

31994L0079

L 354/16

AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK HIVATALOS LAPJA

1994.12.31.

**A BIZOTTSÁG 94/79/EK IRÁNYELVE
(1994. december 21.)**

a növényvédő szerek forgalomba hozataláról szóló 91/414/EGK tanácsi irányelv módosításáról

AZ EURÓPAI KÖZÖSSÉGEK BIZOTTSÁGA,

tekintettel az Európai Közösséget létrehozó szerződésre,

tekintettel a legutóbb a 94/43/EK irányelvvel ⁽¹⁾ módosított, a növényvédő szerek forgalomba hozataláról szóló, 1991. július 15-i 91/414/EGK tanácsi irányelvre ⁽²⁾ és különösen annak 18. cikke ⁽²⁾ bekezdésére,

mivel a 91/414/EGK irányelv II. és III. melléklete szabályozza a kérelmezők által egy hatóanyagnak az I. mellékletbe történő felvétele, valamint egy növényvédő szer engedélyezése érdekében benyújtandó dossziék követelményeit;

mivel a II. és III. mellékletben a lehető legpontosabban közölni kell a kérelmezőkkel a szükséges információkról szóló valamennyi részletet, úgymint az egyes adatok leírását szabályozó körülményeket, feltételeket és műszaki jegyzőkönyveket; mivel ezeket a rendelkezéseket a lehető leghamarabb be kell vezetni annak érdekében, hogy a kérelmezők fel tudják ezeket használni dossziéik előkészítése során;

mivel most nagyobb pontossággal állapíthatók meg a hatóanyagokon végzett toxikológiai és anyagcsere vizsgálatokhoz szükséges adatok, amelyekről a II. melléklet A. részének 5. szakasza rendelkezett;

mivel most nagyobb pontossággal állapíthatók meg a növényvédő szereken végzett toxikológiai vizsgálatokhoz szükséges adatok, amelyekről a II. melléklet A. részének 7. szakasza rendelkezett;

mivel az ezen irányelvben előírt intézkedések összhangban vannak a Növény-egészségügyi Állandó Bizottság véleményével,

ELFOGADTA EZT AZ IRÁNYELVET.

1. cikk

A 91/414/EGK irányelv a következőképpen módosul:

1. a II. melléklet A. részében az „5. A hatóanyag toxikológiai és metabolizmus vizsgálata” című szakasz helyébe az ezen irányelvben szereplő I. melléklet lép;
2. a III. melléklet A. részében a „7. Toxikológiai vizsgálatok” című szakasz helyébe az ezen irányelvben szereplő II. melléklet lép;

3. a II. és a III. melléklet bevezetésének 1.2. pontja helyébe a következő lép:

„1.2. amennyiben ennek jelentősége van, az e mellékletben említett vagy ismertetett, a legutóbbi módosításnak megfelelő vizsgálati iránymutatások alapján lesznek összeállítva, az e melléklet módosításának hatályba lépése előtt megkezdett tanulmányok esetében az információkat a megfelelő, nemzetközileg vagy nemzetileg érvényesített vizsgálati iránymutatások, illetve ezek hiányában az illetékes hatóság által elfogadott vizsgálati iránymutatások alkalmazásával állítják össze;”

4. a II. és a III. melléklet bevezetésének 1.3. pontjának vége a következő szavakkal egészül ki:

„különösen akkor, ha ez a melléklet hivatkozik egy olyan EGK-eljárásra, amely egy nemzetközi szervezet (pl. az OECD) által kifejlesztett eljárásnak az átvétele, a tagállamok elfogadhatják, hogy a kívánt információkat az eljárás legújabb változatának alkalmazásával hozzák létre, ha a tanulmány megkezdésekor az EGK eljárást még nem hozták naprakész állapotba;”

2. cikk

A tagállamok hatályba léptetik azokat a törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezéseket, amelyek szükségesek ahhoz, hogy ennek az irányelvnek 1996. január 31-ig megfeleljenek. Erről haladéktalanul tájékoztatják a Bizottságot.

Amikor a tagállamok elfogadják ezeket az intézkedéseket, azokban hivatkozni kell erre az irányelvre, vagy azokhoz hivatalos kihirdetésük alkalmával ilyen hivatkozást kell fűzni. A hivatkozás módját a tagállamok határozzák meg.

3. cikk

Ez az irányelv 1995. február 1-jén lép hatályba.

4. cikk

Ennek az irányelvnek a tagállamok a címzettjei.

Kelt Brüsszelben, 1994. december 21-én.

a Bizottság részéről

René STEICHEN

a Bizottság tagja

⁽¹⁾ HL C 227., 1994.9.1., 31. o

⁽²⁾ HL C 230., 1991.8.19., 1. o

I. MELLÉKLET

„5. TOXIKOLÓGIAI ÉS METABOLIZMUSVIZSGÁLATOK

Bevezetés

- i. A megadott információknak, beleértve azt, amelyet egy vagy több hatóanyagot tartalmazó készítmény számára adnak meg, elégségesnek kell lennie ahhoz, hogy értékelés készülhessen a hatóanyagokat tartalmazó növényvédő szerek kezelésével és használatával kapcsolatos, az embert veszélyeztető hatásokról, illetve azokról a veszélyekről, amelyeket a vízben és az ételben található maradványok jelentenek az emberre. Emellett a megadott információknak megfelelőnek kell lennie ahhoz, hogy:
 - lehetővé tegye annak eldöntését, hogy a hatóanyagok felvehető-e az I. mellékletbe vagy nem,
 - meghatározza a megfelelő feltételeket vagy korlátozásokat a I. mellékletbe való felvétellel vonatkozóan,
 - a hatóanyagot veszélyessége szerint osztályozza,
 - meghatározza az emberi szervezet számára még megengedhető napi felvételi szintet (ADI),
 - meghatározza azt a még megengedhető szintet, amelynek a szerrel foglalkozót ki lehet tenni (AOEL),
 - megadja a veszélyforrást jelző ábrákat, a veszély jelzését és az ember, az állatok, illetve a környezet védelmére vonatkozó, kockázatokra utaló és biztonsági feliratokat, amelyeket a csomagolóanyagon (konténereken) fel kell tüntetni,
 - megszabja mérgezés esetén szükséges elsősegély-intézkedéseket csakúgy, mint a megfelelő diagnosztikai és kezelési intézkedéseket, és
 - lehetővé tegye értékelés elkészítését az emberre, állatokra (olyan fajokra, amelyeket általában emberek etetnek, tartanak vagy fogyasztanak el) és egyéb nem, célállatnak tekintett gerinces fajokra vonatkozó kockázatok természetéről és kiterjedéséről.
- ii. Szükséges a rutin toxikológiai vizsgálat során talált összes lehetséges káros hatás felderítése és jelentése (beleértve a szervekre és speciális rendszerekre gyakorolt hatásokat, úgymint az immunotoxicitás és neurotoxicitás) és olyan kiegészítő vizsgálatok és ezekről szóló beszámoló készítése, amelyek szükségesek lehetnek a lehetséges mechanizmusok kivizsgálásához, a Noel (még nem észlelhető káros hatásszint) meghatározásához, és e hatások jelentőségének felméréséhez. Jelenteni kell az összes olyan rendelkezésre álló biológiai adatot és információt, amely fontos a vizsgált hatóanyagok toxikológiai profiljának meghatározásához.
- iii. Azzal összefüggésben, hogy a toxikus hatást a szennyező anyagok befolyásolhatják, lényeges, hogy minden tanulmány tartalmazzon egy, a használt anyagokra vonatkozó részletes leírást (specifikációt), ahogy erről az 1. szakasz 11. pontja rendelkezik. A vizsgálatokat az engedélyezendő készítmények gyártása során alkalmazandó specifikációban meghatározott hatóanyagok használatával kell elvégezni, kivéve azokat az eseteket, amikor radioaktivitásra utaló jelöléssel ellátott anyag használata szükséges vagy engedélyezett.
- iv. Ahol a vizsgálatok során olyan hatóanyagot használnak, melyet laboratóriumban vagy egy kísérleti növényben létrehozott rendszerben állítottak elő, a vizsgálatokat gyárilag előállított hatóanyaggal is el kell végezni, hacsak nem igazolható, hogy a toxikológiai vizsgálat és az értékelés során ugyanazt a vizsgálati anyagot alkalmazzák. Kétséges esetekben megfelelő áthidaló tanulmányokat kell benyújtani, amelyek alapján a vizsgálatok esetleges megismétlésének szükségességét el lehet dönteni.
- v. Minden olyan vizsgálat esetén, ahol az adagolás egy időszakon át történik, a kezelést lehetőleg egyetlen adag hatóanyag használatával kell elvégezni, amennyiben ehhez az anyag elég stabil.
- vi. Minden vizsgálat során be kell számolni a mg/kg testsúlyban, valamint a más megfelelő egységekben meghatározott, ténylegesen elért adagokról. Ahol az adagolás táplálékfelvétel útján történik, a vizsgált keveréket egyenletesen kell szétosztani a táplálékban.
- vii. Azokban az esetekben, amikor a kezelt növényekben, vagy azokon történő anyagcsere vagy más folyamatok, vagy a kezelt termékek feldolgozásának eredményeként a végtermék – amely hatásának a fogyasztók vagy a dolgozók a III. melléklet 7.2.3. pontjában meghatározottak szerint vannak kivéve – olyan hatóanyagot tartalmaz, amely nem maga a hatóanyag, és amely nem azonosítható az emlősök anyagcseretermékeként, szükséges egy, a végtermékek összetevőire vonatkozó toxikológiai vizsgálat elvégzése, kivéve ha bizonyítható, hogy ezek az anyagok nem veszélyeztetik a fogyasztók és a dolgozók egészségét. Az anyagcsere- és bomlástermékeken csak akkor kell toxikokinetikai és az anyagcsere-re vonatkozó vizsgálatokat végezni, ha az anyagcseretermékek toxikológiai eredményeit nem lehet kiértékelni a hatóanyaggal kapcsolatban rendelkezésre álló eredmények alapján.

viii. A vizsgált anyagok adagolási módja függ a fő expozíciós úttól. Azokban az esetekben, amikor az expozíció főleg a gázfázisban jelentkezik, megfelelőbb a belélegzéses vizsgálatok elvégzése, mint a szájon át elvégzett vizsgálatoké.

5.1. Felszívódással, eloszlással, kiválasztással és anyagcserével kapcsolatos vizsgálatok emlősökben

Ezen a területen elégségesek lehetnek a következőkben leírt, és egyetlen vizsgálati állatfajra (rendszerint patkányra) korlátozódó meglehetősen behatárolt adatok. Ezek az adatok hasznos információval szolgálhatnak a későbbi toxicitást vizsgáló vizsgálatok megtervezéséhez és kiértékeléséhez. Habár emlékeztetni kell arra, hogy a fajok közötti különbségekre vonatkozó információk döntő jelentőséggel bírhatnak abban az esetben, amikor az állatokkal kapcsolatos adatokat az emberre vonatkoztatjuk, és a bőr alá kerüléssel, felszívódással, eloszlással, kiválasztással és az anyagcserével kapcsolatos információk hasznosak lehetnek a kezelői kockázat értékelésénél. Nem lehet meghatározni minden terület számára a részletes adatszolgáltatást, mivel a pontos követelmények függenek az egyes vizsgálati anyagokból kapott eredményektől.

A vizsgálat célja:

A vizsgálatnak elegendő mennyiségű adatot kell szolgáltatnia ahhoz, hogy lehetővé tegye:

- a felszívódás arányának és mértékének értékelését,
- a vizsgált hatóanyagok szövetekben való eloszlásának és a kiválasztódás mértékének és arányának, illetve a releváns anyagcseretermékeknek a kiértékelését,
- az anyagcseretermékeknek és az anyagcsere módjának a meghatározását.

Ki kell vizsgálni az adagolási szinteknek e paraméterekre gyakorolt hatását és azt, hogy az eredmények különböznek-e az egyszeri vagy az ismételt adagolás során.

Vizsgálati kötelezettség

A patkányokon el kell végezni mind az egy dóziszú toxikokinetikai vizsgálatokat (szájon át történő alkalmazással) legalább két dózisszinten, mind az ismételt dóziszú toxikokinetikai vizsgálatokat (szájon át történő alkalmazással) egy dózisszinten, és erről jelentést kell készíteni. Szükséges lehet más fajokon (kecskén vagy csirkén) is kiegészítő vizsgálatokat végezni.

Vizsgálati iránymutatás

A veszélyes anyagok osztályozására, csomagolására és címkézésére vonatkozó törvények, rendeletek és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló 67/548/EGK tanácsi irányelvnek ⁽¹⁾ a műszaki fejlődéshez történő kilencedik hozzáigazításáról szóló, 1987. november 18-i 87/302/EGK bizottsági irányelv B. része, Toxikokinetika.

5.2. Akut toxicitás

A benyújtandó és kiértékelendő vizsgálatoknak, adatoknak és információknak elégségeseknek kell lenniük ahhoz, hogy lehetővé tegyék azoknak a hatásoknak az azonosítását, amelyek a hatóanyagokkal történő egyszeri érintkezést követően jönnek létre, és különösen ahhoz, hogy meghatározzák, vagy jelezzék:

- a hatóanyagok toxicitását,
- a hatások időtartamát és jellegét, részletesen kitérve a változások jellegére, és az elhullás utáni makroszkopikus patológiai leletekre,
- ahol lehetőség van rá a toxicitás módját, és
- a relatív kockázatot, amelyet a különböző módokon történő expozíció jelent.

Bár a hangsúlyt a toxicitás határértékeinek felbecsülésére kell tenni, a kapott információknak lehetővé kell tenniük, hogy a 67/548/EGK tanácsi irányelvvel összhangban osztályozni lehessen a hatóanyagokat. Az akut toxicitással kapcsolatos vizsgálatok eredményeként kapott információk különösen fontosak a baleseti helyzetekből adódó lehetséges kockázatok felmérése során.

5.2.1. Orális

Vizsgálati kötelezettség

A szájon át bejutott hatóanyagok akut toxicitását mindig jelentenit kell.

Vizsgálati iránymutatás

A vizsgálatot a veszélyes anyagok osztályozására, csomagolására és címkézésére vonatkozó törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló 67/548/EGK tanácsi irányelvnek ⁽²⁾ a műszaki fejlődéshez történő tizenhetedik hozzáigazításáról szóló, 1992. július 31-i 92/69/EGK bizottsági irányelv mellékletének B1. vagy B1.a. módszerével összhangban kell elvégezni.

5.2.2. *Dermális*

Vizsgálati kötelezettség

A bőrön keresztül bejutó aktív hatóanyagok akut toxicitását mindig jelteni kell.

Vizsgálati iránymutatás

A lokális, és az egész szervezetre vonatkozó hatásokat is ki kell vizsgálni. A vizsgálatot a 92/69/EGK irányelv B3. módszerével összhangban kell elvégezni.

5.2.3. *Inhalációs*

Vizsgálati kötelezettség

A hatóanyagok által, a belélegzés során okozott akut toxicitást jelteni kell, ha a hatóanyag:

- gáz vagy cseppfolyós gáz,
- fertőtlenítőként használják,
- ha füstképző, aeroszol vagy gőzkibocsátó készítmény alkotórésze,
- ködképző berendezésben használják,
- ha a párolgás nyomása $>1 \times 10^{-2}$ Pa és olyan preparátumok alkotórésze, amelyeket olyan zárt légtérű helyeken használnak, mint raktárak vagy üvegházak,
- olyan por állagú preparátumok tartalmazzák, amelyek jelentős mennyiségű $< 50 \mu\text{m}$ átmérőjű részecskéket tartalmaznak ($> 1\%$ a súly alapján), vagy
- olyan preparátumok tartalmazzák, amelyek alkalmazása során jelentős arányú $< 50 \mu\text{m}$ átmérőjű részecskéket vagy cseppeket hoznak létre ($> 1\%$ a súly alapján),

Vizsgálati iránymutatás

A vizsgálatot a 92/69/EGK irányelv B2. módszerével összhangban kell elvégezni.

5.2.4. *Bőrirritáció*

A vizsgálat célja

A vizsgálat lehetővé teszi a hatóanyagok által okozott lehetséges bőrirritáció, beleértve a megfigyelt hatások lehetséges visszafordíthatóságának megállapítását.

Vizsgálati kötelezettség

A hatóanyagok által okozott bőrirritációt meg kell határozni, kivéve ha – amint azt a vizsgálat iránymutatása jelzi – súlyos elváltozásokat okozhat a bőrön, vagy ha ezek a hatások előre kizártak.

Vizsgálati iránymutatás

Az akut bőrirritációt a 92/69/EGK irányelv B4. módszerével összhangban kell elvégezni.

5.2.5. *Szemirritáció*

A vizsgálat célja

A vizsgálat lehetővé teszi a hatóanyagok által okozott lehetséges szemirritáció, beleértve a megfigyelt hatások lehetséges visszafordíthatóságának megállapítását.

Vizsgálati kötelezettség

A szemirritáció-vizsgálatokat el kell végezni, kivéve ha az – amint azt a vizsgálat iránymutatása jelzi – súlyos hatással lehet a szemre.

Vizsgálati iránymutatás

Az akut szemirritációt a 92/69/EGK irányelv B5. módszerével összhangban kell meghatározni.

5.2.6. *Bőr-szenzibilizáció*

A vizsgálat célja

A vizsgálat elegendő információt nyújt ahhoz, hogy a hatóanyagoknak a lehetséges bőrérzékenységi reakciókat kiváltó hatásait értékelni lehessen.

Vizsgálati kötelezettség

A tesztet mindig el kell végezni, kivéve ha az alkotórész érzékenységet kiváltó anyagként ismert.

Vizsgálati iránymutatás

A tesztet a 92/69/EGK irányelv B6. módszerével összhangban kell elvégezni.

5.3. Rövid távú toxicitás

A rövid távú toxicitással kapcsolatos vizsgálatokat úgy kell megtervezni, hogy információt szolgáltatassanak a hatóanyag mennyiségéről, amely a vizsgálat körülményei között még tolerálható, anélkül hogy toxikus hatást fejtene ki. Az ilyen vizsgálatok hasznos adatokkal szolgálnak a kockázatokról azok számára, akik kezelik és használják a hatóanyagokat tartalmazó készítményeket. A rövid távú toxicitásra vonatkozó vizsgálatok különösen lényeges információkkal szolgálnak a hatóanyagok lehetséges kumulatív hatásairól és az e hatásoknak intenzíven kitett dolgozók veszélyeztetettségéről. Ezen kívül a rövid távú toxicitással foglalkozó vizsgálatok fontos információkat adnak a krónikus toxicitással foglalkozó vizsgálatok megtervezéséhez.

Az elvégzendő és kiértékelendő vizsgálatoknak, adatoknak és információknak elégségesnek kell lenniük ahhoz, hogy lehetővé tegyék a hatóanyagok által ismételtelen veszélyeztetettséget okozó hatások azonosítását és különösen ahhoz, hogy a továbbiakban meghatározzák és jelezzék:

- az adag és a káros mellékhatás között fennálló összefüggést,
- a hatóanyagok toxicitását beleértve, ahol lehetséges, a Noel-t,
- a célszerveket, ahol ez releváns,
- a mérgezés időtartamát és jellegét, különös részletességgel kitérve a viselkedésbeli változásokra és a halál utáni boncoláskor észlelt lehetséges eredményekre,
- a speciális elváltozást okozó toxikus hatásokat, és azt, hogy ezek milyen patológiai elváltozásokat okoznak,
- ahol a releváns, bizonyos megfigyelt toxikus hatások állandóságát és visszafordíthatóságát az adagolás megszakítása után,
- ahol lehetséges, a toxicitás lefolyását, és
- a relatív kockázatot, amelyet a különböző módon történő expozíció jelent.

5.3.1. Orális 28 napos vizsgálat

Vizsgálati kötelezettség

Habár nem kötelező a 28 napos rövid távú vizsgálatok elvégzése, ezek, mint értéktartományt meghatározó vizsgálatok, hasznosak lehetnek. Amennyiben elvégzik ezeket a vizsgálatokat, jelentést kell készíteni róluk, mivel ezek különös jelentőséggel bírhatnak az adaptív reakciók azonosításánál, amelyek megjelenhetnek a krónikus toxicitással foglalkozó vizsgálatokban.

Vizsgálati iránymutatás

A tesztet a 92/69/EGK irányelv B7. módszerével összhangban kell elvégezni.

5.3.2. Orális 90 napos vizsgálat

Vizsgálati kötelezettség

A hatóanyagok által okozott rövid távú (90 napos) szájon át történt toxicitásáról mind a kutyák, mind a patkányok esetében mindig jelentést kell készíteni. Ha egyértelműen bizonyítható, hogy a kutyák érzékenyebbek, és ahol az adatok az emberre vonatkoztatva is valószínűsíthetőek, ott 12 hónapos toxicitás-vizsgálatot kell a kutyákon elvégezni, és erről jelentést kell készíteni.

Vizsgálati iránymutatás

A 87/302/EGK irányelv B. rész, szubkrónikus orális toxicitásra vonatkozó vizsgálat.

5.3.3. Egyéb vizsgálati módok

Vizsgálati kötelezettség

A kezelői expozíció értékeléséhez hasznos lehet a bőrön keresztül történő toxicitással foglalkozó vizsgálatok elvégzése is.

Az illékony hatóanyagokkal kapcsolatosan (párolgás nyomása $>10^{-2}$ Pa) szakértők véleménye szükséges annak eldöntésére, hogy a rövid távú vizsgálatokat a szájon át vagy a belélegzéssel történő veszélyeztetéssel végezzék el.

Vizsgálati iránymutatás

- 28 napos orális toxicitás: 92/69/EGK irányelv B9. módszer,
- 90 napos orális toxicitás: 87/302/EGK irányelv, B. rész a szubkrónikus dermális toxicitással foglalkozó vizsgálat,

- 28 napos inhalációs toxicitás: 92/69/EGK irányelv B8. módszer,
- 90 napos inhalációs toxicitás: 87/302/EGK irányelv, B. rész a szubkrónikus inhalációs toxicitással foglalkozó tanulmány.

5.4. A genotoxicitás vizsgálata

A vizsgálat célja

Ezeknek a vizsgálatoknak a jelentősége abban áll, hogy:

- hogy előrejelzik genotoxicitás potenciálját,
- hogy a korai stádiumban azonosítják a genotoxikus karcinogéneket,
- hogy számos karcinogén hatásmechanizmusát értelmezik

Az olyan reakciók elkerülésére, amelyek a vizsgálati rendszer mesterségesen előidézett változásai, a szélsőségesen mérgező anyagok adagjait sem *in vitro*, sem pedig *in vivo* kísérletekben nem szabad a mutagenecitás vizsgálatához használni. Ezt a megközelítést általános iránymutatásnak kell tekinteni. A rugalmas hozzáállás fontos a további vizsgálatok kiválasztásánál, amelyek az egyes vizsgálati szakaszokban nyert eredmények értelmezésétől függenek.

5.4.1. *In vitro* vizsgálatok

Vizsgálati kötelezettség

Az *in vitro* mutagén hatásvizsgálatokat (a baktériumok génmutációra vonatkozó vizsgálatát, az emlőssejtek klasztogenecitásra és génmutációra vonatkozó vizsgálatát) mindig el kell végezni.

Vizsgálati iránymutatás

A 92/69/EGK irányelv B14. módszer – *Salmonella Typhimurium* ellenkező irányú mutációs vizsgálata

A 92/69/EGK irányelv B10. módszer – *in vitro* emlősök citogenetikai vizsgálata

A 87/302/EGK irányelv, B. rész – *in vitro* emlős sejten végzett génmutációs vizsgálat

5.4.2. A testő sejtek *in vivo* vizsgálata

Vizsgálati kötelezettség

Ha minden *in vitro* vizsgálat eredménye negatív, további tesztekkel kell végezni, figyelembe véve minden egyéb beszerezhető, jelentőséggel bíró információt (beleértve a toxikokinetikai, toxikodinamikai és fizikai-kémiai adatokat és az analóg hatóanyagokra vonatkoztatott adatokat is). A vizsgálat lehet *in vivo* vizsgálat vagy olyan *in vitro* vizsgálat, amely az előzőekben használt anyagcsere rendszertől/rendszerektől eltérő rendszert használ.

Ha az *in vitro* citogenetikai vizsgálat eredménye pozitív, akkor testsejtben *in vivo* kell a vizsgálatot (metafázis elemzést a rácsalók csontvelőjében vagy sejtmagvacskájában) elvégezni.

Ha bármelyik *in vitro* végzett génmutációs vizsgálat eredménye pozitív, akkor vagy *in vivo* tesztet kell elvégezni, hogy kiderítsék az előre nem jósolható DNS-szintézist, vagy egerben kell elvégezni a tesztelést.

Vizsgálati iránymutatás

Az elfogadható iránymutatások a következők:

A 92/69/EGK irányelv B12. módszer – sejtmagvacskavizsgálata

A 87/302/EGK irányelv B. rész – egerben végzett vizsgálatok

A 92/69/EGK irányelv B11. módszer – *In vivo* emlős csontvelőben végzett citogenetikai vizsgálat, kromoszómaelemzés.

5.4.3. *In vivo* vizsgálatok baktérium sejtekben

Vizsgálati kötelezettség

Ha bármelyik *in vivo* testsejtben történő vizsgálat eredménye pozitív, akkor indokolt lehet a baktérium sejtre gyakorolt hatásának *in vivo* vizsgálata is. A tesztek elvégzésének szükségességét esetenként kell megfontolni, figyelembe véve a toxikokinetikával kapcsolatos információkat, a használatot és az előre jelezhető veszélyeztetettséget. A megfelelő teszteknek szükséges lenne megvizsgálniuk a kölcsönhatást DNS-sel (például a dominánsan halált okozó vizsgálatokban), hogy megfigyeljék az esetleges öröklődő hatásokat, és ha lehetséges, akkor készítsenek mennyiségi értékelést ezekről az öröklődő hatásokról. Elfogadott nézet, hogy mennyiségi vizsgálatok bonyolultsága miatt ezeket csak erősen indokolt esetben szabad elvégezni.

5.5. Hosszú távú toxicitás és karcinogén hatás

A vizsgálat célja

Az elvégzett és kiértékelt hosszú távú vizsgálatoknak, a hatóanyagokkal kapcsolatos egyéb fontos adatokkal és információkkal együttvéve, elégségeseknek kell lenniük ahhoz, hogy lehetővé tegyék azoknak a hatásoknak a meghatározását, amelyek a hatóanyagok általi ismételt érintkezést követően jönnek létre, és megfelelőnek kell lenniük ahhoz, hogy:

- meghatározzák a hatóanyagok által okozott káros mellékhatásokat,
- ahol releváns, meghatározzák a célszerveket,
- kimutassák az adag és az arra adott reakció kapcsolatát,
- azonosítsák a megfigyelt mérgezési tünetek és megnyilvánulások változásait, és
- meghatározzák a Noel-t

Hasonlóan, a karcinogenecitással foglalkozó vizsgálatoknak, a hatóanyagokkal kapcsolatos egyéb fontos adatokkal és információkkal együttvéve, elégségeseknek kell lenniük ahhoz, hogy lehetővé tegyék annak felmérését, hogy a hatóanyagokkal történő ismételt érintkezés milyen kockázatot jelent az ember számára és különösen ahhoz kell elegendőnek lenniük, hogy:

- meghatározzák a hatóanyagok által okozott karcinogén hatásokat,
- meghatározzák a faj- és szervspecifikusságot, amely a tumor kialakulását eredményezi,
- meghatározzák az adag mennyiségének és az arra adott reakciónak a kapcsolatát, és
- a nem genotoxikus karcinogének esetében meghatározzák azt a maximális adagot, amely még nem okoz káros mellékhatásokat (küszöb adag).

Vizsgálati kötelezettség

A hatóanyagok által okozott hosszú távú toxicitást és karcinogenecitást meg kell határozni. Ha valamilyen kivételes körülmények között az ilyen vizsgálatokat szükségtelennek nyilvánítják, akkor a mellőzés okát igazolni kell, ti. toxikokinetikai adatok igazolják, hogy a hatóanyagok a bőrön keresztül a bélbe jutva nem szívódnak fel, vagy nem jutnak a légzőrendszerbe.

Vizsgálati körülmények

A hatóanyagok által okozott, hosszú távú (2 éves), orális toxicitással és karcinogenecitással foglalkozó vizsgálatok elvégzéséhez tesztállatként patkányokat kell használni, ezeket a vizsgálatokat kombinálni lehet.

A hatóanyagok karcinogenecitásával foglalkozó vizsgálatok elvégzéséhez tesztállatként egereket kell használni.

Amennyiben a karcinogenecitás nem-genotoxikus működésének a vizsgálata javasolt, annak elvégzését releváns kísérleti adatokkal és a lehetséges mechanizmusok magyarázatával kellőképpen meg kell indokolni.

Ha a kezelésre adott válaszok standard hivatkozási pontjai egyidejűleg kontrolladatok is, korábbi kontrolladatok segítségével szolgálhatnak a speciális karcinogenecitással foglalkozó vizsgálatok értelmezésénél. Ha felhasználják őket, szükséges, hogy a korábbi kontrolladatok ugyanazokra a fajokra és fajtákra vonatkozzanak, hasonló körülmények között tárolják őket, és egyidejű vizsgálatokból származzanak. A korábbi kontrolladatokkal kapcsolatos információknak tartalmazniuk kell:

- a fajok és fajták meghatározását, a szállító nevét és az egyedi kolónia meghatározását, ha a szolgáltatónak nem egy telephelye van,
- a laboratórium nevét és a vizsgálat végzésének idejét,
- azoknak az általános körülményeknek a leírását, amelyek között az állatokat kezelték, beleértve az állatok táplálékának típusát, és ha lehetséges, az elfogyasztott mennyiséget is,
- a kontrollállatok hozzávetőleges életkorát a vizsgálat megkezdésekor, leöléskor, illetve elhalálozáskor, napokban,
- a kontrollcsoport halálzási adatait a tanulmány elvégzése alatt, ill. annak végén, és egyéb, a témába vágó megfigyeléseket, (pl. betegségek, fertőzések),
- a laboratórium és a vizsgálatokat végző és az összegyűjtött és értelmezett patológiai adatokért felelősséget vállaló tudósok nevét, és
- azoknak a tumoroknak a természetére vonatkozó megállapításokat, amelyek szerepet játszhattak valamilyen véletlen adat létrejöttében.

A vizsgált adagokat – beleértve a legnagyobb vizsgált adagokat is – a rövid távú vizsgálat eredményei alapján kell kiválasztani, és amennyiben lehetséges, az anyagcsere és a toxikokinetikai adatok alapján az érintett vizsgálatok megtervezésének időpontjában. A karcinogenecitással foglalkozó vizsgálatok során a legnagyobb adag mennyiségének minimális mérgezések jeleit kell mutatnia, mint például a testsúly gyarapodásának kismértékű visszaesése (kevesebb, mint 10 %-ot) anélkül, hogy szövethalást vagy anyagcsere-telítettséget okozna és anélkül, hogy lényegesen befolyásolná azt a normális élettartamot, amelyért az egyéb, nem tumorjellegű hatások felelősek. Ha a hosszú távú vizsgálatokat külön végzik, a legnagyobb adag

mennyiségének a mérgezés biztos jeleit kell megmutatnia anélkül, hogy nagymértékű halálozást okozna. Azok a nagyobb adagok, amelyek nagymértékű mérgezést okoznak, az elkészítendő értékelésnél nem tekinthetők relevánsnak.

Az adatok összegyűjtésében és a jelentések összeállításában a jó- és rosszindulatú daganatok nem keveredhetnek, hacsak nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy a jóindulatú daganatok idővel rosszindulatúvá válnak. Hasonlóan az eltérő, nem kapcsolódó tumorok, függetlenül attól, hogy jó- vagy rosszindulatúak-e, és ugyanabban a szervben jelennek-e meg, nem lehet egybevenni, még jelentéskészítés okán sem. A félreértések elkerülése végett, a szaknyelvben és a tumorokról készített jelentésekben az Amerikai Toxikológiai Patológus Társaság ⁽³⁾ és a Hannoveri Tumornyilvántartás (RENI) által kifejlesztett terminológiát használják. A használt rendszert meg kell nevezni.

Lényeges, hogy a hisztopatológiai vizsgálatokra kiválasztott biológiai anyagok között vannak olyanok, amelyeket azért választottak ki, hogy további információval szolgáljanak a károsodás meghatározásához a nagyobb patológiai vizsgálatok során. Abban az esetben, ha ez a folyamatok mechanizmusának kiderítéséhez releváns, és erre lehetőség van, akkor speciális szövettani, hisztokémiai módszereket és elektronmikroszkópikus vizsgálatokat kell végezni, és erről jelentést kell készíteni.

Vizsgálati iránymutatás

A vizsgálatokat a 87/302/EGK irányelv B. részének Krónikus toxicitás vizsgálatával, Karcinogenecitás vizsgálatával, vagy a toxicitás/karcinogenecitás kombinált vizsgálatával összhangban kell elvégezni.

5.6. Reprodukív toxicitás

A káros reprodukív hatások két fő típusba sorolhatók:

- a férfi és női termékenység károsodása, és
- az utódok fejlődését befolyásoló (fejlődésre vonatkozó toxicitás) hatások.

A szaporodás fiziológiájára vonatkozó lehetséges hatások minden aspektusát, egyaránt férfire és nőre vonatkoztatva, valamint a születés előtti és utáni fejlődésre vonatkozó lehetséges hatásokat meg kell határozni, és erről jelentést kell készíteni. Ha valamilyen rendkívüli körülmények miatt nincs szükség a vizsgálat elvégzésére, akkor ezt teljes mértékben indokolni kell.

Habár a kezelésre adott válaszok standard hivatkozási pontjai egyidejű kontrolladatok, korábbi kontrolladatok akkor segítségül szolgálhatnak egyes szaporodással foglalkozó vizsgálatok értelmezésénél. Amennyiben felhasználják őket, szükséges, hogy a korábbi kontrolladatok ugyanazokra a fajokra és fajtákra vonatkozzanak, ugyanolyan körülmények között tárolják őket, egyidejű vizsgálatokból származzanak. A korábbi kontrolladatokkal kapcsolatos információknak tartalmazniuk kell:

- a fajok és fajták meghatározását, a szállító nevét és az egyedi kolónia meghatározását, ha a szolgáltatónak nem egy telephelye van,
- a laboratórium nevét és a vizsgálat elvégzésének idejét,
- azoknak az általános körülményeknek a leírását, amelyek között az állatokat kezelték, beleértve az állatok táplálékának típusát, és ha lehetséges, az elfogyasztott mennyiséget is,
- a kontrollállatok hozzávetőleges életkorát a vizsgálat megkezdésekor, illetve leöléskor vagy elhalálozásakor napokban,
- a kontrollcsoport halálozási adatait a vizsgálat elvégzése során, illetve annak végén, és egyéb, a témába vágó megfigyeléseket, (pl. betegségek, fertőzések)
- a laboratórium és a vizsgálatokat végző és az összegyűjtött és értelmezett patológiai adatokért felelősséget vállaló tudósok nevét.

5.6.1. Többgenerációs vizsgálatok

A vizsgálat célja

Az értékelt vizsgálatoknak, a hatóanyagokkal kapcsolatos egyéb fontos adatokkal és információkkal együtt, elégségeseknek kell lenniük ahhoz, hogy lehetővé tegyék a reprodukcióra vonatkozó hatások meghatározását a hatóanyagokkal való ismételt érintkezést követően, és megfelelőnek kell lenniük ahhoz, hogy:

- meghatározzák a hatóanyagok expozíciós hatásából adódó, reprodukcióra vonatkozó direkt és indirekt hatásokat,
- meghatározzák az általános toxikus hatások bármilyen növekedését (amelyet a rövid távú és a krónikus toxicitás-vizsgálatok során észleltek)
- azonosítsák az adag és az arra adott reakció viszonyát, a mérgezési tünetekben és a megfigyelt megnyilvánulásokban bekövetkezett változásokat, és
- meghatározzák a Noel-t.

Vizsgálati kötelezettség

A reprodukív toxicitással foglalkozó vizsgálatok elvégzése során, a patkányok legalább két generációját kell vizsgálni, és erről jelentést készíteni.

Vizsgálati iránymutatás

A tesztet a 87/302/EGK irányelv B. részével, kétgenerációs toxicitásra vonatkozó vizsgálattal összhangban végzik el. Ezen kívül a szaporító szervek súlyáról is tájékoztatást kell adni.

Kiegészítő vizsgálatok

Amennyiben a reprodukciót befolyásoló hatások jobb értelmezéséhez szükséges, és amennyiben az erre vonatkozó adatok még nem állnak rendelkezésre, szükséges lehet kiegészítő vizsgálatok elvégzése, hogy azok információkat biztosítsanak a következőkről:

- külön vizsgálatok hímekre és nőstényekre,
- három szakaszból álló vizsgálatok,
- dominánsan halált okozó kísérlet a hímek termékenységre vonatkozó hatás megítélésére,
- a kezelt hímek keresztezése kezeletlen nőstényekkel, és fordítva,
- a spermaképződést befolyásoló hatások,
- a petesejtképződést befolyásoló hatások,
- a spermák mozgásképesége, mozgékonyasága és alakja, és
- a hormonális aktivitás meghatározása.

5.6.2. A fejlődési toxicitással foglalkozó vizsgálatok

A vizsgálat célja

A vizsgálatoknak, a hatóanyagokkal kapcsolatos egyéb fontos adatokkal és információkkal együtt, elégségeseknek kell lenniük ahhoz, hogy lehetővé tegyék annak felmérését, hogy az aktív hatóanyagokkal történő ismételt érintkezés milyen kockázatot jelent az embrió és a magzat fejlődésére, és különösen ahhoz kell elegendőnek lenniük, hogy:

- meghatározzák a hatóanyagokkal való érintkezésből eredő, az embrió és a magzat fejlődésére vonatkozó direkt és indirekt hatásokat,
- meghatározzanak bármilyen, az anyát érintő toxicitást,
- meghatározzák az adagok és a megfigyelt reakciók viszonyát az anyában és az utódban egyaránt,
- azonosítsák a mérgezési tünetekben és a megfigyelt megnyilvánulásokban bekövetkezett változásokat, és
- meghatározzák a Noel-t.

Továbbá a vizsgálat kiegészítő információkkal szolgál a vemhes állatokban végbemenő toxikus hatások növekedéséről.

Vizsgálati kötelezettség

A teszteket mindig el kell végezni

Vizsgálati körülmények

A fejlődéssel kapcsolatos orális toxicitást egyaránt vizsgálni kell patkányon és nyúlón. A változásokról és a fejlődési rendellenességekről külön jelentéseket kell készíteni. A terminológiával kapcsolatos szójegyzéket és a fejlődési rendellenességekre vonatkozó diagnosztikai irányelveket mellékelni kell a jelentéshez.

Vizsgálati iránymutatás

A tesztet a 87/302/EGK irányelv B. részével, teratogenitással foglalkozó vizsgálatokkal összhangban végzik el rágcsőakon és nem-rágcsőakon.

5.7. Késleltetett neurotoxicitással foglalkozó vizsgálatok

A vizsgálat célja

A vizsgálat elegendő adattal szolgál annak kiértékeléséhez, hogy a hatóanyagok okozhatnak-e késleltetett neurotoxicitást a hatóanyagokkal való érintkezés után.

Vizsgálati kötelezettség

Ezeket a vizsgálatokat olyan, az organofoszfátokhoz hasonló hatóanyagokkal vagy megegyező szerkezetű hatóanyagokkal kell elvégezni, amelyek képesek hasonló késleltetett neurotoxicitás kiváltásához.

Vizsgálati iránymutatás

A tesztet az OECD 418. iránymutatásával összhangban végzik el.

5.8. Egyéb toxikológiai vizsgálatok

5.8.1. Az anyagcseretermékek toxicitásával foglalkozó vizsgálatok, amint ezt a bevezető vii. pontja jelezi

Azokra a kiegészítő vizsgálatokra, amelyek nem hatóanyagokkal kapcsolatosak, nem vonatkoznak a szokásos követelmények.

A kiegészítő vizsgálatokra vonatkozó döntéseket esetről esetre külön kell meghozni.

5.8.2. A hatóanyagokkal kapcsolatos kiegészítő vizsgálatok

Bizonyos esetekben szükség lehet kiegészítő vizsgálatok elvégzésére, hogy a megfigyelt hatásokat jobban tisztázzák. Ezek a vizsgálatok tartalmazhatnak:

- a felszívódással, terjedéssel, kiválasztással és az anyagcserével kapcsolatos vizsgálatokat,
- a lehetséges neurotoxicitással foglalkozó vizsgálatokat,
- a lehetséges immuntoxicitással foglalkozó vizsgálatokat,
- a kezelés egyéb módjaival foglalkozó vizsgálatokat.

A kiegészítő vizsgálatokra vonatkozó döntéseket esetenként külön kell meghozni, a rendelkezésre álló toxikológiai eredmények és anyagcserére vonatkozó vizsgálatok és az expozíció leggyakoribb módjainak a figyelembevételével.

A szükséges vizsgálatokat az egyes esetek alapján kell megtervezni, a vizsgálandó különleges paraméterek és az elérendő célok figyelembevételével.

5.9. Orvosi adatok

Azokban az esetekben, amikor erre lehetőség van, és a munkájuk során vegyszerekkel, fizikai és biológiai tényezőkkel kapcsolatos kockázatoknak kitett munkavállalók védelméről szóló, 1980. november 27-i 80/1107/EGK tanácsi irányelv⁽⁴⁾ 5. cikke rendelkezéseinek sérelme nélkül, gyakorlati adatokat és a mérgezési tünetek felismeréséhez szükséges, illetve az elsősegély, és a terápiás intézkedések hatékonyságáról szóló információkat kell benyújtani. Az ellenszerek minősülő gyógyszerekkel kapcsolatos vagy az állatok alkalmazási biztonságai gyógyszerészeti vizsgálatokhoz speciálisabb tájékoztatást kell adni. Szükség esetén a mérgezés potenciális ellenszereinek hatékonyságát ki kell vizsgálni, és erről beszámolót kell készíteni.

Az embert veszélyeztető hatásokra vonatkozó szükséges adatok és információk, ha rendelkezésre állnak és megfelelő minőségűek, különösen fontosak a célszervekre vonatkozó következtetések érvényességének, az adagok és a válaszreakciójuk között fennálló kapcsolattal és a toxikus hatások visszafordíthatóságával kapcsolatos következtetések igazolása szempontjából. Ezekhez az adatokhoz a balesetben vagy foglalkozás közben történt érintkezés után lehet hozzájutni.

5.9.1. Gyárrészlegek személyzetének orvosi felügyelete

A foglalkozás-egészségügyi megfigyeléssel kapcsolatos programokról beszámolókat kell benyújtani, alátámasztva a program tervezéséről, a hatóanyagok és más anyagnak kitétségről szóló részletes információkkal. A jelentések, lehetőség szerint, tartalmazzanak pontos adatokat a hatóanyag mechanizmusáról. A jelentések tartalmazzanak a gyárrészleg területén veszélynek kitett dolgozókkal és a dolgozóknak a hatóanyagok használatát követő állapotával kapcsolatosan rendelkezésre álló adatokat (pl. hatékonysági vizsgálatok esetén).

Hozzáférhető információkkal kell szolgálni az érzékenységgel kapcsolatban, beleértve a dolgozók allergiás reakcióit és egyéb, a hatóanyagoknak tulajdonított veszélyeztető hatásokat, és adott esetben a túlérzékenységgel kapcsolatos esetekről is részleteket kell közölni. A tájékoztatásnak ki kell terjednie a veszélyeztetettség gyakoriságának, mértékének és időtartamának részletes leírására, a megfigyelt tünetekre és egyéb lényeges klinikai információkra.

5.9.2. *Közvetlen megfigyelés, pl.: klinikai esetek, mérgezési balesetek*

A szakirodalomban hozzáférhető, a mérgezési és klinikai esetekre utaló jelentéseket, ha hivatkozási alapul szolgáló újságokból és hivatalos jelentésekből származnak, a későbbiekben elkészítendő jelentésekkel együttesen kell közreadni. Ezeknek a jelentéseknek mindenre kiterjedő leírást kell tartalmazniuk a veszélyeztetettség természetéről, mértékéről és időtartamáról, valamint a megfigyelt klinikai tünetekről, az elsősegélyről, az alkalmazott terápiás kezeléssel, a végzett mérésekről és megfigyelésekről. Az összegzések és az elméleti információk nem értékelhetők.

A megfelelően részletes dokumentáció különösen értékes lehet, ha az állatokra vonatkozó adatok az emberre vonatkoztatva érvényesek, és azoknak a váratlan káros hatásoknak az azonosítása szempontjából, amelyek specifikusan az emberre jellemzőek.

5.9.3. *A lakosság expozíciójának megfigyelései és szükséges esetben epidemiológiai vizsgálatok*

Az epidemiológiai vizsgálatok különös jelentőséggel bírnak, és ezeket be kell nyújtani, ha hozzáférhető, és a veszélyeztetettség mértékéről és időtartamáról szóló adatokkal vannak alátámasztva, illetve az elismert szabvánnyal ⁽⁵⁾ összhangban végzik el őket.

5.9.4. *A mérgezés diagnózisa (a hatóanyagok és metabolitok meghatározása), a mérgezés különös jelei, klinikai tesztek*

Részletes leírást kell adni klinikai jelekről és a mérgezési tünetekről, beleértve a korai jeleket és tüneteket, illetve a klinikai vizsgálatok diagnosztikai szempontból hasznos részletezéseit, ha erre lehetőség nyílik; részletesen szerepeltetniük kell a hatóanyagok különböző mennyiségével kapcsolatos, a táplálékfelvétel szempontjából lényeges időtartamoknak, a bőrt veszélyeztető és a belélegzésre vonatkozó hatásoknak.

5.9.5. *Ajánlott kezelés: elsősegély-intézkedések, ellenszerek, orvosi kezelés*

Az alkalmazandó elsősegély-intézkedésekről mérgezés (tényleges és gyanítható) és szemszennyezés esetén gondoskodni kell.

Mindenre kiterjedő leírást kell adni a mérgezési esetekben és szemszennyeződésnél alkalmazandó terápiás eljárásokról, beleértve, ahol ez lehetséges, az ellenszerek használatát. Gyakorlati tapasztalatokon alapuló információt kell nyújtani, ha létezik ilyen és hozzáférhető, más esetekben az elméleti alapokból kiindulva az alternatív kezelési módok hatékonyságáról kell beszámolni, amennyiben jelentőséggel bír. A különleges kezelésekkal, különösen az »általános orvosi problémák« – kal és állapotokkal kapcsolatos ellenjavallatokról leírást kell készíteni.

5.9.6. *A mérgezés várható hatásai*

Ha ismeretes, a várható hatásokról és ezeknek a hatásoknak a mérgezést követő időtartamáról leírást kell készíteni, és szerepeltetni kell:

- a veszélyeztetettség típusát, mértékét vagy a mérgező szervezetbe jutásának időtartamát, és
- a veszélyeztetettség vagy a mérgező szervezetbe jutása és a kezelés megkezdése közötti különböző időtartamokat.

5.10. **Az emlősök toxicitásának összegzése és átfogó értékelése**

Az 5.1.–5.10. pontban előírt valamennyi adat és információ összegzését közölni kell, beleértve ezeknek az adatoknak a részletező kritikai értékelését a fontos értékelő és döntéshozatali kritériumok, illetve irányelvek összefüggésében, különös tekintettel az emberre és állatokra vonatkozó lehetséges és tényleges kockázatokra, illetve az adatbázis kiterjedésére, minőségére és megbízhatóságára.

Releváns esetben, a hatóanyagok egyes tételeinek analitikus profiljával kapcsolatos eredmények (1.11. pont) és az elvégzett áthidaló vizsgálatok ismeretében (5. pont iv. alpont) bizonyítani kell azoknak az adatoknak a relevanciáját, amelyeket a gyártás során előállított hatóanyagok toxikológiai profiljának értékelésébe bevonnak.

Az adatbázis értékelése a releváns döntéshozatali kritériumok, illetve az iránymutatások értékelése alapján kell benyújtani az egyes lényeges tanulmányokhoz javasolt Noael indoklásait.

Ezeknek az adatoknak az alapján tudományosan indokolt javaslatokat kell előterjeszteni az egyes hatóanyagok ADI- és AOEL-meghatározásáról.

⁽¹⁾ HL C 133., 1988.5.30., 1. o

⁽²⁾ HL C 383 A., 1992.12.29., 1. o

⁽³⁾ Nomenklátúra Egységesített Rendszere és Diagnosztikai Kritériumok – Iránymutatás a Toxikológiai Patológiához.

⁽⁴⁾ HL C 327., 1980.12.3., 8. o.

⁽⁵⁾ Iránymutatás a jó epidemiológiai gyakorlatokhoz a foglalkozási és környezeti kutatások során, amelyet a Kémiai Gyártók Szövetségének Epidemiológiai Csoportja, mint az Epidemiológiai Erőforrás és Információs Központ része hozott létre (ERIC), Pilot Project, 1991”

II. MELLÉKLET

„7. TOXIKOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

A készítmények toxicitásának megfelelő értékeléséhez elegendő információra van szükség a hatóanyagokkal kapcsolatos akut toxicitásról, irritációról és érzékenységről. Ha erre lehetőség nyílik, be kell nyújtani a mérgezés módjával, toxikológiai jellegével és a hatóanyag minden egyéb ismert aspektusával kapcsolatos kiegészítő információkat.

Azzal összefüggésben, hogy a szennyeződések és az egyéb összetevők hogyan befolyásolhatják a toxikológiai viselkedést, fontos, hogy minden egyes vizsgálathoz készítsenek részletes leírást (specifikációt) a felhasznált anyaggal kapcsolatban. A vizsgálatot az engedélyezendő növényvédő szereket használva kell elvégezni.

7.1. Akut toxicitás

A megkívánt és értékelt vizsgálatoknak, adatoknak és információknak elégségesnek kell lenniük ahhoz, hogy lehetővé tegyék azoknak a hatásoknak az azonosítását, amelyek az értékelendő növényvédő szerekkel történő egyszeri érintkezést követően jönnek létre, és főleg ahhoz, hogy meghatározzák vagy jelezzék:

- a növényvédő szerek toxicitását,
- a növényvédő szerek toxicitását a hatóanyagok vonatkozásában,
- a hatások időtartamát és jellegét részletesen kitérve a viselkedésbeli változásokra és a boncolás makroszkopikus patológiai leleteire,
- lehetőség szerint a toxicitás módját, és
- az expozíció különböző módozatait követő kockázatot.

Miközben a hangsúlynak a toxicitás mértékének értékelésén kell lennie, az információknak lehetővé kell tennie a növényvédő szer osztályba sorolását a 78/631/EGK tanácsi irányelvvel összhangban. Az akut toxicitással kapcsolatos tesztek eredményeiből kapott információknak különös jelentősége van a baleseti helyzetekből adódó lehetséges kockázatok értékelésénél.

7.1.1. Orális

Vizsgálati kötelezettség

Az orális toxicitással kapcsolatos tesztet mindig el kell végezni, kivéve ha a kérvényező igazolni tudja az illetékes hatóságok megaláztatására, hogy hivatkozni tud a 78/631/EGK tanácsi irányelv 3.2. cikkére.

Vizsgálati iránymutatás

A vizsgálatot a 92/69/EGK irányelv B1. vagy B1. a. módszerével összhangban kell elvégezni.

7.1.2. Dermális

Vizsgálati kötelezettség

Az akut dermális toxicitással kapcsolatos vizsgálatot mindig el kell végezni, kivéve ha a kérvényező igazolni tudja az illetékes hatóságok megaláztatására, hogy hivatkozni tud a 78/631/EGK tanácsi irányelv 3.2. cikkére.

Vizsgálati iránymutatás

A tesztet a 92/69/EGK irányelv B3. módszerével összhangban kell elvégezni.

7.1.3. Inhalációs

A vizsgálat célja

A vizsgálat a patkányok növényvédő szerek vagy ezeknek a füstjének belélegzése által okozott toxicitását vizsgálja.

Vizsgálati kötelezettség

A tesztet mindig el kell végezni, ha a növényvédő szer:

- gáz vagy cseppfolyós gáz,
- füstképző anyag vagy fertőtlenítőként használják,
- ködképző berendezésben használják,
- gőzkibocsátó készítmény,

- egy aeroszol,
- olyan por, amely jelentős arányban tartalmaz $< 50 \mu\text{m}$ méretű részecskéket ($> 1\%$ a súly alapján),
- ha repülőgépből szórják ki olyan esetekben, amikor a belélegzés veszélye áll fenn,
- olyan hatóanyagot tartalmaz, amelynek a párolgási nyomása $> 1 \times 10^{-2}$ Pa és olyan zárt légtérű helyeken használják, mint a raktárak és az üvegházak,
- olyan módon alkalmazzák, amelynek során jelentős arányú $< 50 \mu\text{m}$ átmérőjű részecskék vagy cseppek jönnek létre ($> 1\%$ a súly alapján),

Vizsgálati iránymutatás

A tesztet a 92/69/EGK irányelv B2. módszerével összhangban kell elvégezni.

7.1.4. Bőrirritáció

A vizsgálat célja

A vizsgálat lehetővé teszi a növényvédő szerek által okozott lehetséges bőrirritáció, beleértve a megfigyelt hatások lehetséges visszafordíthatóságának megállapítását.

Vizsgálati kötelezettség

A növényvédő szerek által okozott bőrirritációt meg kell határozni, kivéve ha a vizsgálat iránymutatásában jelzik a lehetséges súlyos bőrirritációt okozó hatásokat, vagy ha ezek a hatások kizárhatók.

Vizsgálati iránymutatás

A tesztet a 92/69/EGK irányelv B4. módszerével összhangban kell elvégezni.

7.1.5. Szemirritáció

A vizsgálat célja

A vizsgálat lehetővé teszi a növényvédő szerek által okozott lehetséges szemirritációnak, beleértve a megfigyelt hatások lehetséges visszafordíthatóságának megállapítását.

Vizsgálati kötelezettség

A szemirritáció-vizsgálatokat el kell végezni, kivéve, ha a vizsgálat iránymutatásában jelzik a szemet érintő súlyos hatásokat.

Vizsgálati iránymutatás

A szemirritációt a 92/69/EGK irányelv B5. módszerével összhangban kell meghatározni.

7.1.6. Bőr-szenzibilizáció

A vizsgálat célja

A vizsgálat elégséges információt nyújt ahhoz, hogy értékelni lehessen a növényvédő szerek által kiváltott lehetséges bőrrézkénységi reakciókat.

Vizsgálati kötelezettség

A tesztet mindig el kell végezni, kivéve ha a hatóanyag(ok) vagy társ-összetevői(k) köztudottan érzékenységet kiváltó tulajdonságokkal bírnak.

Vizsgálati iránymutatás

A tesztet a 92/69/EGK irányelv B6. módszerével összhangban kell elvégezni.

7.1.7. A növényvédő szerek kombinációival kapcsolatos kiegészítő vizsgálatok

A vizsgálat célja

Bizonyos esetekben szükséges lehet a 7.1.1-7.1.6. pontban leírt vizsgálatok elvégzése a növényvédő szerek kombinációi esetén, ha a termék címkéje megszabja a növényvédő szerek egy másik növényvédő szerrel és/vagy segédanyagokkal együtt tankkeverékként történő használatát. Arról, hogy a kiegészítő vizsgálatok elkészítése szükséges-e, a döntéseket esetről esetre kell meghozni, számításba véve az egyes növényvédő szerek akut toxicitásával kapcsolatos tanulmányok eredményeit, az érintett szerek kombinációjának lehetséges veszélyeztető hatását és a felhasználható információkat vagy az érintett szerekkel vagy hasonló termékekkel kapcsolatos gyakorlati tapasztalatokat.

7.2. Expozíciós adatok

7.2.1. A szerrel dolgozó személy expozíciója

A növényvédő szerek felhasználóinak a veszélyeztetettségi kockázata a növényvédő szer fizikai, kémiai és toxikológiai tulajdonságaitól, valamint a szer típusától (hígított/nem hígított) és a hatásmechanizmusától, az expozíció mértékétől és időtartamától függ. Elégséges információt és adatokat kell összegyűjteni és közölni ahhoz, hogy a javasolt használati feltételek mellett értékelhető legyen a növényvédő szerben lévő hatóanyaghoz/anyagokhoz és/vagy toxikológiai szempontból releváns vegyületekhez tartozó valószínű expozíciós szint. Alapot kell teremteni a megfelelő óvintézkedések meghatározásához, beleértve ebbe a gépkezelők részére szükséges személyi védőfelszerelés kiválasztását, amelyet a növényvédő szer címkéjén jelezni kell.

7.2.1.1. A szerrel dolgozó személy expozíciójának felmérése

A vizsgálat célja

Az esetleg rendelkezésre álló megfelelő számítási modell felhasználásával azért végeznek felmérést, hogy a javasolt használati feltételek esetére fel lehessen mérni a szerrel foglalkozó személy valószínű expozícióját.

Vizsgálati kötelezettség

A szerrel dolgozó személy expozíciójának felmérését mindig el kell végezni.

Vizsgálati körülmények

A növényvédő szerhez javasolt minden egyes alkalmazási módszerre és berendezéstípusra értékelés készül, figyelembe véve a 78/631/EGK irányelv osztályozási és címkézési feltételeinek végrehajtásából adódó, a hígított vagy nem hígított szerek használatára vonatkozó követelményeket, valamint a felhasználásra kerülő tartályok különböző típusait és méreteit, a növényvédő szer keverési, rakodási és alkalmazási műveleteit, az éghajlati feltételeket, illetve a növényvédő berendezés tisztítását és rutinjellegű karbantartását.

A felmérést először annak feltételezésével végzik el, hogy a szerrel dolgozó személy nem használ semmiféle személyi védőfelszerelést.

Ahol lehet, egy második felmérést is végeznek annak feltételezésével, hogy a szerrel dolgozó személy olyan hatásos és könnyen beszerezhető védőfelszerelést használ, amely számára megfelelő. Amennyiben a címke óvintézkedéseket jelez, úgy az értékelésnek figyelembe kell vennie.

7.2.1.2. A szerrel dolgozó személy expozíciójának mérése

A vizsgálat célja

A vizsgálat elégséges adatokat ad ahhoz, hogy értékelni lehessen a javasolt használati feltételek között a szerrel dolgozó személy valószínűsíthető expozícióját.

Vizsgálati kötelezettség

Amikor a kockázati becslés az egészséget érintő határérték túllépését jelzi, közölni kell a releváns veszélyeztetési módozatokra vonatkozó tényleges veszélyeztetettségi adatokat. Ilyen eset áll fenn például, amikor a 7.2.1.1. pont szerinti, a szerrel dolgozó személy expozíciójára vonatkozó felmérés eredményei azt mutatják, hogy fennállhat:

- a hatóanyagok I. mellékletbe való felvételével kapcsolatban meghatározott, a szerrel dolgozó személy elfogadható expozíciós szintje(i) (AOEL) és/vagy
- a növényvédő szer hatóanyagára és/vagy toxikológiailag releváns vegyületére/vegyületeire a 80/1107/EGK tanácsi irányelv és a munkájuk során rákkeltő anyagokkal kapcsolatos kockázatoknak kitett munkavállalók védelméről szóló, 1990. június 28-i 90/394/EGK ⁽¹⁾

tanácsi irányelv szerint meghatározott határértékek túllépése.

A tényleges veszélyeztetettségi adatokat is közölni kell, amennyiben nem áll rendelkezésre megfelelő számítási modell, vagy nincsenek adatok a 7.2.1.1. pont szerinti felmérés elvégzéséhez.

Olyan esetekben, amikor a dermális expozíció a legfontosabb expozíciós módozat, amennyiben ezek még nem állnak rendelkezésre, egy bőrszorpációs vizsgálat vagy egy szubakut bőrvizsgálat eredménye hasznos alternatíva lehet, hogy legyenek adatok a 7.2.1.1. pont szerinti felmérés pontosításához.

Vizsgálati körülmények

A tesztet valós veszélyeztetettségi feltételek között kell elvégezni, a javasolt használati feltételek figyelembevételével.

7.2.2. Közelben tartózkodók expozíciója

Növényvédő szerek használatakor a közelben tartózkodók is ki lehetnek téve a hatásának. Elegendő információra és adatokra van szükség a megfelelő használati feltételek meghatározásához, beleértve a közelben tartózkodók kezelési területre lépésének a megtiltását és a biztonsági távolságokat.

A vizsgálat célja

Ahhoz, hogy a javasolt használati feltételek mellett fel lehessen mérni a közelben tartózkodók valószínű expozícióját, felmérést végeznek a megfelelő számítási modell felhasználásával, amennyiben rendelkezésre áll ilyen.

Vizsgálati kötelezettség

A közelben tartózkodók expozíciójának felmérését mindig el kell végezni.

Vizsgálati körülmények

Az alkalmazási módszerek összes típusára el kell végezni a közelben tartózkodókat érintő expozícióra vonatkozó felmérést. A felmérést azt feltételezve végzik el, hogy a közelben tartózkodók nem használnak semmiféle személyi védőfelszerelést.

A közelben tartózkodókat érő expozíció mérése akkor lehet szükséges, ha a felmérések aggodalomra adnak okot.

7.2.3. Munkás expozíciója

Növényvédő szerek használatát követően a növénygondozó munkások is ki lehetnek téve a hatásának, amikor kezelési területre vagy helyiségbe lépnek, vagy olyan növényekkel vagy növényi termékekkel dolgoznak, melyeken szermaradványok maradnak. Kellő információt és elégséges adatokat kell gyűjteni és jelenteni ahhoz, hogy meglegyen az alap a megfelelő óvintézkedések kiválasztásához, beleértve a várakozási időt és az újbóli belépésig terjedő időt.

7.2.3.1. Munkás expozíciójának felmérése

A vizsgálat célja

Az esetleg rendelkezésre álló megfelelő számítási modell felhasználásával felmérést végeznek, hogy a javasolt használati feltételek esetére fel lehessen mérni a munkások valószínű expozícióját.

Vizsgálati kötelezettség

A munkás expozíciójának felmérését mindig el kell végezni.

Vizsgálati körülmények

A munkások expozíciójának felmérését minden egyes terményre és feladatra el kell végezni.

Az első felmérést annak feltételezésével végzik el – a várható expozícióra vonatkozóan, a rendelkezésre álló adatok felhasználásával –, hogy a munkás nem használ semmiféle személyi védőfelszerelést.

Ahol helyénvaló, egy második felmérést végeznek annak a feltételezésével, hogy a munkás olyan hatásos és könnyen beszerezhető védőfelszerelést használ, amely számára megfelelő.

Ahol helyénvaló, további felmérést végeznek a javasolt használati feltételek mellett, lepergő szermaradvány mennyiségére meghatározott értékek felhasználásával.

7.2.3.2. Munkás expozíciójának mérése

A vizsgálat célja

A vizsgálat elégséges adatokat ad ahhoz, hogy értékelni lehessen a javasolt használati feltételek között a munkás valószínűsíthető expozícióját.

Vizsgálati kötelezettség

Amikor a kockázati becslés az egészséget érintő határérték túllépését jelzi, közölni kell a releváns expozíciós módra vonatkozó tényleges expozíciós adatokat. Ilyen eset áll fenn például, amikor a 7.2.3.1. pont szerinti, a munkás expozíciójára vonatkozó felmérés eredményei azt mutatják, hogy fennállhat:

- a hatóanyagok I. mellékletbe való felvételével kapcsolatban meghatározott, a szerrel dolgozó személy elfogadható expozíciós szintje(i) (AOEL)

és/vagy

- a növényvédő szer hatóanyagára és/vagy toxikológiailag releváns vegyületére vonatkozóan (vegyületeire) a 80/1107/EGK és a 90/394/EGK tanácsi irányelv szerint meghatározott határértékek túllépése

A tényleges expozíciós adatokat is közölni kell, amennyiben nem áll rendelkezésre megfelelő számítási modell, vagy nincsenek adatok a 7.2.3.1. pont szerinti felmérés elvégzéséhez.

Olyan esetekben, amikor a dermális expozíció a legfontosabb expozíciós módozat, ha még nem végeztek ilyet, egy bőrszorbíciós vizsgálat hasznos alternatíva lehet, hogy legyen adat a 7.1.3.1. pont szerinti felmérés pontosításához.

Vizsgálati körülmények

A tesztet valós expozíciós feltételek között kell elvégezni, a javasolt használati feltételek figyelembevételével.

7.3. Bőrszorbíció

A vizsgálat célja

A vizsgálat célja, hogy a hatóanyagok és toxikológiailag releváns vegyületek bőrön keresztüli abszorpciójának mérését biztosítsa.

Vizsgálati kötelezettség

Akkor szükséges a vizsgálat, ha a dermális expozíció meghatározó expozíciós mód, és amikor a kockázati becslés egy, az egészséget érintő határérték túllépését jelzi. Ilyen eset áll fenn például, amikor a 7.2.1.1. vagy 7.2.1.2. pont szerinti, a szerrel dolgozó személy expozíciójára vonatkozó felmérés eredményei azt mutatják, hogy fennállhat:

- a hatóanyagok I. mellékletbe való felvételével kapcsolatban meghatározott, a szerrel dolgozó személy elfogadható expozíciós szintje(i) (AOEL)

és/vagy

- a növényvédő szer hatóanyagára és/vagy toxikológiailag releváns vegyületére (vegyületeire) vonatkozóan a 80/1107/EGK és a 90/394/EGK tanácsi irányelv szerint meghatározott határértékek túllépése.

Vizsgálati körülmények

Elvileg egy *in vivo*, patkányon végzett bőrszorbíciós vizsgálat adatait kell közölni. Amennyiben egy, az ilyen *in vivo* bőrszorbíciós adatok felhasználásával végzett felmérés eredményei szerepelnek a kockázatok között, és túlzott expozícióra utaló jelek vannak jelen, szükség lehet egy patkányon és emberen végzett összehasonlító *in vivo* bőrszorbíciós vizsgálatra.

Vizsgálati iránymutatás

A 417-es OECD irányelv megfelelő elemeit kell alkalmazni. A vizsgálatok kialakításához szükség lehet a hatóanyagokon végzett bőrszorbíciós vizsgálatok eredményeinek a figyelembevételére.

7.4. Inaktív anyagokra érvényes toxikológiai adatok

Amennyiben elérhető, minden egyes összetevőhöz rendelkezésre kell bocsátani egy, a 67/548/EGK irányelv és a veszélyes készítményekre vonatkozó szakmai információs rendszer részletes szabályainak a 88/379/EGK irányelv (?) 10. cikkének végrehajtásaként történő meghatározásáról és megállapításáról szóló, 1991. március 5-i 91/155/EGK bizottsági irányelv értelmében benyújtott figyelemzett és biztonsági adatlapot. Minden más rendelkezésre álló információt be kell nyújtani.

(1) HL C 196., 1990.7.26., 1. o.

(2) HL C 76., 1991.3.22., 35. o.”