. *Inhalación*

Circunstancias en las que se exige

Se deberá informar sobre la toxicidad por inhalación de la sustancia activa cuando ésta:

- sea un gas o un gas licuado;
- vaya a utilizarse como fumigante;
- vaya a incluirse en un preparado que genere humo, un aerosol o un preparado que desprenda vapor;
- vaya a utilizarse con un equipo de nebulización;
- tenga una presión de vapor $> 1 \times 10^{-2}$ Pa y vaya a incluirse en preparados empleados en espacios cerrados, tales como almacenes o invernaderos;
- vaya a incluirse en preparados en forma de polvo con una proporción significativa de partículas de un diámetro $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ en peso), o
- vaya a incluirse en preparados que se apliquen de forma que se genere una cantidad significativa de partículas o gotas de un diámetro $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ en peso).

Directrices para la realización del ensayo

El ensayo deberá llevarse a cabo con arreglo al método B 2 de la Directiva 92/69/CEE.

5.2.4. *Irritación cutánea*

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá indicar la capacidad de irritación cutánea de la sustancia activa y la posible reversibilidad de los efectos observados.

Circunstancias en las que se exige

La capacidad de irritación cutánea de la sustancia activa deberá determinarse excepto cuando sea probable, como se indica en la directriz del ensayo, que se produzcan efectos graves o que no se produzca ningún efecto.

Directrices para la realización del ensayo

El ensayo de irritación cutánea aguda deberá llevarse a cabo con arreglo al método B 4 de la Directiva 92/69/CEE.

5.2.5. *Irritación ocular*

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá indicar la capacidad de irritación ocular de la sustancia activa y la posible reversibilidad de los efectos observados.

Circunstancias en las que se exige

Se deberán llevar a cabo ensayos de irritación ocular excepto cuando sea probable, como se indica en la directriz del ensayo, que la sustancia produzca efectos oculares graves.

Directrices para la realización del ensayo

La irritación ocular aguda se deberá determinar con arreglo al método B 5 de la Directiva 92/69/CEE.

5.2.6. *Sensibilización cutánea*

Objetivo del ensayo

El ensayo deberá proporcionar información suficiente para determinar la capacidad de la sustancia activa para provocar reacciones de sensibilización cutánea.

Circunstancias en las que se exige

Este ensayo deberá realizarse siempre, excepto cuando sean conocidos los efectos de sensibilización de la sustancia.

Directrices para la realización del ensayo

El ensayo deberá realizarse con arreglo al método B 6 de la Directiva 92/69/CEE.

5.3. Toxicidad a corto plazo

Deberán elaborarse estudios de toxicidad a corto plazo para proporcionar información sobre la cantidad de sustancia activa que puede tolerarse sin efectos tóxicos en las condiciones del estudio. Dichos estudios deberán proporcionar datos útiles sobre los riesgos que corren las personas que manipulan y utilizan los preparados que contengan la sustancia activa en cuestión. Concretamente, los estudios a corto plazo proporcionan información fundamental sobre el posible efecto acumulativo de la sustancia activa y los riesgos que corren los trabajadores que pueden estar expuestos a ella intensamente. Además, los estudios a corto plazo proporcionan información útil para elaborar los estudios de toxicidad crónica.

Los estudios, datos e informaciones que deberán proporcionarse y evaluarse permitirán identificar los efectos de la exposición repetida a la sustancia activa y, en particular, establecer o indicar:

- la relación entre la dosis y los efectos adversos;
- la toxicidad de la sustancia activa y, a ser posible, el NAOEL;
- en su caso, los órganos que tienen mayores posibilidades de verse afectados;
- la evolución temporal y las características de la intoxicación con toda clase de detalles sobre los cambios del comportamiento y las posibles observaciones patológicas en la inspección *post mortem*;
- los efectos tóxicos y los cambios patológicos específicos;
- en su caso, la persistencia y reversibilidad de determinados efectos tóxicos observados una vez interrumpida la administración de la sustancia;
- en su caso, el modo de la acción tóxica, y
- el riesgo relativo de las distintas vías de exposición.

5.3.1. Estudio oral de veintiocho días**Circunstancias en las que se exige**

Pese a que no es obligatorio llevar a cabo estudios a corto plazo de veintiocho días, pueden ser útiles como ensayos de fijación de la gama de dosis. Cuando se lleven a cabo, deberá realizarse un informe sobre ellos, ya que los resultados pueden ser especialmente valiosos para detectar las respuestas adaptativas, que pueden hallarse enmascaradas en los estudios de toxicidad crónica.

Directrices del ensayo

El ensayo deberá llevarse a cabo con arreglo al método B 7 de la Directiva 92/69/CEE.

5.3.2. Estudio oral de noventa días**Circunstancias en las que se exigen**

Deberá informarse siempre de los resultados de la toxicidad oral a corto plazo (noventa días) de la sustancia activa en rata y perro. Si se descubre que el perro es considerablemente más sensible, y si se llega a la conclusión de que dichos datos, extrapolados al hombre, pueden tener validez, deberá llevarse a cabo un estudio de toxicidad de doce meses en perro y se deberá informar de sus resultados.

Directrices para la realización del ensayo

Ensayo de toxicidad oral subcrónica de la parte B de la Directiva 87/302/CEE.

5.3.3. Otras vías**Circunstancias en las que se exigen**

Para valorar la exposición del trabajador puede ser útil realizar estudios adicionales de absorción por vía cutánea.

Para las sustancias volátiles (presión de vapor $> 10^{-2}$ Pascal), será necesario contar con la opinión de un experto para decidir si los estudios a corto plazo deben realizarse por exposición oral o por inhalación.

Directrices para la realización de los ensayos

- dérmica de 28 días: método B 9 de la Directiva 92/69/CEE
- dérmica de 90 días: estudio de toxicidad subcrónica por inhalación de la parte B de la Directiva 87/302/CEE.

- inhalación de 28 días: método B 8 de la Directiva 92/69/CEE
- inhalación de 90 días: estudio de toxicidad subcrónica por inhalación de la parte B de la Directiva 87/302/CEE.

5.4. Pruebas de genotoxicidad

Objetivos de los ensayos

Estos estudios son útiles para :

- prever el potencial genotóxico;
- detectar precozmente los carcinógenos genotóxicos;
- esclarecer el mecanismo de acción de determinados carcinógenos.

Para evitar respuestas que sean artefactos del sistema de ensayo, no se deberán utilizar para los de mutagenicidad dosis tóxicas excesivas, ni en los ensayos *in vitro* ni en los *in vivo*. Este enfoque deberá considerarse como una recomendación general. Es importante adoptar un enfoque flexible, de modo que la selección de nuevos ensayos se efectúe en función de la interpretación de los resultados que se obtengan en cada fase.

5.4.1. Ensayos *in vitro*

Circunstancias en las que se exigen

Siempre deberán llevarse a cabo ensayos de mutagenicidad *in vitro* (ensayo bacteriano de mutación génica, ensayo de clastogenicidad y ensayo de mutación génica, ambos en células de mamífero).

Directrices para la realización del ensayo

Se aceptarán las siguientes directrices:

Método B 14 de la Directiva 92/69/CEE — Ensayo de mutación reversa con *Salmonella typhimurium*.

Método B 10 de la Directiva 92/69/CEE — Ensayo citogenético en mamíferos *in vitro*.

Parte B de la Directiva 87/302/CEE — Ensayo *in vitro* de mutación génica de células de mamíferos.

5.4.2. Ensayos *in vivo* en células somáticas

Circunstancias en las que se exigen

Si todos los resultados de los ensayos *in vitro* son negativos, hay que ampliarlos teniendo en cuenta otros datos pertinentes que son disponibles (incluso datos toxicocinéticos, toxicodinámicos y fisicoquímicos y datos sobre sustancias análogas). El ensayo puede ser un ensayo *in vivo* o un ensayo *in vitro* utilizando un sistema de metabolización distinto de los utilizados anteriormente.

Si el resultado del ensayo citogenético *in vitro* es positivo, se deberá llevar a cabo un ensayo *in vivo* utilizando células somáticas (análisis de la metafase de la médula ósea de roedores o ensayo de micronúcleos en roedores).

Si alguno de los ensayos de mutación génica *in vitro* es positivo, se deberá llevar a cabo un ensayo *in vitro* para investigar la síntesis del DNA no programada o llevar a cabo un ensayo de la mancha en el ratón.

Directrices para la realización de los ensayos

Se aceptarán las siguientes directrices:

Método B 12 de la Directiva 92/69/CEE — Ensayo del micronúcleo.

Parte B de la Directiva 87/302/CEE — Ensayo de la mancha en el ratón.

Método B 11 de la Directiva 92/69/CEE — Ensayo citogenético *in vivo* en médula ósea de mamíferos, análisis cromosómico.

5.4.3. Ensayos *in vivo* en células germinales

Circunstancias en las que se exigen

Cuando algún resultado de los ensayos *in vivo* en células somáticas sea positivo, puede estar justificado llevar a cabo ensayos *in vivo* para determinar los efectos sobre las células germinales. La necesidad de llevar a cabo estos ensayos deberá decidirse caso por caso a partir de la información disponible sobre toxicocinética, uso y exposición previsible. Sería necesario examinar la interacción con el DNA mediante ensayos apropiados (tales como el ensayo de letalidad dominante) para estudiar la potencialidad de producir efectos hereditarios y, si fuera posible, realizar una valoración cuantitativa de dichos efectos. Se reconoce que, dada la complejidad de los estudios cuantitativos, será necesario que se consideren muy justificados.

5.5. Toxicidad a largo plazo y carcinogénesis

Objetivo de los ensayos

Los estudios a largo plazo, de los cuales se deberá informar, junto con otros datos e informes pertinentes sobre la sustancia activa, deberán permitir identificar los efectos de la exposición repetida a dicha sustancia, y, concretamente, deberán permitir:

- determinar los efectos adversos derivados de la exposición a la sustancia activa;
- en su caso, determinar los órganos que posiblemente se verán más afectados por la sustancia;
- establecer la relación dosis-respuesta;
- determinar los cambios de los síntomas y manifestaciones tóxicas observados, y
- establecer el NOAEL.

Asimismo, los estudios de carcinogénesis, junto con otros datos e informes pertinentes sobre la sustancia activa, deberán permitir evaluar el riesgo para el ser humano derivado de la exposición repetida a la sustancia activa, y, concretamente, deberán permitir:

- determinar los efectos carcinogénicos resultantes de la exposición a la sustancia activa;
- establecer la especificidad en las especies y en los órganos donde se han inducido tumores;
- establecer la relación dosis-respuesta, y
- en el caso de los carcinógenos no genotóxicos, determinar la dosis máxima que no produce efectos adversos (dosis umbral).

Circunstancias en las que se exigen

Deberá determinarse la toxicidad y la carcinogénesis a largo plazo de todas las sustancias activas. Si en circunstancias especiales se alegase que tales pruebas son innecesarias, dicha alegación deberá estar totalmente justificada, como, por ejemplo, mediante datos toxicocinéticos que demuestren que la absorción de la sustancia activa no se puede producir a través del intestino, la piel o el sistema pulmonar.

Condiciones del ensayo

Se deberá realizar un estudio a largo plazo (de dos años) de toxicidad oral y otro de carcinogénesis de la sustancia activa utilizando la rata como especie de ensayo; dichos estudios podrán combinarse.

Se deberá llevar a cabo un estudio de carcinogénesis de la sustancia activa utilizando el ratón como especie de ensayo.

Cuando, en un caso perfectamente argumentado, se sugiera la existencia de un mecanismo no genotóxico de carcinogénesis, se aportarán los datos experimentales pertinentes, entre los que se incluyan los necesarios para aclarar el posible mecanismo implicado.

Aunque los puntos de referencia normalizados para evaluar las respuestas a un tratamiento son los datos del control simultáneo, los datos históricos del control pueden ser útiles para la interpretación de determinados estudios de carcinogénesis. Cuando se presenten, dichos datos históricos del control deberán corresponder a la misma especie y a la misma cepa, mantenidas en condiciones similares, y deberán proceder de estudios contemporáneos. La información proporcionada sobre los datos históricos del control deberá recoger:

- la identificación de la especie y la cepa, el nombre del proveedor y la identificación de la colonia específica, si el proveedor cuenta con más de un emplazamiento geográfico;
- el nombre del laboratorio y las fechas en las que se realizó el estudio;
- la descripción de las condiciones generales en las que vivían los animales, incluido el tipo o marca de los alimentos consumidos y, si fuera posible, su cantidad;
- la edad aproximada (en días) de los animales del control al comienzo del estudio y en el momento del sacrificio o la muerte;
- la descripción del modelo de mortalidad del grupo de control observado durante el estudio o al final del mismo, y otras observaciones pertinentes (por ejemplo, enfermedades o infecciones);
- el nombre del laboratorio y de los científicos responsables de la recopilación e interpretación de los datos patológicos del estudio, y
- una indicación de la naturaleza de los tumores que pueden haber sido combinados para producir algunos de los datos de incidencia.

Las dosis estudiadas, incluida la dosis más alta, deberán seleccionarse a partir de los resultados de los ensayos a corto plazo y, si se dispone de ellos en el momento de la planificación de los estudios, a partir de los datos sobre metabolismo y toxicocinética. La dosis más alta del estudio de carcinogénesis deberá producir síntomas de toxicidad mínima, tales como un ligero descenso de la ganancia de peso (menos del 10%), sin causar necrosis de los tejidos o saturación metabólica, y sin

alterar de manera sustancial el período de vida normal por efectos distintos de los de los tumores. Si el estudio de toxicidad a largo plazo se efectúa por separado, la dosis más alta deberá producir síntomas claros de toxicidad, sin ser excesivamente letal. Las dosis superiores que causen una toxicidad excesiva no se consideran relevantes para las evaluaciones que han de realizarse.

En la recopilación de datos y en la elaboración de los informes no se deberá combinar la incidencia de tumores benignos y malignos, a menos que haya pruebas evidentes de que los tumores benignos se convierten en malignos con el tiempo. Asimismo, en los informes no se deberán combinar tumores distintos y no asociados, tanto si son benignos como malignos, aunque aparezcan en el mismo órgano. Para evitar confusión, se deberá utilizar, en la nomenclatura y en los informes sobre tumores, la terminología fijada por la Sociedad americana de patólogos toxicólogos [American Society of Toxicologic Pathologists ⁽¹⁾], o en el Registro de tumores de Hannover (RENI). Deberá especificarse el sistema empleado.

Es fundamental que el material biológico seleccionado para el examen histopatológico incluya material seleccionado para proporcionar mayor información sobre las lesiones detectadas durante un examen patológico general. Cuando sea procedente para aclarar el mecanismo de acción y se disponga de ellas, se deberán aplicar técnicas histológicas especiales (tinción), técnicas histoquímicas y pruebas de microscopía electrónica, y se deberá informar sobre ellas.

Directrices para la realización de los ensayos

Los estudios deberán llevarse a cabo con arreglo a la parte B de la Directiva 87/302/CEE (ensayo de toxicidad crónica, ensayo de carcinogénesis o ensayo combinado de toxicidad crónica y carcinogénesis).

5.6. Toxicidad para la función reproductora

Los efectos adversos sobre la reproducción son de dos tipos principales:

- daños ocasionados a la fertilidad masculina o femenina, y
- repercusiones sobre el desarrollo normal de la prole (toxicidad del desarrollo).

Se deberán investigar y dar a conocer los efectos posibles sobre todos los aspectos de la fisiología reproductiva tanto en los machos como en las hembras, así como los efectos posibles sobre el desarrollo prenatal y postnatal. Si en circunstancias especiales se alegase que dichas pruebas son innecesarias, deberá justificarse dicha alegación.

Aunque los puntos de referencia normalizados para evaluar las respuestas a un tratamiento son los datos del control simultáneo, los datos históricos del control pueden ser útiles para la interpretación de estudios de reproducción. Cuando se presenten, dichos datos históricos del control deberán corresponder a la misma especie y cepa, mantenidas en condiciones similares, y deberán proceder de estudios contemporáneos. La información sobre los datos históricos de control deberá recoger:

- la identificación de la especie y la cepa, el nombre del proveedor y la identificación de la colonia específica, si el proveedor cuenta con más de un emplazamiento geográfico;
- el nombre del laboratorio y las fechas en las que se realizó el estudio;
- la descripción de las condiciones generales en las que se mantuvo a los animales, incluido el tipo o la marca de los alimentos consumidos y, a ser posible, su cantidad;
- la edad aproximada (en días) de los animales de control al comienzo del estudio y en el momento del sacrificio o la muerte;
- la descripción del modelo de mortalidad del grupo control observado durante el estudio o al final del mismo, y otras observaciones pertinentes (por ejemplo, enfermedades o infecciones), y
- el nombre del laboratorio y del científico responsable de la recopilación e interpretación de los datos toxicológicos del estudio.

5.6.1. Estudios de varias generaciones

Objetivo del ensayo

Los estudios que se den a conocer, junto con otros datos e información relevante sobre la sustancia activa, deberán permitir identificar los efectos sobre la reproducción de la exposición repetida a la sustancia activa, y, concretamente, deberán ser suficientes para:

⁽¹⁾ Sistema normalizado de nomenclatura y criterios de diagnóstico: directrices de patología toxicológica.

- determinar los efectos directos e indirectos sobre la reproducción de la exposición a la sustancia activa;
- determinar toda potenciación de los efectos tóxicos generales (observados durante los ensayos de toxicidad a corto plazo y crónica);
- establecer la relación dosis-respuesta;
- detectar los cambios de los síntomas y manifestaciones tóxicos observados, y
- establecer el NOAEL.

Circunstancias en las que se exigen

Se deberá informar siempre de los resultados de un estudio de toxicidad en la reproducción de las ratas realizado con dos generaciones como mínimo.

Directrices para la realización del ensayo

Los ensayos deberán realizarse con arreglo a la parte B de la Directiva 87/302/CEE — Estudio de toxicidad en la reproducción en dos generaciones. Además, deberá comunicarse el peso de los órganos o de los órganos reproductores.

Estudios suplementarios

Cuando se necesite para obtener una mejor interpretación de los efectos sobre la reproducción y no exista todavía información al respecto, puede ser necesario realizar estudios suplementarios que proporcionen los siguientes datos:

- estudios independientes de machos y hembras;
- creación de tres segmentos;
- ensayo de letalidad dominante de la fertilidad masculina;
- apareamientos cruzados de machos tratados con hembras sin tratar y viceversa;
- efectos sobre la espermatogénesis;
- efectos sobre la ovogénesis;
- motilidad, movilidad y morfología del esperma;
- investigación de la actividad hormonal.

5.6.2. Estudios de teratogenicidad

Objetivo del ensayo

Los estudios que se den a conocer, junto con otros datos e información relevante sobre la sustancia activa, deberán permitir evaluar los efectos sobre el desarrollo embrional y fetal de la exposición repetida a la sustancia activa y, concretamente, deberán ser suficientes para:

- determinar los efectos directos e indirectos sobre el desarrollo embrional y fetal de la exposición a la sustancia activa;
- determinar cualquier toxicidad maternal;
- establecer la relación entre las respuestas observadas y la dosis, tanto en la hembra como en su descendencia;
- determinar los cambios de los síntomas y manifestaciones tóxicas observadas, y
- establecer el NOAEL.

Asimismo, los ensayos deberán proporcionar información adicional sobre el aumento de los efectos tóxicos generales en las hembras gestantes.

Circunstancias en las que se exigen

Los ensayos de teratogenicidad deberán realizarse siempre.

Condiciones en las que deben realizarse los ensayos

Se deberá determinar la teratogenicidad por vía oral en la rata y en el conejo. Se deberá informar por separado de las malformaciones y variaciones. En el informe se deberá recoger un glosario de terminología y principios de diagnóstico de todas las malformaciones y variaciones.

Directrices para la realización del ensayo

Los ensayos deberán llevarse a cabo con arreglo a la parte B de la Directiva 87/302/CEE (ensayo de teratogenicidad: roedores y no roedores).

5.7. Estudios de neurotoxicidad retardada

Objetivo del ensayo

Los ensayos deberán proporcionar datos para poder evaluar si la sustancia activa podría provocar neurotoxicidad retardada tras una exposición aguda.

Circunstancias en las que se exigen

Deberán someterse a estos estudios las sustancias similares o de estructuras afines a las capaces de producir fenómenos de neurotoxicidad retardada, como los organofosforados.

Directrices para la realización del ensayo

Los ensayos deberán llevarse a cabo con arreglo a la Directriz 418 de la OCDE.

5.8. Otros estudios toxicológicos

5.8.1. Estudios de toxicidad de los metabolitos mencionados en el punto VII de la introducción

No será necesario llevar a cabo de manera sistemática estudios adicionales de sustancias distintas de la sustancia activa.

La necesidad de llevar a cabo estudios adicionales se decidirá caso por caso.

5.8.2. Estudios adicionales sobre la sustancia activa

En algunos casos puede ser necesario llevar a cabo estudios adicionales para aclarar determinados efectos observados. Estos estudios podrían incluir los siguientes aspectos:

- absorción, distribución, excreción y metabolismo;
- potencial neurotóxico;
- potencial inmunotoxicológico;
- otras vías de administración.

Se deberá decidir la necesidad de realizar estudios adicionales, caso por caso, teniendo en cuenta los resultados disponibles de los estudios toxicológicos y de metabolismo y de las principales vías de exposición.

Los estudios requeridos deberán diseñarse de manera individual a la vista de los parámetros concretos que se vayan a investigar y los objetivos que se deban alcanzar.

5.9. Datos médicos

Cuando se disponga de ellos, y sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 5 de la Directiva 80/1107/CEE del Consejo ⁽¹⁾, de 27 de noviembre de 1980, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes químicos, físicos y biológicos durante el trabajo, se deberán presentar datos prácticos e información relevante para el reconocimiento de los síntomas de intoxicación y sobre la eficacia de los primeros auxilios y medidas terapéuticas. Se deberán proporcionar referencias más específicas para la investigación de antídotos o seguridad farmacológica mediante la utilización de animales. En su caso, se deberá investigar e informar de la eficacia de los posibles antídotos.

Cuando se dispone de ellos y si son de la calidad necesaria, los datos y la información sobre los efectos de la exposición humana a la sustancia son especialmente valiosos para confirmar la validez de las extrapolaciones realizadas y las conclusiones extraídas con respecto a los órganos más sensibles a la sustancia activa, las relaciones dosis-respuesta y la reversibilidad de los efectos tóxicos. Dichos datos pueden generarse cuando se haya producido una exposición accidental o profesional.

5.9.1. Vigilancia médica del personal de las instalaciones de fabricación

Se deberán presentar informes sobre los programas de vigilancia de salud ocupacional, junto con información detallada de la configuración del programa, la exposición a la sustancia activa y la exposición a otros productos químicos. Cuando sea posible, dichos informes deberán incluir datos relevantes sobre el mecanismo de acción de la sustancia activa. Cuando se disponga de ellos, dichos informes deberán incluir datos de las personas expuestas en las instalaciones de fabricación o tras la aplicación de la sustancia activa (por ejemplo, en los ensayos de eficacia).

Se proporcionará la información disponible sobre sensibilización, incluida la respuesta alérgica de los trabajadores y otras personas expuestas a la sustancia activa, y se deberán recoger, en su caso, todos los datos relevantes sobre los casos de hipersensibilidad. La información proporcionada incluirá detalles sobre frecuencia, nivel y duración de la exposición, síntomas observados y otros datos clínicos relevantes.

⁽¹⁾ DO nº L 327 de 3. 12. 1980, p. 8.

5.9.2. *Observación directa, por ejemplo, casos clínicos e intoxicaciones*

Se deberán presentar, junto con los informes de todo estudio de seguimiento llevado a cabo, los informes existentes en la documentación publicada relativos a los casos clínicos y a los casos de intoxicación, tanto sean de revistas técnicas como de informes oficiales. Dichos informes deberán recoger descripciones completas sobre la naturaleza, nivel y duración de la exposición, así como de los síntomas clínicos observados, los primeros auxilios y las medidas terapéuticas aplicadas y las medidas y observaciones realizadas. No se aceptará la información resumida.

Dicha documentación, si contiene suficientes detalles, puede ser especialmente valiosa para confirmar la validez de las extrapolaciones de los datos de animales al hombre y para identificar efectos adversos inesperados que son específicos para el ser humano.

5.9.3. *Observaciones sobre la exposición de la población en general y estudios epidemiológicos cuando procedan*

Los estudios epidemiológicos son especialmente valiosos y deberán presentarse cuando se disponga de ellos, se vean apoyados por datos sobre niveles y duración de la exposición y se hayan llevado a cabo siguiendo normas reconocidas ⁽¹⁾.

5.9.4. *Diagnóstico de la intoxicación (determinación de la sustancia activa, metabolitos), síntomas específicos de intoxicación, pruebas clínicas*

Se deberá proporcionar una descripción detallada de los síntomas clínicos y de los de intoxicación, incluidos los primeros indicios y síntomas, e información detallada sobre los ensayos clínicos útiles para diagnosticar, si se dispone de ella; asimismo, se deberán recoger los períodos de tiempo relacionados con la ingestión, la exposición cutánea o la inhalación de distintas cantidades de la sustancia activa.

5.9.5. *Tratamiento propuesto: primeros auxilios, antídotos, tratamiento médico*

Se deberán indicar los primeros auxilios que deberán proporcionarse en caso de intoxicación (real o presunta) y en el caso de contaminación de los ojos.

Se detallarán los tratamientos terapéuticos que se deben utilizar en caso de intoxicación o contaminación de los ojos, así como el empleo de antídotos, si existieran. Se proporcionará información basada en la experiencia práctica, si existe y se dispone de ella, y, en los demás casos, información teórica sobre la eficacia de los tratamientos alternativos, en su caso. Se deberán describir las contraindicaciones asociadas con determinados tratamientos, especialmente las relacionadas con problemas médicos generales y enfermedades crónicas.

5.9.6. *Efectos previsibles de la intoxicación*

Si se conocen, se describirán los efectos previsibles de la intoxicación y la duración de los mismos, y se deberá indicar la repercusión de:

- el tipo, nivel y duración de la exposición o ingestión, y
- distintos períodos de tiempo entre la exposición o la ingestión y el comienzo del tratamiento.

5.10. **Resumen de la toxicidad en los mamíferos y evaluación global**

Se deberá presentar un resumen de todos los datos e información proporcionados en los apartados 5.1 y 5.10, y se incluirá una evaluación detallada y crítica de dichos datos en el contexto de los criterios y directrices relevantes de evaluación y toma de decisiones, con particular referencia a los riesgos que pueden surgir para el hombre y los animales, y la amplitud, calidad y fiabilidad de los datos básicos.

En su caso, deberá discutirse la importancia de los datos presentados para la evaluación del perfil toxicológico de la sustancia activa fabricada, en función de los hallazgos con respecto al perfil analítico de los lotes de la sustancia activa (punto 1.11) y de todo estudio extrapolable realizado [inciso iv) del apartado 5].

En función de la evaluación de los datos básicos, y de los criterios y directrices de toma de decisiones pertinentes, se deberá presentar una justificación de los NOAEL propuestos para cada uno de los estudios.

A partir de estos datos, se deberán presentar propuestas científicamente justificadas para establecer la ADI y los AOEL de la sustancia activa.».

⁽¹⁾ Directrices de las prácticas epidemiológicas correctas para la investigación profesional y del medio ambiente elaboradas por el Grupo de Trabajo epidemiológico de la Asociación de fabricantes de productos químicos, dentro del proyecto piloto de 1991 del Centro de información de recursos epidemiológicos (ERIC: Epidemiology Resource and Information Center).

ANEXO II

«7. ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

Para poder evaluar correctamente la toxicidad de los preparados, conviene disponer de datos suficientes sobre la toxicidad aguda, la irritación y la sensibilización de la sustancia activa. Si fuera posible, convendría presentar información suplementaria sobre el modo de acción tóxica, las características toxicológicas y todos los demás aspectos toxicológicos de la sustancia activa.

En relación con la influencia que pueden tener las impurezas y otros componentes en el comportamiento toxicológico, es fundamental que por cada estudio presentado se facilite una descripción detallada (especificación) del material empleado. Los ensayos se realizarán utilizando el producto fitosanitario que vaya a autorizarse.

7.1. Toxicidad aguda

Los estudios, datos e información que se faciliten y evalúen deberán bastar para poder identificar los efectos de una sola exposición al producto fitosanitario y, en particular, para determinar o indicar:

- la toxicidad del producto fitosanitario,
- la toxicidad del producto fitosanitario relativa a la sustancia activa,
- la duración y las características de su efecto, así como una información completa sobre cambios de comportamiento y posibles observaciones patológicas principales en el examen post mortem,
- cuando sea posible, el modo de acción tóxica, y
- el peligro relativo de las diferentes vías de exposición.

Aunque debe hacerse hincapié en el cálculo de la gama de toxicidad que hay en juego, la información que se obtenga debe permitir también clasificar el producto fitosanitario con arreglo a la Directiva 78/631/CEE del Consejo. La información obtenida mediante los ensayos de toxicidad aguda es especialmente valiosa para evaluar los peligros que pueden surgir en caso de accidente.

7.1.1. Oral

Circunstancias en que se exige

Deberá realizarse siempre un ensayo de toxicidad oral aguda, a menos que el solicitante pueda justificar, a satisfacción de la autoridad competente, que puede acogerse al apartado 2 del artículo 3 de la Directiva 78/631/CEE del Consejo.

Directrices para la realización del ensayo

El ensayo debe realizarse de acuerdo con el método B 1 o B 2 *bis* de la Directiva 92/69/CEE.

7.1.2. Absorción por vía cutánea

Circunstancias en las que se exige

Deberá realizarse siempre un ensayo de toxicidad percutánea, a menos que el solicitante pueda justificar, a satisfacción de la autoridad competente, que puede acogerse al apartado 2 del artículo 3 de la Directiva 78/631/CEE.

Directrices para la realización del ensayo

El ensayo deberá realizarse de acuerdo con el método B 3 de la Directiva 92/69/CEE.

7.1.3. Inhalación

Objetivos del ensayo

El ensayo servirá para comprobar la toxicidad por inhalación que produce en las ratas el producto fitosanitario o el humo que desprenda.

Circunstancias en las que se exige

El ensayo deberá realizarse cuando el producto fitosanitario:

- sea un gas o un gas licuado,
- sea un preparado que genere un humo o fumigante,
- se utilice con un equipo de nebulización,
- sea un preparado que desprenda vapor,

- sea un aerosol,
- sea un polvo que contenga una proporción importante de partículas de diámetro $< 50\mu$ ($> 1\%$ en peso),
- se aplique desde una aeronave, si existe riesgo de inhalación,
- contenga una sustancia activa con una presión de vapor $> 1 \times 10^{-2}$ Pa y se vaya a utilizar en espacios cerrados, tales como almacenes o invernaderos,
- se vaya a aplicar de tal modo que genere una proporción considerable de partículas o gotitas de diámetro $< 50\mu$ ($> 1\%$ en peso).

Directrices para la realización del ensayo

El ensayo deberá realizarse de acuerdo con el método B 2 de la Directiva 92/69/CEE.

7.1.4. *Irritación cutánea*

Objetivos del ensayo

El ensayo deberá indicar la capacidad de irritación cutánea del producto fitosanitario y la posible reversibilidad de los efectos observados.

Circunstancias en las que se exige

La capacidad de irritación cutánea del producto fitosanitario deberá determinarse excepto cuando sea probable, como se indica en la directriz del ensayo, que se produzcan efectos graves o que no se produzca ningún efecto.

Directrices para la realización del ensayo

El ensayo deberá realizarse de acuerdo con el método B 4 de la Directiva 92/69/CEE.

7.1.5. *Irritación ocular*

Objetivos del ensayo

El ensayo deberá indicar la capacidad de irritación ocular del producto fitosanitario y la posible reversibilidad de los efectos observados.

Circunstancias en las que se exige

Los ensayos de irritación ocular deberán realizarse, excepto cuando sea probable que afecten gravemente a los ojos, tal como se indica en las directrices de ensayo.

Directrices para la realización del ensayo

El ensayo deberá realizarse de acuerdo con el método B 5 de la Directiva 92/69/CEE.

7.1.6. *Sensibilización cutánea*

Objetivos del ensayo

El ensayo deberá proporcionar suficiente información para determinar la capacidad del producto fitosanitario para provocar reacciones de sensibilización cutánea.

Circunstancias en las que se exige

Los ensayos deberán realizarse excepto cuando se sepa que la sustancia o sustancias activas o los componentes tienen propiedades sensibilizantes.

Directrices para la realización del ensayo

Los ensayos deberán realizarse de acuerdo con el método B 6 de la Directiva 92/69/CEE.

7.1.7. *Estudios suplementarios para combinaciones de productos fitosanitarios*

Objetivos del ensayo

En algunos casos tal vez sea necesario realizar los estudios mencionados en los puntos 7.1.1 a 7.1.6 con combinaciones de productos fitosanitarios, cuando la etiqueta del producto incluya instrucciones para la utilización del producto fitosanitario con otros productos fitosanitarios y/o con coadyuvantes en mezclas. La necesidad de realizar estudios suplementarios se decidirá caso por caso, teniendo en cuenta los resultados de los estudios sobre toxicidad aguda de los diferentes productos fitosanitarios, la posibilidad de exposición a la combinación de productos en cuestión y la información disponible sobre esos productos u otros similares o la experiencia práctica adquirida con ellos.

7.2. Datos sobre la exposición

7.2.1. Exposición del usuario

Los riesgos que corren quienes utilizan productos fitosanitarios dependen de las propiedades físicas, químicas y toxicológicas de éstos, del tipo de producto (sin diluir o diluido), de la vía de exposición y del grado y duración de ésta. Se deberá obtener y facilitar información suficiente para poder determinar el alcance de la exposición a la sustancia o sustancias activas o a los componentes toxicológicamente relevantes del producto fitosanitario que probablemente se produzca en las condiciones de utilización propuestas. Dicha información deberá ser también el punto de partida para la selección de las medidas de protección adecuadas, entre ellas el equipo de protección personal que deban utilizar los usuarios y que deberá mencionarse en la etiqueta.

7.2.1.1. Cálculo de la exposición del usuario

Objetivos

Se realizará un cálculo, utilizando un modelo adecuado cuando se disponga de él, para poder determinar la exposición a la que probablemente estará sometido el usuario en las condiciones de utilización propuestas.

Circunstancias en las que se exige

El cálculo de la exposición a la que está sometido el usuario deberá realizarse siempre.

Condiciones en las que debe realizarse

Se realizará un cálculo por cada método y equipo de aplicación que se haya propuesto utilizar con el producto fitosanitario, teniendo en cuenta los requisitos derivados de la aplicación de las disposiciones de clasificación y etiquetado de la Directiva 78/631/CEE para el manejo del producto diluido o sin diluir, así como los diferentes tipos y dimensiones de los recipientes que se vayan a emplear, las mezclas, las operaciones de recargado, la aplicación del producto fitosanitario, las condiciones climáticas y, cuando proceda, la limpieza y el mantenimiento periódico del equipo de aplicación.

Se hará un primer cálculo suponiendo que el usuario no utiliza ningún equipo de protección personal.

Cuando se considere conveniente se realizará un segundo cálculo suponiendo que el usuario utiliza un equipo protector eficaz, fácil de obtener y de manejar. Cuando en la etiqueta se mencionen medidas de protección, éstas se tendrán en cuenta al realizar el cálculo.

7.2.1.2. Determinación de la exposición del usuario

Objetivos del ensayo

El ensayo deberá proporcionar datos suficientes para poder determinar la exposición a la que probablemente estará sometido el usuario en las condiciones de empleo propuestas.

Circunstancias en que se exige

Los datos reales de exposición correspondientes a la vía o vías de exposición relevantes deberán indicarse cuando la evaluación de riesgos indique que puede superarse un valor límite relacionado con la salud. Dichos datos deberán facilitarse, por ejemplo, cuando los resultados del cálculo de la exposición del usuario a que se refiere el punto 7.2.1.1 pongan de manifiesto que:

puede(n) superarse el(los) nivel(es) aceptable(s) de exposición del usuario (AOEL) establecidos al incluir la sustancia o sustancias activas en el Anexo I, y/o

- pueden superarse los valores límite establecidos para la sustancia activa y/o para los compuestos toxicológicamente relevantes del producto fitosanitario, fijados de conformidad con la Directiva 80/1107/CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes químicos, físicos y biológicos durante el trabajo, y con la Directiva 90/394/CEE del Consejo, de 28 de junio de 1990, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos durante el trabajo ⁽¹⁾.

Los datos reales de la exposición también deberán facilitarse cuando no se disponga de un modelo de cálculo adecuado o de los datos necesarios para realizar el cálculo a que se refiere el punto 7.2.1.1.

Cuando la vía de exposición más importante sea la dérmica, una alternativa útil para conseguir datos con los que afinar el cálculo a que se refiere el punto 7.2.1.1 podrá ser la realización de un ensayo de absorción dérmica o la utilización de los resultados de un estudio dérmico subagudo, en caso de que no se disponga ya de ellos.

⁽¹⁾ DO nº L 196 de 26. 7. 1990, p. 1.

Condiciones en las que debe realizarse el ensayo

El ensayo deberá realizarse en condiciones de exposición realistas teniendo en cuenta las condiciones de uso propuestas.

7.2.2. *Exposición de personas ajenas a la utilización de los productos*

Durante la aplicación de los productos fitosanitarios pueden resultar expuestas personas ajenas a su utilización. Deberán facilitarse datos suficientes que permitan llevar a cabo una selección de las condiciones de utilización adecuadas, entre ellas la exclusión de las personas ajenas a la utilización de los productos de las zonas en las que éstos vayan a emplearse y las distancias de separación.

Objetivos del cálculo

Se realizará un cálculo, utilizando un modelo adecuado cuando se disponga de él, para poder determinar la exposición a la que probablemente estarán sometidas las personas ajenas a la utilización de los productos en las condiciones de usos propuestas.

Circunstancias en las que se exige

El cálculo de la exposición de las personas ajenas a la utilización de los productos deberá realizarse siempre.

Condiciones en las que debe realizarse el cálculo

Deberá realizarse un cálculo de la exposición de las personas ajenas a la utilización de los productos por cada tipo de método de aplicación, dando por supuesto que aquéllas no utilizan ningún equipo de protección personal.

La determinación de la exposición tipo de las personas ajenas a la utilización de los productos podrá exigirse cuando los cálculos aproximados indiquen que hay motivos de preocupación.

7.2.3. *Exposición de los trabajadores*

Los trabajadores pueden resultar expuestos tras la aplicación de productos fitosanitarios, al entrar en campos o instalaciones que hayan sido tratados o al manipular vegetales o productos vegetales tratados en los que queden residuos. Deberá facilitarse la información suficiente que permita seleccionar medidas de protección adecuadas, incluidos los períodos de espera y de reingreso.

7.2.3.1. *Cálculo de la exposición de los trabajadores*

Objetivos

Se realizará un cálculo, utilizando un modelo adecuado cuando se disponga de él, para poder determinar la exposición a la que probablemente estarán sometidos los trabajadores en las condiciones de empleo propuestas.

Circunstancias en las que se exige

El cálculo de la exposición de los trabajadores deberá realizarse siempre.

Condiciones en las que debe realizarse el cálculo

Deberá realizarse un cálculo de la exposición de los trabajadores por cada cultivo y cada tarea que vaya a realizarse.

Se realizará un primer cálculo utilizando los datos disponibles sobre la exposición previsible, suponiendo que el trabajador no utiliza ningún equipo de protección personal.

Cuando se considere conveniente se realizará un segundo cálculo suponiendo que el usuario utiliza un equipo protector eficaz, fácil de obtener y de manejar.

Cuando se crea conveniente se efectuará un nuevo cálculo utilizando los datos obtenidos sobre la cantidad de residuos que puede desprenderse en las condiciones de uso propuestas.

7.2.3.2. *Determinación de la exposición de los trabajadores*

Objetivos del ensayo

El ensayo deberá proporcionar suficientes datos para poder evaluar la exposición a la que probablemente estará sometido el trabajador en las condiciones de uso propuestas.

Circunstancias en las que se exige

Los datos reales de exposición correspondientes a la vía o vías de exposición relevantes deberán indicarse cuando la evaluación de riesgos indique que puede superarse un valor límite relacionado

con la salud. Dichos datos deberán facilitarse, por ejemplo, cuando los resultados del cálculo de la exposición de los trabajadores a que se refiere el punto 7.2.3.1 pongan de manifiesto que:

- puede superarse el(los) nivel(es) aceptable(s) de exposición del usuario (AOEL) establecido(s) al incluir la sustancia o sustancias activas en el Anexo I, y/o
- pueden superarse los valores límite establecidos para la sustancia activa y/o para los compuestos toxicológicamente relevantes del producto fitosanitario, fijados de conformidad con las Directivas 80/1107/CEE y 90/394/CEE del Consejo.

Los datos reales de la exposición también deberán facilitarse cuando no se disponga de un modelo de cálculo adecuado o de los datos necesarios para realizar el cálculo a que se refiere el punto 7.2.3.1.

Cuando la vía de exposición más importante sea la dérmica, una alternativa útil para conseguir datos con los que afinar el cálculo a que se refiere el punto 7.2.3.1 podrá ser la realización de un ensayo de absorción dérmica, en caso de que no se disponga ya de uno.

Condiciones en que debe realizarse el ensayo

El ensayo deberá realizarse en condición de exposición realistas, teniendo en cuenta las condiciones de uso propuestas.

7.3. Absorción dérmica

Objetivos del ensayo

El ensayo permitirá determinar la absorción de la sustancia activa y de los compuestos toxicológicamente relevantes a través de la piel.

Circunstancias en las que se exige

El estudio deberá realizarse cuando la exposición dérmica constituya una vía de exposición importante y cuando la evaluación de riesgos indique que puede superarse un valor límite relacionado con la salud. Así, el estudio deberá efectuarse cuando los resultados del cálculo o de la determinación de la exposición a la que esará sometido el usuario, previstos en los puntos 7.2.1.1 y 7.2.1.2, pongan de manifiesto que:

- puede(n) superarse el(los) nivel(es) aceptable(s) de exposición del usuario (AOEL) establecido(s) al incluir la sustancia o sustancias activas en el Anexo I, y/o
- pueden superarse los valores límite establecidos para la sustancia activa y/o para el compuesto o compuestos toxicológicamente relevantes del producto fitosanitario, establecidos de conformidad con las Directivas 80/1107/CEE y 90/394/CEE del Consejo.

Condiciones en que debe realizarse el ensayo

En principio, deberán facilitarse los datos del ensayo *in vivo* sobre absorción realizado en piel en rata. Cuando los resultados del cálculo efectuado utilizando estos datos incorporando a la evaluación de riesgos sigan dando indicaciones de una exposición excesiva, podrá ser necesario llevar a cabo un estudio comparativo sobre absorción realizado *in vitro* con piel humana y de rata.

Directrices para la realización del ensayo

Deberán seguirse las instrucciones pertinentes de la directriz 417 de la OCDE. Puede ser necesario tener en cuenta los resultados de los estudios de absorción dérmica con la sustancia activa para diseñar los estudios.

7.4. Datos toxicológicos disponibles sobre sustancias no activas

Siempre que esté disponible se deberá enviar, para cada formulante, una copia de la notificación y de la ficha de los datos de seguridad que se hayan presentado con arreglo a la Directiva 67/548/CEE y a la Directiva 91/155/CEE de la Comisión ⁽¹⁾, de 5 de marzo de 1991, por la que se definen y fijan, en aplicación del artículo 10 de la Directiva 88/379/CEE del Consejo, las modalidades del sistema de información específica, relativo a los preparados peligrosos. Asimismo, será conveniente enviar cualquier otra información disponible.».

(1) DO n° L 76 de 22. 3. 1991, p. 35.