

31994L0079

L 354/16

EUROPOS BENDRIJŲ OFICIALUSIS LEIDINYS

1994 12 31

KOMISIJOS DIREKTYVA 94/79/EB**1994 m. gruodžio 21 d.****iš dalies pakeičianti Tarybos direktyvą 91/414/EEB dėl augalų apsaugos priemonių pateikimo į rinką**

EUROPOS BENDRIJŲ KOMISIJA,

atsižvelgdama į Europos ekonominės bendrijos steigimo sutartį,

atsižvelgdama į 1991 m. liepos 15 d. Tarybos direktyvą 91/414/EEB dėl augalų apsaugos priemonių pateikimo į rinką ⁽¹⁾ su paskutiniais pataisymais, padarytais Direktyva 94/43/EB ⁽²⁾, ypač į jos 18 (2) straipsnį,

kadangi Direktyvos 91/414/EEB II ir III priedai nustato reikalavimus, taikomus atitinkamiems dokumentams, kuriuos turi pateikti pareiškėjai, kad aktyvioji medžiaga būtų įtraukta į I priedą ir kad būtų patvirtinta augalų apsaugos priemonė;

kadangi būtina II ir III prieduose kaip galima tiksliau nurodyti pareiškėjams visas detales apie reikalaujamą informaciją, įskaitant tam tikrų duomenų gavimo aplinkybes, sąlygas ir techninius protokolus; kadangi šios nuostatos turi būti pateiktos kaip galima greičiau, kad pareiškėjai galėtų jomis naudotis rengdami savo duomenų kartotekas;

kadangi šiuo metu galima nustatyti tikslesnius duomenims taikomus reikalavimus, numatytus II priedo A dalies 5 skirsnyje, dėl aktyviosios medžiagos toksikologinių bei metabolizmo tyrimų;

kadangi šiuo metu taip pat galima nustatyti tikslesnius duomenims taikomus reikalavimus, numatytus II priedo A dalies 7 skirsnyje, dėl augalų apsaugos priemonės toksikologinių bei metabolizmo tyrimų;

kadangi šioje direktyvoje numatytos priemonės atitinka Augalų sveikatos nuolatinio komiteto nuomonę,

PRIĖMĖ ŠIĄ DIREKTYVĄ:

1 straipsnis

Direktyva 91/414/EEB taisoma taip:

1. II priedo A dalies 5 skirsnis, pavadintas „Aktyviosios medžiagos toksikologiniai ir metabolizmo tyrimai“, keičiamas šios direktyvos I priedu.
2. III priedo A dalies 7 skirsnis, pavadintas „Toksikologiniai tyrimai“, keičiamas šios direktyvos II priedu.

3. II ir III priedų įžangos 1 punkto 2 papunktis keičiamas taip: „1.2. prireikus gaunama remiantis bandymui taikomomis rekomendacijomis, nurodytomis arba aprašytais šiame priede, remiantis naujausia jų redakcija; atliekant tyrimus, kurie buvo pradėti iki tos dienos, kai įsigaliojo šio priedo pakeitimai, informacija gaunama remiantis bandymui taikomomis tinkamomis rekomendacijomis, patvirtintomis tarptautiniu arba nacionaliniu lygiu, arba, jeigu tokio patvirtinimo nėra, remiantis kompetentingos institucijos priimtomis rekomendacijomis;“.

4. Prie II ir III priedų įžangos 1 punkto 3 papunkčio pridedami šie žodžiai: „ypač kai šiame priede pateikiama nuoroda į EEB metodą, kurį parengė ir tobulina tarptautinė organizacija (pvz.: EBPO), valstybės narės gali sutikti, kad reikiama informacija būtų gaunama remiantis naujausiu šio metodo variantu, jeigu pradedant tyrimus EEB metodas dar nebuvo patikslintas;“.

2 straipsnis

Valstybės narės iki 1996 m. sausio 31 d. įstatymais ir kitais teisės aktais įtvirtina nuostatas, būtinas, kad būtų pradėta laikytis šios direktyvos. Jos nedelsdamos apie tai informuoja Komisiją.

Valstybės narės, tvirtindamos šias nuostatas, daro jose nuorodą į šią direktyvą arba tokia nuoroda daroma jas oficialiai skelbiant. Nuorodos darymo tvarką nustato valstybės narės.

3 straipsnis

Ši direktyva įsigalioja 1995 m. vasario 1 d.

4 straipsnis

Ši direktyva skirta valstybėms narėms.

Priimta Briuselyje, 1994 m. gruodžio 21 d.

Komisijos vardu

René STEICHEN

Komisijos narys⁽¹⁾ OL L 230, 1991 8 19, p. 1.⁽²⁾ OL L 227, 1994 9 1, p. 31.

I PRIEDAS

„5. TOKSIKOLOGINIAI IR METABOLIZMO TYRIMAI

Ižanga

- i) Pateiktos informacijos, kartu su informacija apie vieną ar daugiau preparatų, turinčių aktyviosios medžiagos, turi būti pakankamai, kad galima būtų įvertinti numatomą pavojų žmogui, liečiančiam ir naudojančiam augalų apsaugos priemones, turinčias aktyviosios medžiagos, taip pat numatomą pavojų žmogui, kylantį dėl minėtų priemonių likučių maiste ar vandenyje. Be to, pateikta informacija turi būti pakankama, kad būtų galima:
 - nuspręsti, ar įtraukti aktyviąją medžiagą į I priedą,
 - nurodyti tinkamas sąlygas arba apribojimus, sietinus su bet koku aktyviosios medžiagos įtraukimu į I priedą,
 - klasifikuoti aktyviasias medžiagas pagal pavojingumą,
 - nustatyti atitinkamą dienos normą, leistiną suvartoti žmogui (ADI),
 - nustatyti normas, kurių poveikį leidžiama patirti operatoriui (AOEL),
 - nustatyti pavojaus ženklus, pavojaus požymius ir riziką bei saugumą apibūdinančius žodžių junginius, kurie užrašomi ant pakuočių (konteinerių) ir įspėja apie pavojų žmogui, gyvūnams ir aplinkai,
 - nustatyti atitinkamas pirmosios pagalbos priemones ir tinkamas diagnostikos bei terapijos priemones, kurių būtina imtis apsinuodijus žmogui, ir
 - įvertinti numatomo pavojaus žmogui, gyvūnams (gyvulių rūšims, kurias paprastai laiko ir šeria arba kurių produktus vartoja žmogus) pobūdį ir apimtį, taip pat numatomus pavojus kitoms stuburinių gyvūnų rūšims, kurios nėra tiriamos.
- ii) Būtina iširti ir pranešti apie galimą neigiamą poveikį, nustatytą įprastinių toksikologinių tyrimų metu (įskaitant poveikį organams ir specialioms sistemoms, pvz.: imunotoksiškumui ir neurotoksiškumui), atlikti ir pranešti apie papildomus tyrimus, būtinus analizuojant galimus su tuo susijusius mechanizmus, nustatyti nepastebėtą neigiamą poveikį (NOAEL), taip pat įvertinti šio poveikio svarbą. Būtina pranešti apie visus turimus biologinius duomenis bei informaciją, susijusią su tiriamos medžiagos toksikologine analize.
- iii) Atsižvelgiant į galimą priemaišų įtaką toksikologinei elgsenai, būtina kiekviename pateiktame tyrime detalai apibūdinti naudotas medžiagas pagal I skirsnio 11 punktą. Bandymai atliekami naudojant tokios specifikacijos aktyviąją medžiagą, kuri bus naudojama gaminant patvirtintus preparatus, išskyrus tuos atvejus, kai būtina arba leidžiama naudoti radioaktyviasias medžiagas.
- iv) Jeigu tyrimai atliekami naudojant laboratorijoje arba bandomosios įmonės gamybinėje sistemoje pagamintą aktyviąją medžiagą, būtina tyrimus pakartoti naudojant pramonės įmonėje pagamintą medžiagą, nebent būtų galima įrodyti, kad atliekant toksikologinius bandymus ir vertinimus naudojama bandomoji medžiaga iš esmės nesiskiria nuo pramoniniu būdu pagamintos medžiagos. Kilus abejonėms, būtina pateikti atitinkamus bendruosius tyrimus, kuriais remiantis galima būtų spręsti, ar reikia tyrimus pakartoti.
- v) Kai dozės skiriamos per tam tikrą laikotarpį, pageidautina, kad būtų skiriama ta pati aktyviosios medžiagos siunta, jeigu ji yra pakankamai patvari.
- vi) Visų tyrimų atveju būtina nurodyti gautą faktinę dozę miligramais kiekvienam kūno masės kilogramui bei kitais tinkamais vienetais. Jeigu dozės skiriamos šeriant, bandomasis mišinys turi būti tolygiai paskirstytas visame pašare.
- vii) Jeigu dėl metabolizmo arba kitų procesų, vykstančių apdorotuose augaluose arba jų paviršiuje, arba perdirbus apdorotus produktus likučiuose (kurių poveikį patirs III priedo 7.2.3. punkte nurodyti vartotojai arba darbuotojai) yra medžiagos, kuri nėra aktyvioji medžiaga ir neidentifikuojama žinduoliuose kaip metabolitas, būtina atlikti likučių komponentų toksiškumo tyrimus, nebent įrodoma, kad šių medžiagų poveikis nėra pavojingas vartotojų arba darbuotojų sveikatai. Toksikokinetiniai ir metabolizmo tyrimai, susiję su metabolitais ir skilimo produktais, atliekami tik tuo atveju, jeigu turimi metabolito toksiškumo duomenys negali būti įvertinti pagal gautus rezultatus, susijusius su aktyviąja medžiaga.

viii) Bandomosios medžiagos įvedimo būdas priklauso nuo pagrindinių poveikio būdų. Jeigu poveikis daugiausia patiriamas medžiagai esant dujų pavidalo, geriau atlikti inhaliacinius, o ne oralinius tyrimus.

5.1. **Absorbcijos, pasiskirstymo, išskyrimo ir metabolizmo žinduolių organizmuose tyrimai**

Šioje srityje gali užtekti nedidelio kiekio duomenų, aprašytų toliau ir apsiribojančių viena bandomąja rūšimi (dažniausiai tai žiurkės). Šie duomenys gali suteikti naudingą informaciją apie paskesnių toksiškumo bandymų modelius ir jų aiškinimą. Tačiau reikia atminti, kad informacija apie skirtumus tarp rūšių gali būti lemtinga ekstrapoluoiant gyvūnų duomenis žmogui, o informacija apie poodinį skverbimąsi, absorbciją, pasiskirstymą, išskyrimą ir metabolizmą gali būti naudinga įvertinant galimą pavojų operatoriumi. Neįmanoma apibrėžti detalių reikalavimų, taikomų duomenims, visose srityse, kadangi tikslūs reikalavimai priklausys nuo rezultatų, gautų tiriant kiekvieną bandomąją medžiagą atskirai.

Bandymo tikslas:

Atlikus bandymus turi būti gaunama pakankamai duomenų:

- įvertinti absorbcijos greitį ir apimtį,
- įvertinti pasiskirstymą audiniuose, taip pat bandomosios medžiagos ir atitinkamų metabolitų išskyrimo greitį bei apimtį,
- nustatyti metabolitus ir metabolizmo kelius.

Taip pat būtina iširti, kokį poveikį šiems parametrams daro dozės dydis, ir kaip rezultatus nulemia viena ar kelios dozės.

Būtinios sąlygos

Būtina atlikti vienos dozės toksikokinetinį tyrimą su žiurkėmis (dozė sugirdoma), naudojant bent du dozės dydžius, taip pat daugkartinių dozių toksikokinetinį tyrimą su žiurkėmis (dozė sugirdoma), naudojant to paties dydžio dozę, ir pranešti apie šiuos tyrimus. Kai kuriais atvejais būtina atlikti papildomus tyrimus su kitomis rūšimis (pvz.: ožkomis arba viščiukais).

Bandymui taikomos rekomendacijos

1987 m. lapkričio 18 d. Komisijos direktyvos 87/302/EEB, kuria devintą kartą su technikos pažanga suderinama Tarybos direktyva 67/548/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su pavojingų medžiagų klasifikavimu, pakavimu ir ženklavimu, derinimo ⁽¹⁾, B dalis, Toksikokinetika.

5.2. **Stiprus toksiškumas**

Tyrimų, duomenų ir informacijos, kuriuos reikia pateikti ir įvertinti, turi būti pakankamai, kad būtų galima identifikuoti vienkartinio aktyviosios medžiagos poveikio padarinius, ir ypač leistų nustatyti arba nurodyti:

- aktyviosios medžiagos toksiškumą,
- poveikio padarinių trukmę ir būdingas savybes, taip pat visus elgsenos pokyčius ir galimus didelius patologinius pakitimus, nustatytus atliekant skrodimą,
- jei galima, toksinio veikimo būdą, ir
- santykinį pavojų, susijusį su skirtingais poveikio būdais.

Nors būtina pabrėžti, kaip svarbu įvertinti toksiškumo lygį, gauta informacija taip pat turi padėti klasifikuoti aktyviąją medžiagą pagal Tarybos direktyvą 67/548/EEB. Informacija, gauta atliekant stipraus toksiškumo bandymus, yra ypač svarbi įvertinant pavojų, kuris gali kilti nelaimingo atsitikimo atveju.

5.2.1. *Oralimis*

Būtinios sąlygos

Visais atvejais būtina pranešti apie aktyviosios medžiagos stiprų oralinį toksiškumą.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Bandymas atliekamas naudojant B1 arba B1 bis metodus, nurodytus 1992 m. liepos 31 d. Komisijos direktyvos 92/69/EEB, kuria septynioliktą kartą su technikos pažanga suderinama Tarybos direktyva 67/548/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su pavojingų medžiagų klasifikavimu, pakavimu ir ženklavimu, derinimo ⁽²⁾ priede.

5.2.2. *Poodinis*

Būtinios sąlygos

Visais atvejais būtina pranešti apie aktyviosios medžiagos stiprų poodinį toksiškumą.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Būtina iširti ir lokalius, ir sisteminius poveikio padarinius. Bandymas atliekamas naudojant B3 metodą, nurodytą Direktyvoje 92/69/EEB.

5.2.3. *Inhaliacinis*

Būtinios sąlygos

Būtina pranešti apie aktyviosios medžiagos inhaliacinį toksiškumą, jeigu aktyvioji medžiaga:

- yra dujos arba suskystintos dujos,
- bus naudojama kaip fumigantas,
- bus įtraukta į preparatus, sudarančius dūmus, aerozolį arba garus,
- bus naudojama kartu su vualiniais įrenginiais,
- jeigu aktyviosios medžiagos garų slėgis $> 1 \times 10^{-2}$ Pa ir jeigu ši medžiaga turi būti preparatuose, naudojamuose uždaroje patalpose, pvz.: sandėliuose arba šiltnamiuose,
- turi būti miltelių pavidalo preparatuose, kuriuose daug $< 50 \mu\text{m}$ (> 1 % svorio) diametro dalelių, arba
- turi būti preparatuose, naudojamuose tokiu būdu, kai susidaro daug $< 50 \mu\text{m}$ (> 1 % svorio) diametro dalelių arba lašelių.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Bandymas atliekamas pagal B2 metodą, nurodytą Direktyvoje 92/69/EEB.

5.2.4. *Odos sudirginimas*

Bandymo tikslas

Atlikus bandymą gaunami duomenys apie aktyviosios medžiagos gebėjimą sudirginti odą, taip pat apie galimą grįžtamąjį poveikį.

Būtinios sąlygos

Būtina nustatyti, kiek aktyvioji medžiaga sudirgina odą, išskyrus tuos atvejus, kai, kaip nurodyta bandymui taikomose rekomendacijose, galima tikėtis, kad gali atsirasti ryškių odos pakitimų arba kad šių pakitimų neatsiras.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Stipraus odos sudirginimo bandymas atliekamas pagal B4 metodą, nurodytą Direktyvoje 92/69/EEB.

5.2.5. *Akių sudirginimas*

Bandymo tikslas

Atlikus bandymą gaunami duomenys apie aktyviosios medžiagos gebėjimą sudirginti akis, taip pat apie galimą grįžtamąjį poveikį.

Būtinios sąlygos

Būtina atlikti akių sudirginimo bandymus, išskyrus tuos atvejus, kai, kaip nurodyta bandymui taikomose rekomendacijose, galima tikėtis, kad gali atsirasti ryškių akių pakitimų.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Stiprus akių sudirginimas nustatomas pagal B5 metodą, nurodytą Direktyvoje 92/69/EEB.

5.2.6. *Odos jautrumo padidinimas (sensibilizacija)*

Bandymo tikslas

Atlikus bandymą turi būti gaunama pakankamai informacijos įvertinti aktyviosios medžiagos gebėjimą sukelti odos sensibilizacijos reakcijas.

Būtinios sąlygos

Šį bandymą būtina atlikti visada, išskyrus tuos atvejus, kai medžiaga yra žinomas sensibilizatorius.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Bandymas atliekamas pagal B6 metodą, nurodytą Direktyvoje 92/69/EEB.

5.3. Trumpalaikis toksiškumas

Trumpalaikio toksiškumo tyrimai modeliuojami taip, kad būtų gauta informacija apie aktyviosios medžiagos kiekį, kuris tyrimo sąlygomis nedaro toksinio poveikio. Šie tyrimai teikia naudingų duomenų apie galimą pavojų žmogui, kuris liečia arba naudoja preparatus, turinčius aktyviosios medžiagos. Trumpalaikiai tyrimai leidžia ypač gerai suprasti aktyviosios medžiagos galimą kumuliacinį veikimą, taip pat numatomą pavojų darbuotojams, kurie gali patirti intensyvių poveikį. Be to, trumpalaikiai tyrimai teikia informaciją, kuri naudinga modeliuojant lėtinio toksiškumo tyrimus.

Tyrimų, duomenų ir informacijos, kuriuos reikia pateikti ir įvertinti, turi būti pakankamai, kad leistų identifikuoti aktyviosios medžiagos dažno poveikio padarinius, ir ypač leistų nustatyti arba nurodyti:

- dozės ir neigiamo poveikio santykį,
- aktyviosios medžiagos toksiškumą, įskaitant, kai galima, NOAEL,
- jei reikia, organus, kurie gali būti paveikti,
- apsinuodijimo trukmę ir būdingas savybes, taip pat visus elgsenos pokyčius ir galimus patologinius pakitimus, nustatytus atliekant skrodimą,
- konkrečius toksinio poveikio padarinius ir sukeltus patologinius pakitimus,
- jei reikia, tam tikrų stebimų toksinio poveikio padarinių atsparumą ir grįžtamąjį poveikį, kai dozės nebeskiriamos,
- jei galima, toksinio poveikio būdą, ir
- santykinį pavojų, susijusį su skirtingais poveikio būdais.

5.3.1. 28 dienų oralinis tyrimas

Būtinios sąlygos

Nors 28 dienų trumpalaikiai tyrimai nėra privalomi, jie gali būti naudingi atliekant intervalo nustatymo bandymus. Jeigu šie tyrimai atliekami, apie juos būtina pranešti, nes rezultatai gali būti ypač svarbūs identifikuojant adaptacines reakcijas, kurios gali būti nepastebėtos lėtinio toksiškumo tyrimų metu.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Bandymas atliekamas pagal B7 metodą, nurodytą Direktyvoje 92/69/EEB.

5.3.2. 90 dienų oralinis tyrimas

Būtinios sąlygos

Visais atvejais būtina pranešti apie trumpalaikį (90 dienų) aktyviosios medžiagos oralinį toksiškumą, pastebėtą tiriant žiurkes ir šunis. Jeigu yra duomenų, kad šuo tampa gerokai jautresnis, ir jeigu šie duomenys gali būti svarbūs ekstrapolijuojant gautus rezultatus žmogui, būtina atlikti 12 mėnesių toksiškumo tyrimą su šunimis ir pranešti apie šį tyrimą.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Direktyva 87/302/EEB, B dalis, subchroninio oralinio toksiškumo bandymas.

5.3.3. Kiti poveikio būdai

Būtinios sąlygos

Įvertinant poveikį operatoriui būtų naudinga atlikti papildomus poodinius tyrimus.

Tiriant lakiąsias medžiagas (kai garų slėgis $> 10^{-2}$ Pa) būtina ekspertų nuomonė, kad būtų galima nuspręsti, kaip atlikti trumpalaikius tyrimus: oraliniu ar inhaliaciniu būdu.

Bandymui taikomos rekomendacijos

- 28 dienų odos tyrimas: Direktyva 92/69/EEB, B9 metodas,
- 90 dienų odos tyrimas: Direktyva 87/302/EEB, B dalis, subchroninis odos toksiškumo tyrimas,

- 28 dienų inhaliacinis tyrimas: Direktyva 92/69/EEB, B8 metodas,
- 90 dienų inhaliacinis tyrimas: Direktyva 87/302/EEB, B dalis, subchroninis odos toksiškumo tyrimas.

5.4. Genotoksiškumo tyrimai

Bandymo tikslas

Šie tyrimai yra svarbūs:

- numatant potencialų genotoksiškumo lygį,
- anksti identifikuojant genotoksiškus kancerogenus,
- išaiškinant kai kurių kancerogenų veikimo mechanizmą.

Siekiant, kad būtų išvengta nenatūralių darinių, atsirandančių bandymo sistemoje, negalima naudoti per didelių toksinių dozių *in vitro* ar *in vivo* bandiniuose mutageniškumui tirti. Šis metodas turėtų būti vertinamas kaip bendro pobūdžio rekomendacija. Lankstų metodą svarbu taikyti tada, kai vėlesnių bandymų pasirinkimas priklauso nuo kiekvieno etapo rezultatų aiškinimo.

5.4.1. *In vitro* tyrimai

Būtinios sąlygos

Visais atvejais būtina atlikti *in vitro* mutageniškumo bandymus (bakterinę analizę genų mutacijai tirti, bandymus tirti klastogeniškumą žinduolių ląstelėse ir bandymus tirti genų mutaciją žinduolių ląstelėse).

Bandymui taikomos rekomendacijos

Tinkamos rekomendacijos:

- Direktyva 92/69/EEB, B14 metodas — *S almonella typhimurium* grįžamosios mutacijos bandinys,
- Direktyva 92/69/EEB, B10 metodas — *in vitro* žinduolių citogenetinis bandymas,
- Direktyva 87/302/EEB, B dalis — *in vitro* žinduolių ląstelių genų mutacijos bandymas.

5.4.2. *In vivo* tyrimai somatinėse ląstelėse

Būtinios sąlygos

Jeigu *in vitro* tyrimų visi rezultatai yra neigiami, reikia bandinį dar palaikyti, kad būtų gauta kita su tuo susijusi informacija (įskaitant toksikokinetinius, toksikodinaminius ir fizikocheminius duomenis, taip pat duomenis apie analogines medžiagas). Bandymas gali būti atliekamas kaip *in vivo* arba *in vitro* tyrimas naudojant ne ankstesnę, o kitą metabolizuojančią sistemą.

Jeigu *in vitro* citogenetinio bandymo rezultatai yra teigiami, reikia atlikti *in vivo* bandymą naudojant somatinės ląstelės (metafazės analizę graužikų kaulų čiulpuose arba mikrobranduolio bandymą su graužikais).

Jeigu bet kurio *in vitro* genų mutacijos bandymo rezultatai yra teigiami, būtina atlikti *in vivo* bandymą, kad būtų iširta nenumatyta DNR sintezė arba nedelsiant atlikti bandymą su pele.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Tinkamos rekomendacijos:

- Direktyva 92/69/EEB, B12 metodas — mikrobranduolio bandymas,
- Direktyva 87/302/EEB, B dalis — pelių taškinių mutacijų nustatymo bandymas,
- Direktyva 92/69/EEB, B11 metodas — *in vivo* žinduolių kaulų čiulpų citogenetinis bandymas, chromosomų analizė.

5.4.3. *In vivo* bandymai mikrobu ląstelėse

Būtinios sąlygos

Jeigu bet kuris *in vivo* tyrimo somatinėse ląstelėse rezultatas yra teigiamas, galima atlikti poveikio mikrobu ląstelėms *in vivo* tyrimus. Dėl būtinumo atlikti šiuos bandymus kiekvienu atveju sprendžiama atskirai, atsižvelgiant į informaciją apie toksikokinetiką, naudojimą ir numanomą poveikį. Tinkamais bandymais reikėtų nustatyti sąveiką su DNR (pvz.: lemtingo vyravimo bandymas), išanalizuoti potencialius paveldėtus poveikio padarinius ir galbūt atlikti kiekybinį paveldimų poveikio padarinių įvertinimą. Pripažįstama, kad kiekybiniai tyrimai turėtų būti atliekami tik pagrįstai, nes jie yra labai sudėtingi.

5.5. Ilgalaikis toksiškumas ir kancerogeniškumas

Bandymo tikslas

Ilgalaikių tyrimų, apie kuriuos pranešama, kartu su kitais atitinkamais duomenimis ir informacija apie aktyviąją medžiagą turi būti atlikta pakankamai, kad jie leistų identifikuoti aktyviosios medžiagos dažno poveikio padarinius, ir ypač jų turi būti pakankamai, kad būtų galima:

- nustatyti neigiamus aktyviosios medžiagos poveikio padarinius,
- prireikus nustatyti organus, kurie gali būti paveikti,
- nustatyti dozės ir reakcijos santykį,
- nustatyti stebimų toksinių požymių ir reiškinų pakitimus, ir
- nustatyti NOAEL.

Panašiai, kancerogeniškumo tyrimų kartu su kitais atitinkamais duomenimis ir informacija apie aktyviąją medžiagą turi būti pakankamai, kad jie leistų įvertinti pavojų žmogui, patyrusiam dažną aktyviosios medžiagos poveikį, ir ypač jų turi būti pakankamai, kad būtų galima:

- nustatyti kancerogeninius aktyviosios medžiagos poveikio padarinius,
- nustatyti, kokios rūšies ir kokiuose organuose paskatintas navikų atsiradimas,
- nustatyti dozės ir reakcijos santykį, ir
- kai kancerogenai negenotoksiški, nustatyti didžiausią dozę, kuri nesukelia neigiamų padarinių (ribinę dozę).

Būtinios sąlygos

Būtina nustatyti visų aktyviųjų medžiagų ilgalaikį toksiškumą ir kancerogeniškumą. Jeigu ypatingais atvejais tvirtinama, kad šie tyrimai nereikalingi, tokius tvirtinimus būtina pagrįsti, t.y. jeigu toksikokinetiniai duomenys rodo, kad aktyviosios medžiagos absorbcija nevyksta žarnyne, per odą arba pulmonarinę sistemą.

Bandymo sąlygos

Aktyviosios medžiagos ilgalaikio oralinio toksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimai (dveji metai) atliekami su žiurke kaip bandomąja rūšimi; šie tyrimai gali būti bendri.

Aktyviosios medžiagos kancerogeniškumo tyrimas atliekamas su pele kaip bandomąja rūšimi.

Jeigu atrodo, kad veikia ne genotoksinis kancerogeniškumo mechanizmas, būtina pateikti svarius įrodymus, pagrįstus atitinkamais eksperimentiniais duomenimis, įskaitant duomenis, kurie paaiškintų galimo, su tuo susijusio mechanizmo veikimą.

Nors aiškinant apdoravimo reakcijas paprastai remiamasi vienu metu gautais kontroliniais duomenimis, istoriniai kontroliniai duomenys taip pat gali padėti aiškinant tam tikrus kancerogeniškumo tyrimus. Istoriniai kontroliniai duomenys, jeigu jie pateikiami, turi būti gauti tuo pačiu metu tiriant tas pačias rūšis ir štamus, kurie buvo laikomi panašiose sąlygose. Informacijoje apie istorinius kontrolinius duomenis turi būti nurodyta:

- rūšies ir štamo nustatymas, tiekėjo pavadinimas ir konkrečios kolonijos nustatymas, jei tiekėjo veikla apima daugiau negu vieną geografinę vietovę;
- laboratorijos pavadinimas ir tyrimo datos;
- bendrųjų sąlygų, kuriose buvo laikomi gyvūnai, aprašymas, įskaitant šėrimo būdą arba rūšį, ir, jei galima, suvartotus kiekius;
- kontrolinių gyvūnų apytikslis amžius (nurodytas dienomis) tyrimo pradžioje ir tada, kai jie buvo nugaišinti arba nugaišo;
- kontrolinės grupės mirštamumo modelis, stebimas tyrimo metu arba pabaigoje, ir kiti su tuo susiję stebėjimai (pvz.: ligos, infekcijos);
- laboratorijos pavadinimas ir mokslininkų, atsakingų už tyrimo patologinių duomenų rinkimą ir aiškinimą, vardai ir pavardės; ir
- ataskaita apie navikų rūšis, kurios visos kartu leistų gauti duomenis apie jų paplitimą.

Bandomosios dozės, įskaitant didžiausią bandomąją dozę, pasirenkamos remiantis trumpalaikių bandymų rezultatais ir metabolizmo bei toksikokinetiniais duomenimis, jei juos galima gauti tuo metu, kai planuojami atitinkami tyrimai. Didžiausia dozė atliekant kancerogeniškumo tyrimus turi sukelti minimalius toksiškumo požymius, pvz.: šiek tiek sumažėjusį kūno svorio didėjimą (mažesnę kaip 10 %), nesukeliant audinių nekrozės arba metabolinės saturacijos ir iš esmės nepakeičiant normalios gyvenimo trukmės dėl kitų, negu navikai,

priežasčių. Jeigu ilgalaikis toksiškumo tyrimas atliekamas atskirai, didžiausia dozė turėtų sukelti konkrečius toksiškumo požymius, nesukeldama pernelyg didelio mirtingumo. Laikoma, kad didesnės dozės, sukeliančios pernelyg didelį toksiškumą, nėra svarbios numatomam įvertinimui.

Renkant duomenis ir rengiant atskaitas, negalima jungti duomenų apie nepiktybinių ir piktybinių navikų atsiradimą, nebent yra aiškių įrodymų, kad laikui bėgant nepiktybiniai navikai pavirsta piktybiniais. Taip pat rengiant pranešimus negalima sujungti duomenų apie nepanašius ir nesusijusius navikus (nesvarbu, nepiktybinius, ar piktybinius), atsirandančius tame pačiame organe. Kad būtų išvengta painiavos, navikų nomenklatūroje arba pranešimuose būtina naudoti Amerikos patologų toksikologų draugijos (American Society of Toxicologic Pathologist ⁽³⁾) 5 parengtus arba Hanoverio navikų registro (Hannover Tumour Registry) terminus (RENI). Naudojamą sistemą būtina identifikuoti.

Labai svarbu, kad į biologines medžiagas, kurios pasirenkamos histopatologiniams tyrimams, būtų įtrauktos medžiagos, kurios ir vėliau teiks informaciją apie organų pažeidimus, nustatytus atliekant bendrąjį pataloginį tyrimą. Jeigu reikia nustatyti veikimo mechanizmą, naudojamos turimos specialios histologinės (dažymo) ir histocheminės metodikos, atliekami elektronų mikroskopiniai tyrimai ir apie juos pranešama.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Tyrimai atliekami pagal Direktyvos 87/302/EEB, B dalyje nurodytą lėtinio toksiškumo bandymą, kancerogeniškumo bandymą arba bendrą lėtinio toksiškumo (kancerogeniškumo) bandymą.

5.6. Reproduktyvusis toksiškumas

Neigiami reproduktyvūs poveikio padariniai yra dviejų rūšių:

- pakenkiama patinų ar patelių vaisingumui,
- daromas poveikis normaliam palikuonių vystymuisi (vystymosi toksiškumas).

Būtina ištirti ir pranešti apie visus galimus poveikio padarinius patinų ir patelių reproduktyviai fiziologijai, taip pat apie galimus poveikio padarinius prenataliniam ir postnataliniam augimui. Jeigu dėl ypatingų sąlygų tvirtinama, kad toks bandymas nėra reikalingas, šis tvirtinimas turi būti labai gerai pagrįstas.

Nors aiškinant apdoravimo reakcijas paprastai naudojami tuo pačiu metu gauti kontroliniai duomenys, istoriniai kontroliniai duomenys taip pat gali padėti aiškinant tam tikrus reproduktyvumo tyrimus. Pateikiami istoriniai kontroliniai duomenys turi būti gauti tuo pačiu metu tiriant tas pačias rūšis ir štamus, kurie buvo laikomi panašiose sąlygose. Informacijoje apie istorinius kontrolinius duomenis turi būti nurodyta:

- rūšies ir štamo nustatymas, tiekėjo pavadinimas ir konkrečios kolonijos nustatymas, jei tiekėjo veikla apima daugiau nei vieną geografinę vietovę,
- laboratorijos pavadinimas ir tyrimo datos,
- bendrųjų sąlygų, kuriose buvo laikomi gyvūnai, aprašymas, įskaitant mitybos būdą ir rūšį ir, jei įmanoma, suvartotus kiekius,
- kontrolinių gyvūnų apytikslis amžius (nurodytas dienomis) tyrimo pradžioje ir tada, kai jie buvo nugaišinti arba nugaišo,
- kontrolinės grupės mirštamumo modelis, stebimas tyrimo metu arba jo pabaigoje, ir kiti su šiuo tyrimu susiję stebėjimai (pvz.: ligos, infekcijos),
- laboratorijos pavadinimas ir tyrinėtojų, atsakingų už tyrimo pataloginių duomenų rinkimą ir aiškinimą, vardai ir pavardės.

5.6.1. Kelių kartų tyrimai

Bandymo tikslas

Tyrimų, apie kuriuos pranešama, kartu su kitais atitinkamais duomenimis ir informacija apie aktyviąją medžiagą turi būti pakankamai, kad jie leistų nustatyti aktyviosios medžiagos dažno poveikio padarinius reprodukcijai, ir ypač jų turi būti pakankamai, kad būtų galima:

- nustatyti tiesioginius ir netiesioginius aktyviosios medžiagos poveikio reprodukcijai padarinius,
- nustatyti bet koki bendrųjų toksinių padarinių stiprėjimą (pastebėtą atliekant trumpalaikio ir lėtinio toksiškumo bandymus),
- nustatyti dozės ir reakcijos santykį, identifikuoti stebėtų toksinių požymių ir reiškinų pakitimus, ir
- nustatyti NOAEL.

Būtinios sąlygos

Būtina pranešti apie reproduktivumo toksinius tyrimus su vėlyvesnės negu antros kartos žiurkėmis.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Bandymai atliekami pagal Direktyvos 87/302/EEB B dalyje nurodytą dviejų kartų reprodukcijos toksiškumo testą. Be to, būtina nurodyti reprodukcinių organų svorį.

Papildomi tyrimai

Norint detaliau paaiškinti poveikio padarinius reprodukcijai ir jeigu dar nėra gauti atitinkami duomenys, gali prireikti atlikti papildomus bandymus, kad būtų gauta ši informacija:

- atskiri patinų ir patelių tyrimai,
- trijų segmentų modeliai,
- patinų vaisingumo lemtingo vyravimo bandinys,
- poveikį patyrusių patinų poravimas su šio poveikio nepatyrusiomis patelėmis ir atvirkščiai,
- poveikio padariniai spermatogenezei,
- poveikio padariniai oogenezei,
- spermos paslankumas, judrumas ir morfologija,
- hormoninio aktyvumo tyrimai.

5.6.2. Vystymosi toksiškumo tyrimai

Bandymo tikslas

Tyrimų, apie kuriuos pranešama, kartu su kitais atitinkamais duomenimis ir informacija apie aktyviąją medžiagą turi būti pakankamai, kad jie leistų įvertinti aktyviosios medžiagos dažno poveikio padarinius gemalo augimui, ir ypač jų turi būti pakankamai, kad būtų galima:

- nustatyti tiesioginius ir netiesioginius aktyviosios medžiagos padarinius gemalo augimui,
- nustatyti bet koki motinos toksiškumą,
- nustatyti dozės ir veislinių patelių bei jauniklių reakcijos santykį,
- identifikuoti stebimų toksinių požymių ir reiškinų pakitimus, ir
- nustatyti NOAEL.

Be to, bandymai turi suteikti papildomos informacijos apie bet koki bendrojo toksinio poveikio sustiprėjimą palikuonių besilaukiančioms patelėms.

Būtinios sąlygos

Šiuos bandymus būtina atlikti visada.

Bandymo sąlygos

Vystymosi toksiškumas gali būti nustatytas bandymais su žiurkėmis ir triušiais, įvedant medžiagas oraliniu būdu. Apie visus išsigimimus ir pakitimus pranešama atskirai. Prie pranešimo pridedamas terminų ir diagnostikos principų, taikomų nustatant išsigimimus bei pakitimus, aiškinamasis žodynas.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Bandymai atliekami pagal Direktyvos 87/302/EEB B dalyje nurodytą teratogenetinį bandymą su graužikais ir ne graužikais.

5.7. Uždelsto neurotoksiškumo tyrimai

Tyrimo tikslas

Atliekant bandymą turi būti gauta pakankamai duomenų įvertinti, ar aktyvioji medžiaga, patyrus didelį jos poveikį, galėtų sukelti uždelstą toksiškumą.

Būtinios sąlygos

Šiuos tyrimus reikia atlikti naudojant medžiagas, kurių struktūra panaši arba susijusi su uždelstą neurotoksiškumą sukeliančių medžiagų struktūra, pvz.: organiniai fosfatai.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Bandymas atliekamas pagal EBPO 418 rekomendaciją.

5.8. Kiti toksikologiniai tyrimai

5.8.1. *Metabolitų, apibūdintų įžangos vii punkte, toksiškumo tyrimai*

Nereikalaujama atlikti papildomų tyrimų, jeigu jie susiję su kitokiomis negu aktyviosios medžiagomis.

Dėl būtinumo atlikti papildomus tyrimus kiekvienu atveju sprendžiama atskirai.

5.8.2. *Papildomi aktyviosios medžiagos tyrimai*

Kai kuriais atvejais būtina atlikti papildomus bandymus, kad būtų geriau paaiškinti pastebimus poveikio padarinius. Į šiuos tyrimus galima įtraukti:

- absorbcijos, pasiskirstymo, šalinamojo išskyrimo ir metabolizmo tyrimus,
- potencialaus neurotoksiškumo tyrimus,
- potencialaus imunotoksiškumo tyrimus,
- kitų įvedimo būdų tyrimus.

Dėl būtinumo atlikti papildomus bandymus kiekvienu atveju sprendžiama atskirai, atsižvelgiant į atliktų toksikologinių ir metabolizmo tyrimų rezultatus, taip pat atsižvelgiant į svarbiausius poveikio būdus.

Tyrimai, kuriuos būtina atlikti, planuojami atskirai, atsižvelgiant į tam tikrus parametrus, kuriuos reikia iširti, ir siekiamus tikslus.

5.9. Medicinos duomenys

Nepažeidžiant 1980 m. lapkričio 27 d. Tarybos direktyvos 80/1107/EEB dėl darbuotojų apsaugos nuo pavojų, susijusių su cheminiais, fiziniais ir biologiniais veiksniais darbe ⁽⁴⁾, 5 straipsnio nuostatų, būtina pateikti turimus faktinius duomenis ir informaciją, susijusius su apsinuodijimo simptomų atpažinimu, taip pat duomenis ir informaciją apie pirmosios pagalbos ir gydymo priemones. Būtina pateikti konkretesnius duomenis apie tyrimus su gyvūnais, skirtus priešnuodinei farmakologijai arba saugos farmakologijai. Prireikus būtina iširti ir pranešti apie galimų priešnuodžių veiksmingumą.

Turimi reikalingos kokybės duomenys ir informacija, susiję su poveikio žmogui padariniais, yra ypač vertingi patvirtinant ekstrapoliacijos ir išvadų dėl tiriamų organų, dozės ir reakcijos santykio ir toksinių poveikio padarinių grįžtamojo poveikio pagrįstumą. Šie duomenys gaunami patyrus poveikį atsitiktinai arba profesinės veiklos metu.

5.9.1. *Gamyklos personalo medicininė priežiūra*

Būtina pateikti pranešimus apie profesines sveikatos priežiūros programas, pagrįstas išsamia informacija apie programos modelį, patiriamą aktyviosios medžiagos ir kitų cheminių junginių poveikį. Šiuose pranešimuose, jei įmanoma, nurodomi duomenys, susiję su aktyviosios medžiagos veikimo mechanizmu. Šiuose pranešimuose taip pat nurodomi turimi duomenys, kuriuos pateikia žmonės, patyrę poveikį gamykloje arba naudoję aktyviąją medžiagą (pvz., veiksmingumo bandymas).

Būtina pateikti turimą informaciją apie sensibilizaciją, įskaitant duomenis apie darbuotojų ir kitų asmenų, patyrusių aktyviosios medžiagos poveikį, alergišką reakciją; šioje informacijoje prireikus turi būti nurodytos detalės apie visus padidėjusio jautrumo atvejus. Pateiktoje informacijoje turi būti nurodytos detalės apie patirto poveikio dažnumą, lygį bei trukmę, taip pat detalės apie pastebėtus simptomus ir kitus su tuo susijusius klinikinius duomenis.

5.9.2. *Tiesioginiai stebėjimai, pvz.: klinikiniai ir apsinuodijimo atvejai*

Būtina pateikti turimus pranešimus, išspausdintus viešuose leidiniuose ir susijusius su klinikiniais ir apsinuodijimo atvejais, jeigu šie leidiniai yra tarp nurodytų žurnalų arba oficialių pranešimų, kartu su pranešimais apie bet kokius vėlesnius tyrimus. Šiuose pranešimuose turi būti išsamiai aprašytas patirto poveikio pobūdis, laipsnis ir trukmė, pastebėti klinikiniai simptomai, taikomos pirmosios pagalbos ir terapinės priemonės, taip pat visi atlikti matavimai bei stebėjimai. Santrauka arba abstrakti informacija neturi jokios vertės.

Šie dokumentai, jeigu jie pagrįsti būtinomis detalėmis, gali būti ypatingos vertės patvirtinant duomenų apie gyvūnų ekstrapoliacijos žmogui pagrįstumą ir nustatant tik žmogui būdingus nenumatytus neigiamus poveikio padarinius.

5.9.3. *Poveikio gyventojams stebėjimai ir, prireikus, epidemiologiniai tyrimai*

Būtina pranešti apie turimus epidemiologinių tyrimų, pagrįstų duomenimis apie patirto poveikio lygį bei trukmę ir atliekamų pagal pripažintus standartus ⁽⁵⁾, rezultatus, kurie yra ypatingos vertės.

5.9.4. *Apsinuodijimo diagnozė (aktyviosios medžiagos ir metabolitų nustatymas), konkretūs apsinuodijimo požymiai, klinikiniai bandymai*

Būtina pateikti detalų klinikinių požymių ir apsinuodijimo simptomų aprašymą, įskaitant ankstyvuosius požymius bei simptomus ir visas turimas klinikinių bandymų detales, reikalingas diagnostikai; šiame aprašyme turi būti nurodytos visos detalės apie laikotarpius, susijusius su oraliniu, odos arba inhaliaciniu įvairaus kiekio aktyviosios medžiagos poveikio būdu.

5.9.5. *Siūlomas gydymas: pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai, medicininis gydymas*

Būtina aprašyti pirmosios pagalbos priemones, naudotinas apsinuodijus (iš tikrųjų arba įtarus) arba užkrėtus akis.

Būtina detalai aprašyti terapijos metodus, naudotinus apsinuodijus arba užkrėtus akis, įskaitant priešnuodžių vartojimą. Būtina pateikti informaciją, pagrįstą praktine patirtimi, jeigu tokia yra ir jeigu galima gauti atitinkamus duomenis, apie alternatyvių gydymo metodų veiksmingumą; kitais atvejais prireikus pateikiama teorinėmis žiniomis pagrįsta informacija. Būtina aprašyti kontraindikacijas, susijusias su tam tikrais metodais, ypač su bendrosiomis medicinos problemomis ir sąlygomis.

5.9.6. *Numatomi apsinuodijimo padariniai*

Apsinuodijus būtina aprašyti numatomus padarinius ir jų trukmę, jeigu apie juos žinoma; taip pat būtina nurodyti šių dalykų įtaką:

- poveikio arba vartojimo pobūdį, lygį ir trukmę, ir
- įvairius laiko tarpus tarp poveikio arba vartojimo ir gydymo pradžios.

5.10. **Duomenų apie žinduolių toksiškumą santrauka ir bendras įvertinimas**

Būtina pateikti visų duomenų ir informacijos, nurodytų 5.1-5.10 punktuose, santrauką, kurioje turi būti detalai ir kritiškai įvertinti šie duomenys, atsižvelgiant į atitinkamus įvertinimo ir sprendimų kriterijus bei principus, ypač nurodant galimus pavojus, kurie gali kilti arba kyla dėl duomenų bazės kokybės ir patikimumo, žmogui ir gyvūnams.

Prireikus atsižvelgiant į duomenis apie aktyviosios medžiagos siuntos analizę (1.11 punktą) ir bet kokius atliktus bendruosius tyrimus (5 (iv) punktą), įrodoma, kad duomenys, pateikti pagamintos aktyviosios medžiagos toksikologinei analizei, yra tinkami.

Remiantis duomenų bazės įvertinimu ir atitinkamais sprendimų kriterijais bei principais, būtina pateikti įrodymais pagrįstus NAOEL, taikomus kiekvienam atitinkamam tyrimui.

Remiantis šiais duomenimis, būtina pateikti mokslškai pagrįstus siūlymus, kad būtų nustatyti aktyviosios medžiagos ADI ir AOEL.

⁽¹⁾ OL L 133, 1988 5 30, p. 1.

⁽²⁾ OL L 383A, 1992 12 29, p. 1.

⁽³⁾ Standartizuota nomenklatūros ir diagnostikos kriterijų sistema — toksikologinei patologijai taikomos rekomendacijos.

⁽⁴⁾ OL L 327, 1980 12 3, p. 8.

⁽⁵⁾ Tinkamai epidemiologijos praktikai, atliekant profesinius ir aplinkos tyrimus, taikomos rekomendacijos, kurias parengė Chemijos gamintojų asociacijos epidemiologinių užduočių grupė ir kurios yra bandomojo projekto, parengto 1991 m. Epidemiologijos resursų ir informacijos centro (ERIC), dalis.“

II PRIEDAS

„7. TOKSIKOLOGINIAI TYRIMAI

Kad būtų tinkamai įvertintas preparatų toksiškumas, reikia turėti pakankamai informacijos apie aktyviosios medžiagos toksiškumą, taip pat apie jos savybes dirginti ir jautrinti. Jei įmanoma, pateikiama papildoma informacija apie aktyviosios medžiagos toksinio veikimo būdą, toksikologinę analizę ir visus kitus žinomus toksikologinius aspektus.

Atsižvelgiant į galimą priemaišų ir komponentų įtaką toksikologinei elgsenai, būtina kiekviename pateiktame tyrime detaliai apibūdinti naudotas medžiagas. Bandymai atliekami naudojant augalų apsaugos priemones, kurias reikia patvirtinti.

7.1. **Didelis toksiškumas**

Tyrimų, duomenų ir informacijos, kuriuos reikia pateikti ir įvertinti, turi būti pakankamai, kad jie leistų nustatyti vienkartinį augalų apsaugos priemonės poveikio padarinius, ir ypač leistų nustatyti arba nurodyti:

- augalų apsaugos priemonių toksiškumą,
- augalų apsaugos priemonės toksiškumą, susijusį su aktyviaja medžiaga,
- poveikio padarinių trukmę ir būdingas savybes, taip pat visus elgsenos pokyčius ir galimus didelius patologinius pakitimus, nustatytus atliekant skrodimą,
- jei galima, toksinio veikimo būdą, ir
- santykinį pavojų, susijusį su skirtingais poveikio būdais.

Nors būtina pabrėžti toksiškumo lygio įvertinimo svarbą, gauta informacija taip pat turi padėti klasifikuoti augalų apsaugos priemonę pagal Direktyvą 78/631/EEB. Informacija, gauta atliekant stipraus toksiškumo bandymus, yra ypač svarbi įvertinant pavojus, galinčius kilti nelaimingo atsitikimo atveju.

7.1.1. *Oralinis*

Būtinios sąlygos

Stipraus oralinio toksiškumo bandymą būtina atlikti visada, nebent pareiškėjas įrodo kompetentingai institucijai, kad galima taikyti Tarybos direktyvos 78/631/EEB 3.2 straipsnį.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Bandymas atliekamas pagal B1 arba B1 bis metodus, nurodytus Direktyvoje 92/69/EEB.

7.1.2. *Poodinis*

Būtinios sąlygos

Stipraus poodinio toksiškumo bandymą būtina atlikti visada, nebent pareiškėjas įrodo kompetentingai institucijai, kad galima taikyti Tarybos direktyvos 78/631/EEC 3.2. straipsnį.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Bandymas atliekamas pagal B3 metodą, nurodytą Direktyvoje 92/69/EEB.

7.1.3. *Inhaliacinis*

Bandymo tikslas

Bandymo metu gaunami duomenys apie augalų apsaugos priemonės arba šios priemonės išskiriamų dūmų inhaliacinį toksiškumą žiurkėms.

Būtinios sąlygos

Būtina atlikti bandymą, jeigu augalų apsaugos priemonė:

- yra dujos arba suskystintos dujos,
- yra dūmus sudarantis junginys arba fumigantas,
- naudojama kartu su vualiniais įrenginiais,
- yra garus skleidžiantis junginys,

- yra aerozolis,
- yra milteliai, kuriuose daug < 50 µm (> 1 % svorio) diametro dalelių,
- yra purškiamas iš lėktuvų, jei svarbu inhaliacinis poveikis,
- turi aktyviosios medžiagos, kurios garų slėgis > 1 × 10⁻² Pa, ir naudojamas uždaroje patalpose, pvz.: sandėliuose arba šiltnamiuose,
- naudojamas tokiu būdu, kad susidaro daug < 50 µm (> 1 % svorio) diametro dalelių arba lašelių.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Bandymas atliekamas pagal B2 metodą, nurodytą Direktyvoje 92/69/EEB.

7.1.4. *Odos sudirginimas*

Bandymo tikslas

Bandymas teikia duomenis apie augalų apsaugos priemonės gebėjimą sudirginti odą, įskaitant grįžtamąjį stebėtą poveikį.

Būtinios sąlygos

Būtina nustatyti augalų apsaugos priemonės sukiamą odos sudirginimą, išskyrus tuos atvejus, kai galima tikėtis, kaip nurodyta bandymui taikomose rekomendacijose, kad gali atsirasti didelių odos pakitimų arba kad šių pakitimų neatsiras.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Bandymas atliekamas pagal B4 metodą, nurodytą Direktyvoje 92/69/EEB.

7.1.5. *Akių sudirginimas*

Bandymo tikslas

Bandymas teikia duomenis apie augalų apsaugos priemonės gebėjimą sudirginti akis, įskaitant grįžtamąjį stebėtą poveikį.

Būtinios sąlygos

Būtina atlikti akių sudirginimo bandymus, išskyrus tuos atvejus, kai galima tikėtis, kaip nurodyta bandymui taikomose rekomendacijose, kad gali atsirasti ryškių akių pakitimų.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Akių sudirginimas nustatomas pagal B5 metodą, nurodytą Direktyvoje 92/69/EEB.

7.1.6. *Odos sensibilizacija*

Bandymo tikslas

Bandymas suteikia pakankamai informacijos, kad būtų galima įvertinti augalų apsaugos priemonės gebėjimą sukelti odos sensibilizacijos reakcijas.

Būtinios sąlygos

Šį bandymą būtina atlikti visada, išskyrus tuos atvejus, kai žinoma, kad aktyvioji medžiaga (-os) arba jos junginys turi jautrinančių savybių.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Bandymas atliekamas pagal B6 metodą, nurodytą Direktyvoje 92/69/EEB.

7.1.7. *Papildomi augalų apsaugos priemonių derinių tyrimai*

Bandymo tikslas

Kai kuriais atvejais, jeigu produkto etiketėje pateikiami reikalavimai, taikytini naudojant augalų apsaugos priemones su kitomis augalų apsaugos priemonėmis ir (arba) su tokiomis pagalbinėmis priemonėmis kaip cisternoje laikomi mišiniai, gali prireikti atlikti augalų apsaugos priemonių derinių tyrimus, nurodytus 7.1.1-7.1.6 punktuose. Dėl būtinumo atlikti papildomus bandymus kiekvienu atveju sprendžiama atskirai, atsižvelgiant į atskirų augalų apsaugos priemonių stipraus toksiškumo tyrimų rezultatus, tikimybę patirti atitinkamų priemonių derinių poveikį ir turimą informaciją arba praktinę darbo su atitinkamomis arba panašiomis priemonėmis patirtį.

7.2. Duomenys apie patirtą poveikį

7.2.1. Poveikis operatoriui

Numatomas pavojus tiems, kurie naudoja augalų apsaugos priemones, priklauso nuo augalų apsaugos priemonės fizinių, cheminių ir toksikologinių savybių, priemonės rūšies (neskiesta ar skiesta), taip pat nuo patirto poveikio būdo, laipsnio ir trukmės. Būtina gauti pakankamai informacijos ir duomenų, kad būtų galima įvertinti aktyviosios medžiagos ir (arba) atitinkamai toksiškų junginių, esančių augalų apsaugos priemonėje, poveikio, kurį galima patirti numatomomis naudojimo sąlygomis, apimtį. Šios informacijos ir duomenų pagrindu bus parenkamos tinkamos saugos priemonės, įskaitant individualias saugos priemones, kurias naudos operatoriai ir kurios bus nurodytos etiketėje.

7.2.1.1. Poveikio operatoriui įvertinimas

Įvertinimo tikslas

Įvertinama naudojant tinkamus apskaičiavimo modelius, kad būtų įvertintas poveikis, kurį gali patirti operatorius numatomomis naudojimo sąlygomis.

Būtinios sąlygos

Visais atvejais būtina iki galo įvertinti poveikį operatoriui.

Įvertinimo sąlygos

Būtina įvertinti kiekvieną augalų apsaugos priemonės naudojimo metodą ir numatomus naudojimo įrenginius, atsižvelgiant į reikalavimus, susijusius su Direktyvos 78/631/EEB klasifikavimo ir ženklavimo nuostatomis, kurie taikomi liečiant neskiestus arba skiestus produktus, naudojant skirtingų rūšių ir dydžio kontenerius, maišant, pakraunant ir naudojant augalų apsaugos priemones įvairiomis klimato sąlygomis, taip pat valant ir prižiūrint naudoti skirtus įrenginius.

Pirmiausia įvertinama darant prielaidą, kad operatorius nenaudoja jokių individualių saugos priemonių.

Prireikus atliekamas antras įvertinimas darant prielaidą, kad operatorius naudoja reikiamas veiksmingas ir lengvai gaunamas saugos priemones. Jeigu saugos priemonės nurodomos etiketėje, įvertinant būtina į jas atsižvelgti.

7.2.1.2. Poveikio operatoriui dydžiai

Bandymo tikslas

Atliekant bandymą turi būti gaunama pakankamai duomenų įvertinti poveikį, kurį gali patirti operatorius numatomomis naudojimo sąlygomis.

Būtinios sąlygos

Kiekvieno atitinkamo poveikio būdo atveju būtina pranešti faktinius poveikio duomenis, jeigu numatomo pavojaus įvertinimas rodo, kad buvo viršyta sveikos būklės riba. Pavyzdžiui, jeigu poveikio operatoriui įvertinimo, apibrėžto 7.2.1.1 punkte, rezultatai rodo, kad gali būti viršyta:

- leistinas operatoriaus apšvitos lygis (AOEL), nustatytas atsižvelgiant į aktyviosios medžiagos įtraukimą į I priedą, ir (arba)
- aktyviosios medžiagos ir (arba) atitinkamų toksiškų junginių, esančių augalų apsaugos priemonėje, ribinė vertė, nustatyta pagal Tarybos direktyvą 80/1107/EEB ir 1990 m. birželio 28 d. Tarybos direktyvą 90/394/EEB dėl darbuotojų apsaugos nuo pavojų, susijusių su kancerogenų poveikiu darbe ⁽¹⁾.

Taip pat būtina pranešti faktinius poveikio duomenis, jeigu nėra tinkamo apskaičiavimo modelio arba tinkamų duomenų, kad būtų atlikti 7.2.1.1 punkte nurodyti apskaičiavimai.

Tais atvejais, kai pagrindinis poveikio būdas yra poveikis odai, odos absorbcijos bandymas arba nelabai stipraus poveikio odai tyrimo rezultatai, jeigu jų dar nėra, gali būti naudojami kaip reikalingas alternatyvus bandymas teikiant duomenis, kad būtų patikslintas 7.2.1.1 punkte nurodytas įvertinimas.

Bandymo sąlygos

Bandymas atliekamas realiomis poveikio sąlygomis, atsižvelgiant į numatomas naudojimo sąlygas.

7.2.2. Poveikis pašaliniam stebėtojiui

Naudojant augalų apsaugos priemones, pašaliniai stebėtojai gali patirti jų poveikį. Būtina pateikti pakankamai informacijos ir duomenų, kad galima būtų nustatyti tinkamas naudojimo sąlygas, įskaitant pašalinių stebėtojų nebuvimą naudojimo vietose ir tinkamus atstumus.

Įvertinimo tikslas

Įvertinama naudojant tinkamus apskaičiavimo modelius, kad galima būtų įvertinti poveikį, kurį gali patirti pašalinis stebėtojas numatomomis naudojimo sąlygomis.

Būtinios sąlygos

Visais atvejais būtina iki galo įvertinti poveikį pašaliniam stebėtojiui.

Įvertinimo sąlygos

Kiekvienu augalų apsaugos priemonės naudojimo metodo atveju būtina įvertinti poveikį pašaliniam stebėtojiui. Įvertinama darant prielaidą, kad pašalinis stebėtojas nenaudoja jokių individualių saugos priemonių.

Jeigu įvertinimas rodo, kad yra priežasčių nerimauti, gali prireikti apskaičiuoti poveikio pašaliniam stebėtojiui apimtį.

7.2.3. Poveikis darbuotojams

Naudojant augalų apsaugos priemones, darbuotojai gali patirti jų poveikį eidami į apdorotus laukus arba patalpas, arba liesdami apdorotus augalus arba augalų produktus, ant kurių yra augalų apsaugos priemonių likučių. Būtina pateikti pakankamai informacijos ir duomenų, kad galima būtų nustatyti tinkamas saugos priemones, įskaitant laukimo ir pakartotino įėjimo laikotarpius.

7.2.3.1. Poveikio darbuotojams įvertinimas

Įvertinimo tikslas

Poveikis, kurį gali patirti darbuotojas numatomomis naudojimo sąlygomis, įvertinamas naudojant tinkamus apskaičiavimo modelius.

Būtinios sąlygos

Visais atvejais būtina iki galo įvertinti poveikį darbuotojui.

Įvertinimo sąlygos

Kiekvieno derliaus ir užduoties, kurią reikia atlikti, atveju būtina įvertinti poveikį darbuotojui.

Pirmausia įvertinama naudojant turimus duomenis apie numatomą poveikį, kai manoma, kad darbuotojas nenaudoja jokių individualių saugos priemonių.

Prireikus atliekamas antras įvertinimas darant prielaidą, kad darbuotojas naudoja veiksmingas ir lengvai gaunamas saugos priemones, kurias jis turėtų naudoti.

Prireikus atliekamas dar vienas įvertinimas naudojant duomenis apie likučius, kuriuos galima pašalinti numatomomis naudojimo sąlygomis.

7.2.3.2. Poveikio darbuotojui dydžiai

Bandymo tikslas

Bandymas turi suteikti pakankamai duomenų, kad būtų įvertintas poveikis, kurį gali patirti darbuotojas numatomomis naudojimo sąlygomis.

Būtinios sąlygos

Kiekvieno atitinkamo poveikio atveju būtina pranešti faktinius poveikio duomenis, jeigu numatomo pavojaus įvertinimas rodo, kad buvo viršyta sveikos būklės riba. Pavyzdžiui, jeigu poveikio darbuotojui įvertinimo, apibrėžto 7.2.3.1 punkte, rezultatai rodo, kad gali būti viršyta:

— AOEL, nustatyta atsižvelgiant į aktyviosios medžiagos įtraukimą į I priedą,

ir (arba)

— aktyviosios medžiagos ir (arba) atitinkamų toksiškų junginių, esančių augalų apsaugos priemonėje, riba, nustatyta pagal Tarybos direktyvas 80/1107/EEB ir 90/394/EEB

Taip pat būtina pranešti faktinius poveikio duomenis, jeigu nėra tinkamo apskaičiavimo modelio arba tinkamų duomenų, kad būtų galima atlikti 7.2.3.1 punkte nurodytą įvertinimą.

Tais atvejais, kai pagrindinis poveikio būdas yra poveikis odai, odos absorbcijos bandymo rezultatai, jeigu jų dar nėra, gali būti naudojami kaip naudingas alternatyvus bandymas teikiant duomenis, kad būtų patikslintas 7.2.3.1 punkte nurodytas įvertinimas.

Bandymo sąlygos

Bandymas atliekamas realiomis poveikio sąlygomis, atsižvelgiant į numatomas naudojimo sąlygas.

7.3. **Odos absorbcija**

Bandymo tikslas

Bandymas teikia duomenis apie aktyviosios medžiagos ir atitinkamų toksiškų junginių absorbcijos per odą dydžius.

Būtinios sąlygos

Tyrimas atliekamas, jeigu poveikis odai yra pagrindinis poveikio būdas ir jeigu numatomo pavojaus įvertinimas rodo, kad buvo viršyta sveikos būklės riba. Pavyzdžiui, jeigu poveikio operatoriui įvertinimo arba matavimo, apibrėžto 7.2.1.1 arba 7.2.1.2 punktuose, rezultatai rodo, kad gali būti viršyta:

— AOEL, nustatyta atsižvelgiant į aktyviosios medžiagos įtraukimą į I priedą,

ir (arba)

— aktyviosios medžiagos ir (arba) atitinkamų toksiškų junginių, esančių augalų apsaugos priemonėje, riba, nustatyta pagal Tarybos direktyvas 80/1107/EEB ir 90/394/EEB.

Bandymo sąlygos

Paprastai būtina pranešti apie žiurkės odos absorbcijos *in vivo* tyrimus. Jeigu įtraukus šių *in vivo* odos absorbcijos duomenų įvertinimo rezultatus į galimo pavojaus įvertinimą vis tiek bus požymių, rodančių, kad galimas per didelis poveikis, gali prireikti atlikti *in vivo* lyginamąjį absorbcijos bandymą su žiurkėmis ir žmogaus oda.

Bandymui taikomos rekomendacijos

Bandymas atliekamas pagal EBPO 417 rekomendacijos tinkamas nuostatas. Tyrimo modeliui nustatyti gali prireikti atsižvelgti į odos absorbcijos tyrimų su aktyviosiomis medžiagomis rezultatus.

7.4. **Turimi toksikologiniai duomenys, susiję su neaktyviosiomis medžiagomis**

Kiekvienai formuluotei būtina pateikti pranešimo ir saugos duomenų lapo, pateiktą pagal Direktyvą 67/548/EEB ir 1991 m. kovo 5 d. Komisijos direktyvą 91/155/EEB, nurodančią ir nustatančią detalią tvarką, taikytiną konkrečios informacijos apie pavojingus preparatus, sistemai, įgyvendinant Tarybos direktyvos 88/379/EEB 10 straipsnio nuostatas⁽²⁾, kopiją, jei tokia yra. Turi būti pateikta ir kita turima informacija.

⁽¹⁾ OL L 196, 1990 7 26, p. 1.

⁽²⁾ OL L 76, 1991 3 22, p. 35.“