

31994L0079

L 354/16

IL-ĠURNAL UFFIĊJALI TAL-KOMUNITAJIET EWROPEJ

31.12.1994

**ID-DIRETTIVA TAL-KUMMISSJONI 94/79/KE
tal-21 ta' Diċembru 1994**

li temenda d-Direttiva tal-Kunsill 91/414/KEE dwar it-tqeghid fis-suq tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti

IL-KUMMISSJONI TAL-KOMUNITAJIET EWROPEJ,

Wara li kkunsidrat it-Trattat li jstabbilixxi l-Komunità Ewropea,

Wara li kkunsidrat id-Direttiva tal-Kunsill 91/414/KEE tal-15 ta' Lulju 1991 dwar it-tqeghid ta' prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti fis-suq ⁽¹⁾, kif l-aħhar emendata bid-Direttiva 94/43/KE ⁽²⁾, u b'mod partikolari l-Artikolu 18(2) tagħha,

Billi l-Annessi II u III tad-Direttiva 91/414/KEE iddikjaraw il-htigiet għad-dossier li jrid jiġi sottomess mill-applikanti rispettivament sabiex tiġi inkluża sustanza attiva fl-Anness I u għall-awtorizzazzjoni ta' prodott għall-protezzjoni tal-pjanti;

Billi huwa mehtieg illi jiġu indikati, fl-Annessi II u III, lill-applikanti, b' mod preċiż kemm jista jkun, kull dettal dwar it-tagħrif, bhal ma huma ċ-ċirkostanzi, il-kondizzjonijiet u l-protokollu tekniċi li fuqhom ċerta informazzjoni trid tiġi miġbura; billi dawn id-dispożizzjonijiet għandhom jiġu introdotti malli jkun disponibbli sabiex jippermettu lill-applikanti illi jużawhom fil-thejija tal-files tagħhom;

Billi issa huwa possibbli illi tiġi introdotta aktar preċiżjoni rigward il-htigiet ta' l-informazzjoni dwar l-istudji tossikoloġiċi u tal-metabolizmu dwar is-sustanza attiva kif ipprovdut fl-Artikolu 5 tal-Parti A ta' l-Anness II;

Billi issa huwa wkoll possibbli illi tiġi introdotta aktar preċiżjoni rigward il-htigiet ta' l-informazzjoni li jirrigwardaw l-istudji tossikoloġiċi dwar il-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti kif ipprovdut fl-Artikolu 7 tal-Parti A ta' l-Anness II;

Billi l-miżuri pprovduti f'din id-Direttiva huma skond l-opinjoni tal-Kumitat Permanenti tas-Saħha tal-Pjanti,

ADOTTAT DIN ID-DIRETTIVA:

L-Artikolu 1

Id-Direttiva 91/414/KEE hija emendata kif ġej:

1. fil-Parti A ta' l-Anness II it-Taqsima intestata "5. L-istudji tossikoloġiċi u tal-metabolizmu dwar is-sustanza attiva" tiġi mibdula bl-Anness I ma' hawnhekk;
2. fil-Parti A ta' l-Anness III it-Taqsima intestata "7. L-istudji tossikoloġiċi" tiġi mibdula bl-Anness II ma' hawnhekk;

3. Il-Punt 1.2 tad-Dahla ta' l-Annessi II u III jiġu mibdula b'dan li ġej:

"1.2 fejn rilevanti, jiġi gġenerat bl-użu tal-linji gwida, skond l-aħhar verżjoni adottata, riferita jew deskritta f'dan l-Anness; fil-każ ta' l-istudji mibdija qabel id-dhul fis-seħh tal-modifiki ta' dan l-Anness, it-tagħrif għandu jiġi gġenerat bl-użu tal-linji gwida internazzjonali jew nazzjonali xierqa jew, fin-nuqqas ta' dawn, linji gwida aċċettati mill-awtoritajiet kompetenti;"

4. fil-punt 1.3 tad-Dahla ta' l-Annessi II u III, il-kliem li ġej jiġi miżjud fl-aħhar: "b' mod partikolari, meta ssir referenza f'dan l-Anness għal Metodu tal-KEE li jikkonsisti fit-traspożizzjoni ta' metodu żviluppat minn organizzazzjoni internazzjonali (p.e. l-OECD), Stat Membru jista' jaċċetta illi t-tagħrif mehtieg jiġi gġenerat skond l-aħhar verżjoni ta' dan il-metodu jekk fil-bidu ta' l-istudji l-Metodu tal-KEE ma jkunx għadu ġie aġġornat";

L-Artikolu 2

L-Istati Membri għandhom idahhlu fis-seħh il-liġijiet, ir-regolamenti u d-dispożizzjonijiet amministrattivi mehtieġa għalbiex jikkonformaw ma' din id-Direttiva sal-31 ta' Jannar 1996. Għandhom jgħarrfu lill-Kummissjoni b'dan minnufih.

Meta l-Istati Membri jadottaw dawn id-dispożizzjonijiet, dawn għandhom ikollhom referenza għal din id-Direttiva jew għandhom ikunu akkumpanjati minn din ir-referenza fil-waqt tal-pubblikazzjoni uffiċjali tagħhom. Il-proċedura għal din ir-referenza għandha tiġi adottata mill-Istati Membri.

L-Artikolu 3

Din id-Direttiva għandha tidhol fis-seħh fl-1 ta' Frar 1995.

L-Artikolu 4

Din id-Direttiva hija indirizzata lill-Istati Membri.

Magħmula fi Brussel, fil-21 ta' Diċembru 1994.

Għall-Kummissjoni

René STEICHEN

Membru tal-Kummissjoni

⁽¹⁾ ĠU L 230, tad-19.8.1991, p. 1.

⁽²⁾ ĠU L 227, ta' l-1.9.1994, p. 31.

L-ANNESS I

“5. L-ISTUDJI TOSSIKOLOĠIĊI U TAL-METABOLIŻMU

Dahla

- (i) It-tagħrif ipprovvdut, magħdud ma' dak iprovvdut għal thejija jew aktar li jkun fihom is-sustanza attiva, għandhom ikunu biżżejjed għalbiex jippermettu li ssir evalwazzjoni rigward ir-riskji għall-bniedem, assoċjati mat-tqandil u l-użu tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti li jkun fihom is-sustanza attiva, u r-riskju għall-bniedem li jinholoq mit-traċċi li jifdal fl-ikel u fl-ilma. B' zieda ma dan, it-tagħrif iprovvdut irid ikun biżżejjed għalbiex:
- jippermetti li tittiehed deċiżjoni jekk is-sustanza attiva għandhiex tiġi inkluża fl-Anness I jew le,
 - jispeċifika l-kondizzjonijiet jew ir-restrizzjonijiet approprjati li jridu jiġu assoċjati ma' kull inklużjoni fl-Anness I,
 - jikklassifika s-sustanza attiva rigward il-periklu,
 - jistabbilixxi l-livell rilevanti tat-tehid aċċettabbli ta' kuljum (TAK) għall-bniedem,
 - jistabbilixxi l-livell/i aċċettabbli ta' l-espożizzjoni ta' l-operatur (LAEO),
 - jispeċifika s-simboli tal-periklu, l-indikazzjoni tal-periklu, u l-frazzjiet tar-riskju u tas-salvagward għall-protezzjoni tal-bniedem, l-annimali u l-ambjent li jridu jiġu inklużi fil-pakkeġġjar (il-kontenituri),
 - jidentifika l-miżuri rilevanti ta' l-ewwel għajnuna kif ukoll il-miżuri dijanjostiċi u terapewtiċi approprjati li jridu jiġu segwiti fil-każ ta' avvelenament fil-bniedem, u
 - jippermetti li ssir evalwazzjoni rigward in-natura u l-kobor tar-riskji għall-bniedem, l-annimali (l-ispeċi normalment mitmugħa u miżmuma jew ikkonsmati mill-bniedem) u rigward ir-riskji għal speċi ohra ta' vertebrati mhux fil-mira.
- (ii) Teżisti l-htieġa li jiġu investigati u rrapportati l-effetti kollha potenzjalment żvantaġġużi li jiġu misjuba matul l-investigazzjonijiet tossikoloġiċi ta' rutina (inklużi l-effetti fuq l-organi u s-sistemi speċjali bħal ma huma l-immunitossicità u n-newrotossicità) u li jiġu midhula għalihom u rrapportati dawk l-istudji addizzjonali li jstgħu jkunu meħtieġa għalbiex jiġi investigat il-mekkanizmu probabbli involut, sabiex jiġu stabbiliti l-Elżojiet (l-ebda livell żvantaġġuż ossertat), u sabiex jiġi assessjat is-sinifikat ta' dawn l-effetti. Iridu jiġu rrapportati kull informazzjoni u tagħrif bioloġiċi disponibbli li jkunu rilevanti għall-istima tal-profil tossikoloġiku tas-sustanza ttestjata.
- (iii) Fil-kuntest ta' l-influenza illi l-impuritàjiet jista' jkollhom fuq l-imġiba tossikoloġika, huwa meħtieġ illi għal kull studju sottomess, tiġi pprovvduta deskrizzjoni ddettaljata (speċifikazzjoni) tal-materjal użat, kif imsemmi fil-punt 11 tat-Taqsima 1. It-testijiet għandhom jiġu kondotti bl-użu tas-sustanza attiva ta' dik l-ispeċifikazzjoni li trid tintuża fil-fabbrikazzjoni tat-thejijiet li jridu jiġu awtorizzati, għajr għall-materjal ittikkettjat bir-radjo fejn ikun meħtieġ jew permess.
- (iv) Fejn l-istudji jiġu kondotti bl-użu ta' sustanza attiva prodotta fil-laboratorju jew f'sistema pilota għall-protezzjoni tal-pjanti, l-istudji jridu jiġu mtennija bl-użu tas-sustanza attiva kif iffabbrikata, għajr jekk jista' jiġi ġġustifikat illi l-materjal tat-test użat huwa essenzjalment l-istess, għall-finijiet tat-testijiet u l-istima tossikoloġiċi. Fil-każi ta' incertezza, iridu jiġu sottomessi studji approprjati li jagħmluha ta' pontijiet sabiex iservu ta' bażi għal deċiżjoni rigward il-htieġa possibbli tat-tennija ta' l-istudji.
- (v) Fil-każ ta' studji li fihom il-ghoti tad-dożi jestendi fuq perjodu taż-żmien, il-ghoti tad-dożi għandu preferibbilment isir bl-użu ta' lott wiehed tas-sustanza attiva jekk tippermetti l-istabbiltà.
- (vi) Għall-istudji kollha, trid tiġi rrapportata d-doża attwalment miksuba fi mg/kg ta' piż tal-ġisem, kif ukoll f'unitajiet ohra konvenjenti. Fejn jiġi utilizzat il-ghoti tad-doża permezz tad-dieta, il-kompost tat-test irid jiġi distribwit b'mod uniformi fid-dieta.
- (vii) Fejn, bħala riżultat tal-metaboliżmu jew proċessi ohra ġewwa jew fuq pjanti ttrattati, jew bħala riżultat tal-proċessar tal-prodotti ttrattati, il-fdal terminali (li għalih ikunu esposti l-konsumaturi jew il-haddiema definit fil-punt 7. 2. 3 fl-Anness III) ikun fihom sustanza attiva li ma tkunx is-sustanza attiva nfisha u ma tiġix identifikata bħala metabolita fil-mammiferi, ikunu meħtieġa li jitwettqu studji dwar it-tossicità ta' dan il-fdal terminali għajr jekk jista' jiġi muri illi l-esposizzjoni tal-konsumatur jew tal-haddiem għal dawn is-sustanzi ma tikkostitwix riskju rilevanati għas-saħħa. L-istudji tossikokinetiċi u tal-metaboliżmu li jkollom x'jaqsmu mal-prodotti tal-metaboliti jew tad-degradazzjoni għandhom jiġu kondotti biss jekk is-sebjet tat-tossicità tal-metabolit ma jstgħu jiġu evalwati mir-riżultati disponibbli li jkollhom x'jaqsmu mas-sustanza attiva.

- (viii) Il-mod ta' l-amministrazzjoni tas-sustanza tat-test jiddependi fuq ir-rotot ewliena ta' l-espożizzjoni. Fil-każi fejn l-espożizzjoni tkun primarjament bil-fażi tal-gass, jista' jkun aktar approprijat illi jitwettqu studji tat-tehdid il ġewwa tan-nifs minflok l-istudji tat-tehdid bil-fomm.

5.1. **L-istudji dwar l-assorbiment, id-distribuzzjoni, it-tnehhija tal-ħmieġ intestinali u tal-metaboliżmu fil-mammiferi**

Tista' tkunu meħtieġa f'din iż-żona informazzjoni limitata ħafna, kif deskritta hawn taht u ristretta għal speċi waħda tat-test (normalment il-far). Din l-informazzjoni tista tipprovdli taġħrif utli fid-disinn u l-interpretazzjoni tat-testijiet tossiċi li jiġu wara. Madankollu, wiehed irid jiftakar illi t-taġħrif dwar id-differenzi ta' l-interspeċji jistgħu jkunu kruċjali fl-estrapolazzjoni ta' l-informazzjoni dwar l-annimali għall-bniedem u t-taġħrif dwar il-penetrazzjoni perkuntanja, l-assorbiment, it-tnehhija tal-ħmieġ intestinali u l-metaboliżmu jistgħu jkunu utli fl-istimi tar-riskju għall-operatur. Mhux possibbli li jiġu speċifikati l-ħtiġiet iddetalġati għall-informazzjoni fiż-żoni kollha, ġa ladarba l-ħtiġiet eżatti jiddependu mir-riżultati miksuba għal kull sustanza partikolari tat-test.

Il-għan tat-test:

It-testijiet għandhom jipprovdu informazzjoni biżżejjed li tippermetti:

- l-evalwazzjoni tar-rata u tal-kobor ta' l-assorbiment,
- id-distribuzzjoni tat-tessut u r-rata u l-kobor tal-ħmieġ mill-intestini tas-sustanza tat-test u tal-metaboliti rilevanti,
- l-identifikazzjoni tal-metaboliti u l-mogħdija metaboliku.

Għandhom jiġu investigati wkoll l-effett tal-livell tad-doża fuq dawn il-parametri u jekk ir-riżultati jkunux differenti wara doża waħda versu doži mtennija.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Għandhom jiġu kondotti u rrapportati studju tossikokinetiku ta' doża waħda fil-firien (mogħdija bil-fomm ta' l-amministrazzjoni) f'mill-inqas żewġ livelli ta' doża kif ukoll studju dwar id-doża mtennija tossikokinetika fil-firien (mogħdija bil-fomm ta' l-amministrazzjoni) fil-livell ta' doża waħda. Jista' jkun ikunu meħtieġa f'ċerti każi li jitwettqu studji addizzjonali fuq speċji ohra (bħall-mogħoż jew it-tiġieġ).

Il-linja gwida tat-test

Id-Direttiva tal-Kummissjoni 87/302/KEE tat-18 ta' Novembru 1987 li taddatta għall-progress tekniku għad-disa' darba d-Direttiva tal-Kunsill 67/548/KEE dwar it-tqarrib lejn xulxin tal-liġijiet, ir-regolamenti u d-dispożizzjonijiet amministrattivi dwar il-klassifika, l-imbagg u t-tikkettjar tas-sustanzi perikolużi (1), il-parti B, it-Tossikokinetiċi.

5.2. **It-tossiċità akuta**

L-istudji, l-informazzjoni u t-taġħrif li jridu jiġu pprovvduti u evalwati jridu jkunu biżżejjed għalbiex jippermettu l-identifikazzjoni ta' l-effetti wara espożizzjoni waħda għas-sustanza attiva, u b'mod partikolari għalbiex jistabbilixxu, jew jindikaw:

- it-tossiċità tas-sustanza attiva;
- il-korsa taż-żmien u l-karatteristiċi ta' l-effetti bid-dettalġi kollha dwar il-bidliet fl-imġiba u s-sejbiet grossi patoloġiċi possibbli waqt l-awtopsja;
- fejn possibbli l-mod ta' l-azzjoni tossika; u
- il-periklu relattiv assoċjat mal-mogħdijiet differenti ta' l-espożizzjoni.

Filwaqt li l-emfażi trid tkun fuq l-istima tal-firxiet tat-tossiċità involuti, it-taġħrif iġġenerat irid jippermetti wkoll illi s-sustanza attiva tiġi kklassifikata skond id-Direttiva tal-Kunsill 67/548/KEE. It-taġħrif iġġenerat permezz tat-testijiet għat-tossiċità akuta huwa ta' valur partikolari biex jiġu stmati l-perikli li jistgħu jinjalghu f'sitwazzjonijiet ta' incident.

5.2.1. *Bil-fomm*

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

It-tossiċità akuta bil-fomm tas-sustanza attiva trid dejjem tiġi rrapportata.

Il-linja gwida tat-test

It-test irid jitwettaq skond l-Anness mad-Direttiva tal-Kummissjoni 92/69/KEE tal-31 ta' Lulju 1992 li taddatta għall-progress tekniku għas-sbatax-il darba d-Direttiva tal-Kunsill 67/548/KEE dwar it-tqarrib lejn xulxin tal-liġijiet, ir-regolamenti u d-dispożizzjonijiet amministrattivi li għandhom x'jaqsmu mal-klassifika, l-imbagg u t-tikkettjar tas-sustanzi perikolużi (2), il-Metodi B1 jew B1 bis.

5.2.2. *Il-perkutanji*

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

It-tossiċità akuta perkutanja tas-sustanza attiva trid dejjem tiġi rrapportata.

Il-linja gwida tat-test

Iridu jiġu investigati kemm l-effetti lokali u kemm dawk sistematiċi. It-test irid jitwettaq skond il-Metodu B3 tad-Direttiva 92/69/KEE.

5.2.3 *It-teħid' il ġewwa tan-nifs*

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

It-tossiċità bit-teħid' il ġewwa tan-nifs tas-sustanza attiva trid tiġi rrapportata fejn is-sustanza attiva tkun:

- gass jew gass illikwifikat,
- trid tintuża bhala fumigant,
- trid tiġi inkluża fi thejjija li tiġġenera d-duhhan, li tirrilaxxa l-bexx jew il-fwar,
- trid tintuża ma' tagħmir li jagħmel iċ-ċpar,
- għandha pressa tal-fwar $> 1 \times 10^{-2}$ Pa u trid tiġi inkluża fit-thejjijiet li jridu jintużaw fi spazji magħluqa bħal ma huma l-imħażen jew is-serer,
- trid tiġi inkluża fit-thejjijiet li jkunu trab li jkun fih proporzjon sinifikanti ta' partikoli jew taqtiriet zghar ta' dijametru $> 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ fuq bażi tal-piż), jew
- trid tiġi inkluża fit-thejjijiet li jridu jiġu applikati f'manjiera li tiġġenera proporzjon sinifikanti ta' partikoli jew taqtiriet zghar ta' dijametru $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ fuq bażi tal-piż).

Il-linja gwida tat-test

It-test irid jitwettaq skond il-Metodu B2 tad-Direttiva 92/69/KEE.

5.2.4. *L-irritazzjoni tal-ġilda*

Il-għan tat-test

It-test irid jipprovi l-potenzjal ta' l-irritazzjoni tal-ġilda bis-sustanza attiva inkluża r-riversibbiltà potenzjali ta' l-effetti osservati.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Trid tiġi tabbilta l-irritazzjoni tal-ġilda tas-sustanza attiva għajr fejn x'aktarx, kif indikat fil-linja gwida tat-test, jistgħu jkunu kkaġunati jew l-effetti jistgħu jiġu esklużi l-effetti severi fuq il-ġilda.

Il-linja gwida tat-test

L-irritazzjoni akuta tal-ġilda trid titwettaq skond il-Metodu B4 tad-Direttiva 92/69/KEE.

5.2.5. *L-irritazzjoni ta' l-għajnejn*

Il-għan tat-test

It-test irid jipprovi l-potenzjal ta' l-irritazzjoni ta' l-għajnejn bis-sustanza attiva inkluża r-reversibbiltà potenzjali ta' l-effetti osservati.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

It-testijiet ta' l-irritazzjoni ta' l-għajnejn iridu jiġu kondotti għajr fejn x'aktarx, kif indikat fil-linja gwida, jistgħu jiġu kkaġunati effetti severi fuq il-għajnejn.

Il-linji gwida tat-test

L-irritazzjoni akuta ta' l-għajnejn trid tiġi stabbilita skond il-Metodu B5 tad-Direttiva 92/69/KEE.

5.2.6. *Is-sensitizzazzjoni tal-ġilda*

Il-għan tat-test

It-test irid jipprovi tagħrif biżżejjed sabiex jiġi stmat il-potenzjal tas-sustanza attiva biex tipprovoka reazzjoniet ta' sensitivizzazzjoni tal-ġilda.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

It-test irid dejjem jitwettaq għajr fejn is-sustanza tkun sensitizzatur.

Il-linja gwida tat-test

It-test irid jitwettaq skond il-Metodu B6 tad-Direttiva 92/69/KEE.

5.3. It-tossicità fuq skond qasir

L-istudji dwar it-tossicità fuq skond qasir iridu jiġu ddisinjati għalbiex jipprovdu t-tagħrif dwar l-ammont tas-sustanza attiva li tista' tiġi ttollerata mingħajr effetti tossiċi skond il-kondizzjonijiet ta' l-istudju. Dawn l-istudji jipprovdu informazzjoni utli dwar ir-riskji għal dawk li jqandlu u jużaw it-tnejjiet li jkun fihom is-sustanza attiva. B'mod partikolari, l-istudji fuq skond qasir jipprovdu l-intwizzjoni essenzjali dwar l-azzjonijiet kumulattivi possibbli tas-sustanza attiva u r-riskji għall-haddiema li jstgħu ikunu esposti intensivament. B'żieda ma dan, l-istudji fuq skond qasir jipprovdu tagħrif utli fid-disinn ta' l-istudji dwar it-tossicità kronika.

L-istudji, l-informazzjoni u t-tagħrif li jridu jiġu pprovvduti u evalwati, iridu jkunu biżżejjed għalbiex jippermettu l-identifikazzjoni ta' l-effetti wara espożizzjoni mtennija għas-sustanza attiva, u b'mod partikolari għalbiex jiġu stabbiliti aktar, jew indikati:

- ir-relazzjoni bejn id-doża u l-effetti żvantaġġużi,
- it-tossicità tas-sustanza attiva inkluż fejn possibbli l-Elżo,
- l-organi fil-mira, fejn rilevanti,
- il-korsa taż-żmien u l-karatteristiċi tal-velenu bid-dettalji kollha tal-bidliet fl-imġiba u s-sejbiet patoloġiċi possibbli waqt l-awtopsja,
- l-effetti tossiċi speċifiċi u l-bidliet patoloġiċi prodotti,
- fejn rilevanti, il-persistenza u r-riversibbiltà ta' ċerti effetti tossiċi osservati, wara li ma tibqax tinghata d-doża,
- fejn possibbli, il-mod ta' l-azzjoni tossika, u
- il-periklu relattiv assoċjat mar-rotot differenti ta' l-espożizzjoni.

5.3.1. L-istudju bil-fomm tat-28 ġurnata

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Għalkemm mhux mandatorju li jitwettqu studji fuq skond qasir ta' 28 ġurnata, dawn jstgħu ikunu utli bħala testijiet li jsibu l-firxa. Fejn dawn jiġu kondotti, iridu jiġu rrapportati, ġa ladarba li r-riżultati jstgħu jkunu ta' valur pratikolari fl-identifikazzjoni tat-tweġibiet addattivi li jstgħu jiġu mohbija fl-istudji dwar it-tossicità kronika.

Il-linja gwida tat-test

It-test irid jitwettaq skond il-Metodu B7 tad-Direttiva 92/69/KEE.

5.3.2. L-istudju bil-fomm tad-90 ġurnata

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Trid dejjem tiġi rrapportata t-tossicità bil-fomm fuq skond qasir (90 ġurnata) tas-sustanza attiva kemm fil-far u kemm fil-kelb. Fejn ikun hemm xhieda illi l-kelb ikun aktar sensitiv b'mod sinifikanti u fejn din l-informazzjoni x'aktarx tkun ta' valur għalbiex jiġu estrapolati r-riżultati miksuba għall-bniedem, irid jiġi kondott u rrapportat studju fuq 12-il xahar dwar it-tossicità fil-klieb.

Il-linji gwida tat-test

Id-Direttiva 87/302/KEE, il-Parti B, it-test tat-tossicità sub-kronika bil-fomm.

5.3.3. Rotot oħra

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Għall-istima ta' l-espożizzjoni ta' l-operatur jstgħu jkunu utli l-istudji addizzjonali perkutanji.

Għas-sustanzi volatili (pressa tal-fwar $>10^{-2}$ Pascal) ikun meħtieġ għudizzju espert sabiex jiġi deċiż jekk l-istudji fuq skond qasir iridux jitwettqu permezz ta' l-espożizzjoni bil-fomm jew bit-tehid' il ġewwa tan-nifs.

Il-linji gwida tat-test

- Mill-ġilda tat-28 ġurnata: Id-Direttiva 92/69/KEE, il-Metodu B9
- Mill-ġilda tad-90 ġurnata: Id-Direttiva 87/302/KEE, il-Parti B, l-istudju tat-tossicità sub-kronika mill-ġilda,

- tat-teħid' il ġewwa tan-nifs tat-28 ġurnata: Id-Direttiva 92/69/KEE il-Metodu B8,
- tat-teħid' il ġewwa tan-nifs tad-90 ġurnata: Id-Direttiva 87/302/KEE, il-Parti B, l-istudju tat-tossiċità sub-kronika bit-teħid il ġewwa tan-nifs.

5.4. It-test għall-ġenotossiċità

Il-ghan tat-test

Dawn l-istudji huma ta' valur fi:

- it-tbassir tal-potenzjal tal-ġenotossiċità
- l-identifikazzjoni bikrija ta' karċinoġeni ġenotossiċi
- l-elucidazzjoni tal-mekkanizmu ta' l-azzjoni ta' ċerti karċinoġeni

Għalbiex jiġu evitati t-tweġibiet li huma artifatti tas-sistema tat-test, ma jridux jiġu wżati dozi eċċessivament tossiċi jew assaġġi *in vitro* jew *in vivo* għall-mutaġenicità. Dan l-avviċinament għandu jittqies bħala gwida ġenerali. Huwa importanti illi jiġi adottat mod flessibbli, bil-ghazla ta' aktar testijiet li jkunu dipendenti fuq l-interpretazzjoni tar-riżultati f'kull stadju.

5.4.1. L-istudji *in vitro*

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

It-testijiet *in vitro* tal-mutaġenicità (l-assaġġ batterjologiku għall-mutazzjoni tal-ġene, it-test għall-klastroġenicità fiċ-ċelloli mammiferi u t-test għall-mutazzjoni tal-ġene fiċ-ċelloli mammiferi) iridu jsiru dejjem.

Il-linji gwida tat-test

Il-linji gwida aċċettabbli tat-test huma:

Id-Direttiva 92/69/KEE il-Metodu B14 — l-assaġġ tal-mutazzjoni bil-maqlub tas — *Salmonella Typhimurium*

Id-Direttiva 92/69/KEE il-Metodu B10 — it-test *in vitro* taċ-ċitoġenetika mammifera

Id-Direttiva 87/302/KEE, il-Parti B — it-test *in vitro* tal-mutazzjoni tal-ġene taċ-ċellola mammifera

5.4.2. L-istudji *in vivo* fiċ-ċelloli somatiċi

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Jekk ir-riżultati kollha ta' l-istudji *in vitro* jkunu negattivi jridu jitwettqu aktar testijiet fejn jittqies it-tagħrif l-iehor rilevanti disponibbli (inklużi l-informazzjoni tossinokinetika, tossikodinamika u fiżiko-kimika u l-informazzjoni dwar is-sustanzi analogi). It-test jista' jkun studju *in vivo* jew studju *in vitro* bl-użu ta' sistema li timmetabolizza differenti minn dik/dawk użata/i qabel.

Jekk it-test *in vitro* ċitoġenetiku jkun pożittiv, irid jiġi kondott test *in vivo* bl-użu taċ-ċelloli somatiċi (l-analizi metafażiku fil-mudullun ta' l-ghadam ta' l-annimali gerriema jew it-test mikro-nukleu ta' l-annimali gerriema).

Jekk kull wieħed miż-żewġ testijiet *in vitro* tal-mutazzjoni ġenetika jkun pożittiv, irid jiġi kondott test *in vivo* għalbiex tiġi investigata s-sintesi mhux skedata tad-DNA jew test fuq il-post fuq il-ġurdien.

Il-linji gwida tat-test

Il-linji gwida aċċettabbli tat-test huma:

Id-Direttiva 92/69/KEE il-Metodu B12 — it-Test mikro-nukleu,

Id-Direttiva 87/302/EE il-Parti B — it-test fuq il-post fuq il-ġurdien,

Id-Direttiva 92/69/KEE il-Metodu B11 — it-test ċitoġenetiku *in vivo* tal-Mudullun ta' l-Għadam tal-Mammiferi, l-Analizi kromo-somali.

5.4.3. L-istudji *in vivo* fiċ-ċelloli tal-mikrobi

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Meta kull riżultat ta' studju *in vivo* fiċ-ċelloli somatiċi jkun pożittiv, jistgħu jkunu ġġustifikati t-testijiet *in vivo* għall-effetti fiċ-ċelloli tal-mikrobi. Trid titqies il-hteġa għalbiex jiġu kondotti dawn it-testijiet fuq il-baži ta' każ b'każ, filwaqt li jittqies kull tagħrif riġward it-tossikokinetika, l-użu u l-espożizzjoni antiċipata. It-testijiet xierqa jridu jeħtieġu illi jeżaminaw l-interazzjoni mad-DNA (bħal ma huwa l-assaġġ dominanti li joqtol), għalbiex iħarsu lejn l-effetti miruta u possibbilment jagħmlu stima kwantitattiva ta' l-effetti li jintirtu. Huwa magħruf illi minhabba l-komplexità tagħhom, l-użu ta' studji kwantitattivi jeħtieġu ġustifikazzjoni qawwija.

5.5. It-tossiċità fuq skond fit-tul u l-karċinoġenità

Il-ghan tat-test

L-istudji fuq skond fit-tul kondotti u rrapportati, magħduda flimkien ma' l-informazzjoni l-oħra rilevanti u t-tagħrif dwar is-sustanza attiva, iridu jkunu biżżejjed għalbiex jippermettu l-identifikazzjoni ta' l-effetti, wara li jkun hemm espożizzjonijiet imtennija għas-sustanza attiva, u b'mod partikolari jridu jkunu biżżejjed sabiex:

- jidentifikaw l-effetti żvantaġġużi li jirriżultaw mill-espożizzjoni għas-sustanza attiva,
- jidentifikaw l-organi fil-mira, fejn rilevanti,
- jistabbilixxu r-relazzjoni tar-rispons għad-doża,
- jidentifikaw il-bidliet fis-sinjali u l-manifestazzjonijiet tossiċi osservati, u
- jistabbilixxu l-Elzo.

Bl-istess mod, l-istudji dwar il-karċinoġenetiċità mehuda flimkien ma' l-informazzjoni l-oħra rilevanti u t-tagħrif dwar is-sustanza attiva, iridu jkunu biżżejjed għalbiex jippermettu stima tal-perikli għall-bniedem, wara li jkun hemm espożizzjoni mtennija għas-sustanza attiva, u b'mod partikolari għandhom ikunu biżżejjed sabiex:

- jidentifikaw l-effetti karċinoġenetiċi li jirriżultaw mill-espożizzjoni għas-sustanza attiva,
- jistabbilixxu l-ispeċi u l-ispeċifiċità ta' l-organu tat-tumuri indotti,
- jistabbilixxu r-relazzjoni tar-rispons għad-doża, u
- għall-karċinoġenetiċi mhux ġenotossiċi, jidentifikaw id-doża massima li ma tohloq l-ebda effett żvantaġġuż (id-doża għatba).

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Iridu jiġu stabbiliti t-tossiċità u l-karċinoġenetiċità fuq skond fit-tul tas-sustanzi attivi kollha. Jekk f'ċirkostanzi eċċezzjonali, jiġi pretest illi dawn it-testijiet mhumiex meħtieġa, din il-pretensjoni trid tkun iġġustifikata b'mod sħiħ, jiġifieri l-informazzjoni tossikokinetika turi illi l-assorbiment tas-sustanza attiva ma ssehhx mill-musrana, mill-ġilda jew permezz tas-sistema pulmonari.

Il-kondizzjonijiet tat-test

Irid jiġi kondott studju dwar it-tossiċità bil-fomm u l-karċinoġenetiċità fuq skond fit-tul (sentejn) tas-sustanza attiva bl-użu tal-far bħala speċi tat-test; dawn l-istudji jistgħu jiġu kkombinati.

Irid jiġi kondott studju tal-karċinoġenetiċità tas-sustanza attiva bl-użu tal-far bħala l-ispeċi tat-test.

Fejn ikun issuġġerit mekkaniżmu mhux ġenotossiku għall-karċinoġenetiċità, irid jiġi pprovdut każ argumentat sewwa, appoġġjat mill-informazzjoni sperimentali rilevanti, inkluża dik meħtieġa għalbiex teluċida l-mekkanizmu possibbli involut.

Filwaqt li l-punti standard ta' referenza għar-risponsi tat-trattament ikunu l-informazzjoni akkumpankati minn kontroll, l-informazzjoni storika tal-kontroll tista' tkun ta' għajjnuna fl-interpretazzjoni ta' studji partikolari dwar il-karċinoġenetiċità. Meta tkun giet issottomessa, l-informazzjoni storika tal-kontroll għandha tkun mill-istess speċi u razza, miżmuma f'kondizzjonijiet simili u għandha tkun minn studji kontemporani. It-tagħrif dwar l-informazzjoni tal-kontroll ipprovduta trid tinkludi:

- l-identifikazzjoni ta' l-ispeċi u r-razza, l-isem tal-fornitur, u l-identifikazzjoni speċifika tal-kolonja, jekk il-fornitur ikollu aktar minn lokazzjoni ġeografika wahda,
- l-isem tal-laboratorju u d-dati ta' meta jkun twettaq l-istudju,
- id-deskrizzjoni tal-kondizzjonijiet ġenerali li tahtom l-annimali kienu miżmuma, inklużi t-tip jew il-marka kummerċjali tad-dieta u, fejn possibbli, l-ammont ikkonsmat,
- l-età approssimattiva, fi ġranet, ta' l-annimali tal-kontroll fil-bidu ta' l-istudju u fil-waqt tal-qatla jew tal-mewt,
- id-deskrizzjoni tal-mod tal-mewt tal-grupp tal-kontroll osservat matul l-istudju jew fi tmiemu, u l-osservazzjonijiet l-oħra pertinenti (p.e. il-mard, l-infezzjonijiet),
- l-isem tal-laboratorju u tax-xjenzati ta' l-eżami responsabbli mill-ġbir u l-interpretazzjoni ta' l-informazzjoni patoloġika mill-istudju, u
- dikjarazzjoni dwar in-natura tat-tumuri li jstgħu jkunu kkombinaw flimkien għalbiex jipproduċu kull informazzjoni dwar l-inciċenza.

Id-dozi ttestjati, inkluża l-ogħla doża ttestjata, iridu jiġu magħżula fuq il-bażi tar-riżultati ta' testijiet fuq skond qasir u, fejn disponibbli, fiż-żmien tal-pjanifikazzjoni ta' l-istudji interessati, fuq il-bażi ta' l-informazzjoni dwar il-metaboliżmu u dak tossikinetiku. L-ogħla livell tad-doża fl-istudju dwar karċinoġenetiċità għandu johroġ sinjali ta' tossiċità minima bħalma hu tnaqqis żgħir fiż-żieda tal-piż tal-ġisem (anqas minn 10 %), mingħajr ma jikkawża n-nekrosi tat-tessut jew is-saturazzjoni metabolika u mingħajr ma jitbiddel it-tul tal-hajjasostanzjalment normali minhabba effetti oħra li ma jkunux tumuri. Jekk l-istudju tat-tossiċità fuq

skond fit-tul jitwettaq separatament, l-ogħla livell tad-doża għandu juri sinjali definittivi tat-tossicità mingħajr ma jikkawża letalità eċċessiva. Dozi ogħla, li jikkawżaw tossicità eċċessiva ma jitqisux rilevanti għalbiex isiru l-evalwazzjonijiet.

Fil-ġbir ta' l-informazzjoni u l-kompilazzjoni tar-rapporti, l-inċidenza ta' tumuri benigni u malinji m'għandhiex tiġi kkombinata, għajr jekk ikun hemm xhieda ċara illi t-tumuri benigni jsiru malinji biż-żmien. Bl-istess mod, it-tumuri mhux simili u mhux assoċjati, sewwa jekk benigni u sewwa jekk malinji, li jiġru fl-istess organu, m'għandhomx jiġu kkombinati, għal skopijiet ta' rappurtagġ. Fl-interess sabiex tiġi evitata l-konfużjoni, għandha tiġi wżata t-terminoloġija bħal dik adottata mill-*American Society of Toxicologic Pathologists* (3), jew il-*Hannover Tumour Registry (RENI)* fin-nomenklatura u r-rappurtagġ tat-tumuri. Is-sistema użata trid tiġi identifikata.

Huwa meħtieġa illi l-materjal bijoloġiku magħżul għall-eżami istopatoloġiku jinkludi materjal magħżul għalbiex jipprovdí aktar tagħrif dwar il-grieħi identifikati matul l-eżami patoloġiku gross. Fejn rilevanti għall-elucidazzjoni tal-mekkaniżmu ta' l-azzjoni u meta disponibbli, iridu jiġu kondotti u rrapportati l-metodi speċjali tat-teknika istoloġika (bit-tbajja), il-metodi tat-teknika istokimiċi u l-eżamijiet mikroskopici bl-elettroni.

Il-linja gwida tat-test

L-istudji jridu jitwettqu skond id-Direttiva 87/302/KEE, il-Parti B, it-Test tat-tossicità kronika, it-Test tal-karcinoġenità jew it-test ikkombinat tat-tossicità/karcinoġenetiċità tossiċi.

5.6. It-tossicità riproduttiva

L-effetti riproduttivi żvantaġġużi huma ta' żewġ tipi prinċipali:

- il-ħsara fis-saħħa tal-fertilità maskili jew femminili, u
- l-impatti fuq l-iżvilupp normali tal-proġenju (it-tossicità ta' l-iżvilupp).

Iridu jiġu investigati u rrapportati l-effetti possibbli dwar l-aspetti kollha tal-fizjoloġija riproduttiva kemm fl-irġiel u kemm fin-nisa, kif ukoll l-effetti possibbli fuq l-iżvilupp ta' qabel u ta' wara t-twelid. Jekk f'ċirkostanzi eċċezzjonali, ikun pretest illi dawn it-testijiet ma jkunx ikunu meħtieġa, din il-pretensjoni għandha tiġi iġġustifikata fis-shiħ.

Fil-waqt illi l-punt standard ta' referenza għat-twegibiet tat-trattament ikun l-informazzjoni li takkumpanja l-kontroll, l-informazzjoni storika tal-kontroll tista' tkun ta' għajnunna fl-interpretazzjoni ta' l-istudji riproduttivi partikolari. Meta tiġi sottomessa, l-informazzjoni storika tal-kontroll għandha tkun mill-istess speċi u razza, miżmuma f'kondizzjonijiet simili u għandha tkun minn studji kontemporanji. It-tagħrif dwar l-informazzjoni storika tal-kontroll ipprovduta jrid jinkludi:

- identifikazzjoni ta' l-ispeċi u x-xorta, l-isem tal-fornitur, u l-identifikazzjoni speċifika tal-kolonja, jekk il-fornitur għandu iktar minn post ġeografiku wiehed,
- l-isem tal-laboratorju u d-dati meta gie mwettaq l-istudju,
- id-deskrizzjoni tal-kondizzjonijiet ġenerali li fuqhom l-annimali kienu miżmuma, inklużi t-tip jew il-marka kummerċjali tad-dieta u, fejn possibbli, l-ammont ikkonsmat,
- l-età approssimattiva, fi ġranet, ta' l-annimali tal-kontroll fil-bidu ta' l-istudju u fil-waqt tal-qatla jew tal-mewt,
- id-deskrizzjoni tal-mod tal-kontroll tal-mortalità tal-grupp osservat matul l-istudju jew fit-tmiem tiegħu, u l-osservazzjonijiet l-oħra pertinenti (p.e. il-mard, l-infezzjonijiet), u
- l-isem tal-laboratorju u tax-xjenzat eżaminatur responsabbli mill-ġbir u l-interpretazzjoni ta' l-informazzjoni tossikoloġika mill-istudju.

5.6.1. L-istudji fuq ħafna ġenerazzjonijiet

Il-ghan tat-test

L-istudji rrapportati, meħuda flimkien ma' l-informazzjoni l-oħra rilevanti u t-tagħrif dwar is-sustanza attiva, iridu jkun biżżejjed għalbiex jippermettu l-identifikazzjoni ta' l-effetti għar-riproduzzjoni, wara espożizzjoni mtennija għas-sustanza attiva, u b' mod partikolari jridu jkun biżżejjed għalbiex:

- jidentifikaw l-effetti diretti u indiretti fuq ir-riproduzzjoni li tirriżulta mill-espożizzjoni għas-sustanza attiva,
- jidentifikaw kull titjib ta' l-effetti ġenerali tossiċi (innotati matul it-testijiet tat-tossiċità kronika fuq skond qasir),
- jistabbilixxu r-relazzjoni tad-doża mar-rispons, sabiex jiġu identifikati l-bidliet fis-sinjali u l-manifestazzjonijiet tossiċi osservati, u
- jistabbilixxu l-Elżo.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Irid dejjem jiġi rrapportat studju tat-tossiċità fir-riproduzzjoni tal-firien fuq perjodu taż-żmien ta' mill-inqas żewġ generazzjonijiet.

Il-linja gwida tat-test

It-testijiet iridu jitwettqu skond id-Direttiva 87/302/KEE, il-Parti B, it-Test tat-tossiċità fir-riproduzzjoni fuq żewġ generazzjonijiet. B'żieda ma' dan, irid jiġi rrapportat il-piż ta' l-organi tar-riproduzzjoni.

L-istudji supplimentari

Fejn ikunu meħtieġa għal-interpretazzjoni aħjar ta' l-effetti fuq ir-riproduzzjoni u safejn dan it-tagħrif ma jkunx għadu sar disponibbli jista' jkun meħtieġ illi jitwettqu studji supplimentari sabiex jingħata t-tagħrif li ġej:

- studji separati dwar l-irġiel u n-nisa,
- disinji ta' tliet segmenti,
- assaġġ dominanti letali fil-fertilità maskili,
- it-tagħmiriet minn naħa għall-oħra ta' l-irġiel ittrattati ma' nisa mhux ittrattati u viċi-versa,
- l-effetti fuq l-ispermatoġenesi,
- l-effetti fuq l-ovoġenesi,
- il-motilità, il-mobbiltà u l-morfoloġija ta' l-isperma, u
- l-investigazzjoni ta' l-attività ormonali.

5.6.2. L-istudju ta' żvilupp tat-tossiċità

Il-għan tat-test

L-istudji rrapportati, meħhuda flimkien ma' l-informazzjoni l-oħra rilevanti u t-tagħrif dwar is-sustanza attiva, iridu jkunu biżżejjed għalbiex jippermettu l-identifikazzjoni ta' l-effetti fuq l-iżvilupp embrijoniku u fetali, wara espożizzjoni mtennija għas-sustanza attiva, li jridu jiġu stmati, u b'mod partikolari iridu jkunu biżżejjed għalbiex:

- jidentifikaw l-effetti diretti u indiretti fuq l-iżvilupp embrijoniku u fetali li jirriżulta mill-espożizzjoni għas-sustanza attiva,
- jidentifikaw kull toossiċità materna,
- jiġu stabbiliti r-relazzjoni bejn ir-risposti osservati u d-doża kemm fil-bhima omm u kemm fil-friegħ,
- jidentifikaw is-sinjali u l-manifestazzjonijiet tossiċi osservati, u
- jistabbilixxu l-Elżo.

Minbarra dan, it-testijiet iridu jagħtu tagħrif addizzjonali fuq kull titjib ta' l-effetti ġenerali tossiċi fl-annimali tqal.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

It-testijiet iridu dejjem jiġu mwettqa.

Il-kondizzjonijiet tat-testijiet

It-tossiċità ta' żvilupp trid tiġi stabbilita kemm għall-far u kemm għall-fenek permezz tar-rotta tal-fomm. Il-malformazzjonijiet u l-varjazzjonijiet għandhom jiġu rrapportati separatament. Irid jingħata fir-rapport glossarju tat-terminoloġija u tal-prinċipji dijanjostiċi għall-malformazzjonijiet u l-varjazzjonijiet.

Il-linja gwida tat-testijiet

It-testijiet iridu jitwettqu skond id-Direttiva 87/302/KEE, il-Parti B, it-Test tat-teratoġeneċità –l-annimali gerriema u mhux gerriema.

5.7. L-istudji dwar in-newtrotossicità rritardjata

Il-ghan tat-test

It-test għandu jipprovdi informazzjoni biżżejjed għalbiex jiġi evalwat jekk is-sustanza attiva tistax tipprovoka newtrotossicità rritardjata wara espożizzjoni akuta.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Dawn l-istudji jridu jitwettqu għas-sustanzi ta' strutturi li jixbhu lil daww kapaċi li jinduċu n-newtrotossicità rritardjata jew għandhom x'jaqsmu magħhom bħalma huma l-organofosfati.

Il-linji gwida tat-test

It-test irid jitwettaq skond il-Linja Gwida 418 ta' l-OECD.

5.8. L-istudji tossikoloġiċi l-oħra

5.8.1. L-istudji tat-tossicità tal-metaboliti riferiti fil-punt (vii) tad-dahla

Mhumiex ikunu meħtieġa bħala rutina l-istudji supplimentari, fejn dawn ikollhom x'jaqsmu mas-sustanzi l-oħra għajr is-sustanza attiva.

Id-deċizjonijiet dwar il-ħtieġa ta' l-istudji supplimentari jridu jsiru fuq il-bażi ta' każ b'każ.

5.8.2. L-istudji supplimentari dwar is-sustanza attiva

F' ċerti każi jista jkun meħtieġ illi jitwettqu studji supplimentari sabiex jiġu ċċarati aktar l-effetti osservati. Dawn l-istudji jistgħu jinkludu:

- studji dwar l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-ħmieġ ta' l-intestini u l-metaboliżmu,
- studji dwar il-potenzjal newtrotossiku,
- studji dwar il-potenzjal immunotossikoloġiku,
- studji dwar rotot oħra ta' l-amministrazzjoni.

Id-deċizjonijiet dwar il-ħtieġa ta' l-istudji supplimentari jridu jittiehdu fuq il-bażi ta' każ b'każ, filwaqt li jitqiesu r-riżultati ta' l-istudji disponibbli tossikoloġiċi u dwar il-metaboliżmu u r-rotot ta' l-espożizzjonijiet l-aktar importanti.

L-istudji meħtieġa jridu jkunu ddisinjati fuq bażi individwali, fid-dawl tal-parametri partikolari li jridu jiġu investigati u l-għanjiet li jridu jinkisbu.

5.9. L-informazzjoni medika

Fejn disponibbli, u mingħajr preġudizzju għad-dispożizzjonijiet ta' l-Artikolu 5 tad-Direttiva tal-Kunsill 80/1107/KEE tas-27 ta' Novembru 1980 dwar il-protezzjoni ta' haddiema mir-riskji li għandhom x'jaqsmu ma' l-aġenti kimiċi, fiżiċi u bijoloġiċi fil-hidma (*), iridu jiġu sottomessi informazzjoni Prattika u t-tagħrif rilevanti għar-rikonoxximent tas-sintomi ta' l-avvelenament, u dwar l-effettività ta' l-ewwel għajruna u l-miżuri terapewtiċi. Għandhom jiġu pprovvduti referenzi aktar speċifiċi għall-investigazzjoni għall-farmakoloġija antidotali jew il-farmakoloġija ta' salvagward bl-użu ta' l-animalli. Fejn rilevanti, għandha tiġi investigata u rrapportata l-effettività ta' l-antagonisti potenzjali għall-avvelenament.

L-informazzjoni u t-tagħrif rilevanti għall-effetti fuq l-espożizzjoni mill-bniedem, fejn ikunu disponibbli u tal-kwalità ikunu meħtieġa, huma ta' valur partikolari, sabiex tiġi kkonfermata l-validità ta' l-estrapolazzjonijiet magħmula u tal-konkluzjonijiet milhuqa rigward l-organi fil-mira, ir-relazzjonijiet doża-rispons, u r-riversibbiltà ta' l-effetti tossiċi. Din l-informazzjoni tista' tiġi ġġenerata wara espożizzjoni aċċidentali jew tax-xogħol.

5.9.1. Is-sorveljanza medika fuq il-personal ta' l-impjant tal-fabbrikazzjoni

Iridu jiġu sottomessi r-rapporti dwar il-programmi tas-sorveljanza dwar is-saħha fuq ix-xogħol, appoġġjati b'taġħrif iddettaljat dwar id-disinn tal-programm, rigward l-espożizzjoni għas-sustanza attiva u l-espożizzjoni għal kimiċi oħra. Dawn ir-rapporti għandhom, fejn possibbli, jinkludu informazzjoni rilevanti għall-mekkanizmu ta' l-azzjoni tas-sustanza attiva. Dawn ir-rapporti għandhom, fejn disponibbli, jinkludu l-informazzjoni mingħand persuni esposti fl-impjanti tal-fabbrikazzjoni jew wara applikazzjoni tas-sustanza attiva (p. e.: fi provi għall-effikaċità).

Irid jiġi pprovvdut it-tagħrif dwar is-sensitizzazzjoni inkluż ir-rispons allergiku tal-haddiema u ta' oħrajn esposti għas-sustanza attiva, u li jinkludi fejn rilevanti d-dettalji ta' kull każ ta' ipersensittività. It-tagħrif ipprovvdut għandu jinkludi d-dettalji tal-frekwenza, tal-livell u tat-tul taż-żmien għall-espożizzjoni, tas-sintomi osservati u taġħrif iehor kliniku rilevanti.

5.9.2. *L-osservazzjoni diretta, p.e.: kazijiet kliniċi u incidenti ta' avvelenament*

Iridu jiġu sottomessi r-rapporti disponibbli mil-letteratura bil-miftuh, li għandhom x'jaqsmu mal-kazijiet kliniċi u l-incidenti ta' avvelenament, meta dawn ikunu ġejjin minn ġurnali referenzjati mill-esperti jew minn rapporti uffiċjali, flimkien mar-rapporti ta' kull studju ta' segwiment. Dawn ir-rapporti għandu jkollhom deskrizzjonijiet dwar in-natura, il-livell u t-tul taż-żmien ta' l-espożizzjoni, kif ukoll is-sintomi kliniċi osservati, l-ewwel għajnuna u l-miżuri terapewtiċi wżati u l-qisien u l-osservazzjonijiet magħmula. It-tagħrif sommarju u astrat mhux ta' valur.

Fejn appoġġjata bil-livell ikunu meħtieġa tad-dettal, din id-dokumentazzjoni tista' tkun ta' valur partikolari għalbiex tikkonferma l-validità ta' l-estrapolazzjonijiet mill-informazzjoni dwar l-annimali għall-bniedem u biex jiġu identifikati l-effetti żvantaġġużi mhux mistennija speċifikament għall-bniedem.

5.9.3. *L-osservazzjonijiet dwar l-espożizzjoni fuq il-popolazzjoni ġenerali u l-istudji epidemjoloġiċi jekk approprijati*

Fejn disponibbli, u appoġġjati b'informazzjoni dwar il-livelli u t-tul taż-żmien ta' l-espożizzjoni, u kondotti magħmula skond standards irrikonoxxuti ⁽⁵⁾, l-istudji epidemjoloġiċi huma ta' valur partikolari u jridu jiġu sottomessi.

5.9.4. *Id-dijanjozi ta' l-avvelenament (l-istabiliment tas-sustanza attiva, il-metaboliti), is-sinjali speċifiċi ta' l-avvelenament, it-testijiet kliniċi*

Trid tiġi pprovvduta deskrizzjoni ddettaljata dwar is-sinjali kliniċi u s-sintomi ta' l-avvelenament, li tinkludi s-sinjali u s-sintomi bikrija u d-dettalji shaħ dwar it-testijiet kliniċi utli għall-finijiet tad-dijanjozi, fejn disponibbli, u li tinkludi d-dettalji shaħ tal-korsi taż-żmien involuti rilevanti għall-iġestjoni, l-espożizzjoni bil-ġilda jew bit-tehid tan-nifs ta' ammonti varji tas-sustanza attiva.

5.9.5. *It-trattament propost: il-miżuri ta' l-ewwel għajnuna, it-trattament mediku*

Iridu jiġu pprovvduti l-miżuri ta' l-ewwel għajnuna li jridu jintużaw fil-każ ta' avvelenament (attwali u ssuspettat) u fil-każ ta' kontaminazzjoni ta' l-għajnejn.

Iridu jiġu deskritti fis-shiħ il-miżuri terapewtiċi li jintużaw fil-każ ta' avvelenament jew kontaminazzjoni ta' l-għajnejn, li jinkludu fejn disponibbli l-użu ta' l-antidoti. Irid jiġi pprovvdut it-tagħrif ibbażat fuq l-esperjenza Prattika, fejn din teżisti u tkun disponibbli, f'kazijiet oħra fuq bażijiet teoretici, rigward l-effettività ta' miżuri alternattivi ta' trattament, fejn rilevanti. Iridu jiġu deskritti l-kontro-indikazzjonijiet assoċjati ma' reġimi partikolari, b'mod partikolari dawk li għandhom x'jaqsmu ma' 'problemi mediċi ġenerali' u l-kondizzjonijiet.

5.9.6. *L-effetti mistennija ta' l-avvelenament*

Fejn magħrufa, iridu jiġu deskritti l-effetti mistennija u t-tul taż-żmien ta' dawn l-effetti wara l-avvelenament u għandhom jinkludu l-impatt ta':

- it-tip, il-livell u t-tul taż-żmien ta' l-espożizzjoni, jew l-iġestjoni, u
- il-perjodi li jvarjaw taż-żmien bejn l-espożizzjoni, jew l-iġestjoni, u l-bidu tat-trattament.

5.10. **Is-sommarju tat-tossiċità mammifera u l-ewvalwazzjoni ġenerali**

Irid jiġi sottomess sommarju ta' l-informazzjoni kollha u tat-tagħrif ippovvduti skond il-paragrafi 5.1 sa 5.10, u jinkludu stima ddettaljata u kritika ta' din l-informazzjoni fil-kuntest tal-kriterji ta' l-ewvalwazzjoni u tat-tehid tad-deċiżjonijiet rilevanti u l-linji gwida, b'referenza partikolari għar-riskji għall-bniedem u l-annimali, li jistgħu jsehħu jew fil-fatt sehħew, u l-kobor, il-kwalità u l-affidabbiltà tal-baži ta' l-informazzjoni.

Fejn rilevanti, iridu jiġu rraġunati, fid-dawl tar-riżultati rigward il-profil analitiku tal-lottijiet tas-sustanza attiva (il-paragrafu 1.11) u kull studju kondott li jservi ta' pont (il-paragrafi 5 (iv)), ir-rilevanza ta' l-informazzjoni kif issottomessa għall-istima tal-profil tossikoloġiku tas-sustanza attiva ffabbrikata.

Fuq il-baži ta' l-istima tal-baži ta' l-informazzjoni, u l-kriterji u l-linji gwida rilevanti għalbiex jittieħdu d-deċiżjonijiet, iridu jiġu sottomessi ġustifikazzjonijiet għall-Elżoijiet proposti dwar kull studju rilevanti.

Fuq il-baži ta' din l-informazzjoni jridu jiġu sottomessi proposti xjentifiċi rraġunati sabiex jiġu stabbiliti t-AOI AEOL/-ijiet għas-sustanza attiva.

⁽¹⁾ ĠU L 133, tat-30.5.1988, p. 1.

⁽²⁾ ĠU L 383A, tad-29.12.1992, p. 1.

⁽³⁾ Sistema Standardizzata tan-Nomenklatura u l-Kriterji Dijanostiċi — Linji Gwida għall-Patoloġiji tossikoloġika

⁽⁴⁾ ĠU L 327, tat-3.12.1980, p. 8.

⁽⁵⁾ Linji Gwida għal Prattici Epidemjoloġiċi Tajba għar-Ricerka dwar ix-Xogħol u l-Ambjent, żviluppata mill-Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, bhala parti miċ-Centru tar-Riżorsi u t-Tagħrif Epidemjoloġiċi (ERIC), Progett Pilota, 1991"

L-ANNEX II

“7. L-ISTUDJI TOSSIKOLOĠIĊI

Għal evalwazzjoni tajba tat-tossicità tat-thejjijiet għandu jkun disponibbli t-tagħrif biżżejjed dwar it-tossicità, l-irritazzjoni u s-sensitizzazzjoni akuti tas-sustanza attiva. Jekk possibbli, għandu jiġi sottomess tagħrif adizzjonali dwar il-mod ta' l-azzjoni tossika, il-profil tossikologiku u l-aspetti l-oħra tossikologici magħrufa tas-sustanza attiva.

Fil-kuntest ta' l-influenza illi l-impurtajiet u komponenti oħra jista' jkollhom fuq l-imġiba tossikologika, huwa essenzjali illi għal kull studju sottomess tinghata deskrizzjoni ddettaljata (l-ispeċifikazzjoni) tal-materjal użat. It-testijiet iridu jiġu kondotti bl-użu tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti li jrid jiġi awtorizzat.

7.1. **It-tossicità akuta**

L-istudji, l-informazzjoni u t-tagħrif li jridu jiġu sottomessi u evalwati, iridu jkunu biżżejjed għalbiex jippermettu l-identifikazzjoni ta' l-effetti wara espożizzjoni waħdiena għall-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti, sabiex jiġu stmati, u b'mod partikolari għalbiex jistabbilixxu, jew jindikaw:

- it-tossicità tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti,
- tossicità tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti relattiva għas-sustanza attiva,
- il-korsa taż-żmien u l-karatteristiċi ta' l-effett bid-dettalji shaħ ta' l-imġiba tas-sejbiet grossi patoloġici possibbli fl-istadju ta' l-awtopsja,
- fejn possibbli l-mod ta' l-azzjoni tossika, u
- il-periklu relattiv assoċjat mar-rotot diversi ta' l-espożizzjoni.

Filwaqt li l-emfażi jrid ikun dwar l-istimi tal-firxiet tossiċi involuti, it-tagħrif iġġenerat għandu jippermetti wkoll illi l-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti jiġi kklassifikat skond id-Direttiva tal-Kunsill 78/631/KEE. It-tagħrif iġġenerat permezz tat-testijiet tat-tossicità akuta huwa ta' valur partikolari għalbiex jiġu stmati l-perikli li x'aktarx jinqalghu f'sitwazzjonijiet ta' incidenti.

7.1.1. *Bil-fomm*

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Għandu dejjem jitwettaq test akut bil-fomm għajr jekk l-applikant jista' jiġġustifika għas-sodisfazzjoni ta' l-awtorità kompetenti illi jista' jiġi applikat l-Artikolu 3.2 tad-Direttiva tal-Kunsill 78/631/KEE.

Il-linji gwida tat-test

It-test irid jitwettaq skond il-Metodi B1 jew B1 bis tad-Direttiva 92/69/KEE.

7.1.2. *Il-perkutanju*

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Għandu dejjem jitwettaq test akut perkutanju għajr jekk l-applikant jista' jiġġustifika għas-sodisfazzjoni ta' l-awtorità kompetenti illi jista' jiġi applikat l-Artikolu 3.2 tad-Direttiva tal-Kunsill 78/631/KEE.

Il-linja gwida tat-test

It-test irid jitwettaq skond il-Metodu B3 tad-Direttiva 92/69/KEE.

7.1.3. *Bil-ġbid' il ġewwa tan-nifs*

Il-għan tat-test

It-test irid jipprovi t-tossicità bil-ġbid' il ġewwa tan-nifs għall-ġrieden tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti jew tad-duhhan li dan jiġġenera.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

It-test irid jitwettaq fejn il-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti:

- ikun gass jew gass likwidu,
- ikun formolant jew fimigant li jiġġeneraw id-duhhan,
- ikun użat ma' tagħmir li jagħmel iċ-ċpar,
- ikun thejjija li tirrilaxxa l-fwar,

- ikun bexx bl-isprej,
- ikun trab li jkun fih proporzjoni sinifikanti ta' partikoli tad-dijametru $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ fuq il-baži tal-piż),
- irid jiġi applikat minn ajruplan f'każijiet fejn l-espożizzjoni tal-gbid' il ġewwa tan-nifs tkun rilevanti,
- ikun fih sustanza attiva li jkollha pressa tal-fwar $> 1 \times 10^{-2}$ Pa u trid tiġi użata fi spazji magħluqa bhall-imhażen jew is-serer,
- trid liġi applikata b'manjera li tiġġenera proporzjon sinifikanti ta' partikoli jew taqtiriet zgħar tad-dijametru $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ fuq il-baži tal-piż).

Il-linja gwida tat-test

It-test irid jitwettaq skond il-Metodu B2 tad-Direttiva 92/69/KEE.

7.1.4. *L-irritazzjoni tal-ġilda*

Il-ghan tat-test

It-test irid jipprovi l-potenzjal ta' l-irritazzjoni tal-ġilda tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti inkluż il-potenzjal tar-riversibbiltà ta' l-effetti osservati.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikun meħtieġ

L-irritanza tal-ġilda tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti trid tiġi stabbiltà għajr fejn x'aktarx, kif indikat fil-linji gwida tat-test, jistgħu jiġu prodotti l-effetti severi tal-ġilda jew li l-effetti jistgħu jiġu esklużi.

Il-linji gwida tat-test

It-test irid jitwettaq skond il-Metodu B4 tad-Direttiva 92/69/KEE.

7.1.5. *L-irritazzjoni ta' l-għajnejn*

Il-ghan tat-test

It-test irid jipprovi l-potenzjal ta' l-irritazzjoni ta' l-għajnejn tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti, inkluż l-potenzjal tar-riversibbiltà ta' l-effetti osservati.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Iridu jiġu kondotti t-testijiet ta' l-irritazzjoni ta' l-għajnejn għajr fejn x'aktarx, kif indikat fil-linji gwida, jistgħu jiġu kkaġunati effetti severi fuq l-għajnejn.

Il-linja gwida tat-test

L-irritazzjoni ta' l-għajnejn trid tiġi stabbiltà skond il-Metodu B5 tad-Direttiva 92/69/KEE.

7.1.6. *Is-sensitizzazzjoni tal-ġilda*

Il-ghan tat-test

It-test irid jipprovi tagħrif biżżejjed għalbiex jiġi stmat il-potenzjal tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti sabiex jipprovoka reazzjonijiet ta' sensitizzazzjoni tal-ġilda.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Iridu dejjem jitwettqu t-testijiet għajr fejn is-sustanza/i attiva/i jew il-ko-formulanti jkunu magħrufa li jkollhom proprjetajiet tas-sensitizzazzjoni.

Il-linja gwida tat-test

It-testijiet iridu jitwettqu skond il-Metodu B6 tad-Direttiva 92/69/KEE.

7.1.7. **L-istudji supplimentari għall-kombinazzjonijiet tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti**

Il-ghan tat-test

F'ċerti każi jista' jkun meħtieġ illi l-istudji jjitwettqu kif riferit fil-punti 7.1.1 sa 7.1.6 għal kombinazzjoni tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti fejn it-tikketta tal-prodott tinkludi l-htigiet għall-użu tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti flimkien ma prodotti oħra għall-protezzjoni tal-pjanti u/jew ma' l-awżiljari bhala tahlita fit-tank. Id-deċiżjonijiet dwar il-htieġa ta' l-istudji supplimentari iridu jsiru fuq il-baži ta' każ b'każ, filwaqt li jitqiesu r-riżultati ta' l-istudji dwar it-tossicità akuta tal-prodotti individwali għall-protezzjoni tal-pjanti, il-possibbiltà ta' l-espożizzjoni għall-kombinazzjoni tal-prodotti interessati u t-tagħrif disponibbli jew l-esperjenza Prattika mal-prodotti interessati jew prodotti simili.

7.2. L-informazzjoni dwar l-espożizzjoni

7.2.1. L-espożizzjoni ta' l-operatur

Ir-riskji għal dawk li jużaw il-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti jiddependu fuq il-proprietajiet fiżiċi, kimiċi u tossikoloġiċi tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti kif ukoll fuq it-tip tal-prodott (mhux dilwit/dilwit), u fuq ir-rotta, il-kobor u t-tul taż-żmien ta' l-espożizzjoni. Iridu jiġu ġġenerati u rrapportati t-tagħrif u l-informazzjoni biżżejjed għalbiex jippermettu stima tal-kobor ta' l-espożizzjoni tas-sustanza/i attiva/i u/jew il-komposti tossikoloġikament rilevanti fil-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti li x'aktarx jiġru skond il-kondizzjonijiet proposti għall-użu. Trid ukoll tipprovdi bażi għall-għażla tal-miżuri protettivi approprijati li jinkludu t-tagħmir personali ta' protezzjoni li jrid jintuża mill-operaturi u li jrid jiġi speċifikat fuq it-tikketta.

7.2.1.1. L-istima ta' l-espożizzjoni ta' l-operatur

Il-għan ta' l-istima

Għandha ssir stima, bl-użu fejn disponibbli ta' mudell xieraq tal-kalkolu, sabiex tippermetti l-evalwazzjoni ta' l-espożizzjoni ta' l-operatur li x'aktarx tinholoq skond il-kondizzjonijiet proposti għall-użu.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Trid dejjem tiġi kkompletata l-istima ta' l-espożizzjoni ta' l-operatur.

Il-kondizzjonijiet ta' l-istima

Għandha ssir stima għal kull tip ta' metodu ta' l-applikazzjoni u tal-makkinarju ta' l-applikazzjoni proposti għall-użu tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti filwaqt li jitqiesu l-htigiet li jirriżultaw mill-implimentazzjoni tad-dispożizzjoniet dwar il-klassifika u t-tikkettjar tad-Direttiva 78/631/KEE dwar it-tqandil tal-prodott mhux dilwit u ta' dak dilwit kif ukoll tat-tipi u d-daqsijiet differenti tal-kontenituri li jridu jintużaw, it-tahlit, il-hidmiet tat-tagħbija, l-applikazzjoni tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti, il-konsiderazzjonijiet klimatiċi u t-tindif u l-manutenzjoni tar-rutina tat-tagħmir ta' l-applikazzjoni.

Għall-ewwel għandha ssir stima bil-premessa illi l-operatur ma jkunx qiegħed juża l-apparat tal-protezzjoni personali.

Fejn approprijat, għandha ssir it-tieni stima fuq il-premessa illi l-operatur ikun qiegħed juża t-tagħmir protettiv effettiv u miksub fil-pront fejn ikun possibbli għalbiex jintuża mill-operatur. Fejn il-miżuri tal-protezzjoni jkunu speċifikati fuq it-tikketta, l-istima trid tqis dawn.

7.2.1.2. Il-kejl ta' l-espożizzjoni ta' l-operatur

Il-għan tat-test

It-test għandu jipprovdi l-informazzjoni biżżejjed għalbiex tippermetti l-evalwazzjoni ta' l-espożizzjoni ta' l-operatur li x'aktarx tinholoq skond il-kondizzjonijiet proposti ta' l-użu.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Trid tiġi rrapportata l-informazzjoni ta' l-espożizzjoni attwali għar-rotta/rotot rilevanti ta' l-espożizzjoni fejn l-istima tar-riskju tindika illi jinqabeż valur ibbażat fuq is-saħħa. Dan irid, per eżempju, ikun il-każ meta r-riżultati ta' l-istima ta' l-espożizzjoni ta' l-operatur ipprovvduta fil-punt 7.2.1.1 jindikaw illi:

- il-Livell/i Aċettabbli ta' l-Espożizzjoni ta' l-Operatur (LAEO) stabbilit/i fil-kuntest ta' l-inkluzjoni tas-sustanza/i attiva/i fl-Anness I, u/jew
- il-Valuri tal-Limiti stabbiliti għas-sustanza attiva u/jew il-kompost/i tossikoloġiċi rilevanti tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti skond id-Direttiva tal-Kunsill 80/1107/KEE u Direttiva tal-Kunsill 90/394/KEE tat-28 ta' Ġunju 1990 dwar il-protezzjoni tal-haddiema mir-riskji li għandhom x'jaqsmu ma' l-espożizzjoni għall-karċinoġeni fuq ix-xogħol (¹),

jistgħu jiġu maqbuża.

Trid ukoll tiġi rrapportata l-informazzjoni dwar l-espożizzjoni attwali meta ma jkunux disponibbli l-mudell approprijat tal-kalkolu jew l-informazzjoni approprijata għalbiex tintgħamel l-istima pprovvduta fil-punt 7.2.1.1.

Fil-każijiet fejn l-espożizzjoni mill-ġilda tkun l-aktar rotta importanti ta' l-espożizzjoni, test ta' l-assorbiment mill-ġilda jew ir-riżultati ta' studju sub-akut tal-ġilda, jekk ma jkunux diġà disponibbli, jistgħu jkunu test utli alternattiv għalbiex jipprovdi l-informazzjoni sabiex tiġi rfinuta l-istima pprovvduta fil-punt 7.2.1.1.

Il-kondizzjonijiet tat-test

It-test irid isir skond kondizzjonijiet realistici ta' l-espożizzjoni filwaqt li jitqiesu l-kondizzjonijiet proposti għall-użu.

7.2.2. *L-espożizzjoni ta' min ikun qiegħed ihares*

Dawk li jkunu qegħdin iharu jistgħu jkunu esposti matul l-applikazzjoni tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti. Iridu jiġu rrapportati l-informazzjoni u t-tagħrif biżżejjed sabiex jipprovdu bażi għall-għażla tal-kondizzjonijiet approprijati għall-użu, inkluża l-eskluzjoni ta' dawk li jkunu qegħdin iharu miż-żoni tat-trattament u d-distanzi tas-separazzjoni.

Il-għan ta' l-istima

Għandha ssir stima, bl-użu fejn disponibbli ta' mudell xieraq tal-kalkolu għalbiex tippermetti evalwazzjoni ta' l-espożizzjoni ta' min ikun qiegħed ihares li x'aktarx tinholoq skond il-kondizzjonijiet proposti għall-użu.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Dejjem trid tiġi kompletata stima ta' l-espożizzjoni ta' min ikun qiegħed ihares.

Il-kondizzjonijiet ta' l-istima

Trid issir stima ta' l-espożizzjoni ta' min ikun qiegħed ihares għal kull tip ta' metodu ta' l-applikazzjoni. L-istima għandha ssir fuq il-premessa illi dawk illi jkunu qegħdin iharu ma jużaw l-ebda apparat protettiv personali.

Il-kejl ta' l-espożizzjoni ta' min ikun qiegħed ihares jista' jkun meħtieġ meta l-istimi jindikaw illi jkun hemm raġuni ta' thassib.

7.2.3. *L-espożizzjoni tal-haddiema*

Il-haddiema jistgħu jiġu esposti wara l-applikazzjoni tal-prodotti għall-protezzjoni tal-pjanti, meta dak li jkun jidhol f'għelieqi jew f'postijiet ittrattati jew meta jqandel il-pjanti ttrattati jew il-prodotti mill-pjanti li fuqhom jibqgħu l-fdalijiet. Iridu jiġu rrapportati l-informazzjoni u t-tagħrif biżżejjed għalbiex jipprovdu bażi għall-għażla tal-miżuri approprijati tal-protezzjoni, inklużi l-perjodi taż-żmien ta' l-istennija u tad-dhul mill-ġdid.

7.2.3.1. *L-istima ta' l-espożizzjoni tal-haddiema*

Il-għan ta' l-istima

Għandha ssir stima bl-użu fejn disponibbli ta' mudell xieraq tal-kalkolu, għalbiex tippermetti evalwazzjoni ta' l-espożizzjoni tal-haddiema li x'aktarx tinholoq skond il-kondizzjonijiet proposti ta' l-użu.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

L-istima ta' l-espożizzjoni ta' l-operatur għandha dejjem tiġi kkompletata.

Il-kondizzjonijiet ta' l-istima

Trid issir stima ta' l-espożizzjoni tal-haddiema għal kull wiċċ tar-raba u kull xogħol li jridu jitwettqu.

Għall-ewwel għandha ssir stima bl-użu ta' l-informazzjoni disponibbli dwar l-espożizzjoni mistennija fuq il-premessa illi l-haddiem ma jkun qiegħed juża l-ebda tagħmir personali tal-protezzjoni.

Fejn approprijat, għandha ssir it-tieni stima fuq il-premessa illi l-haddiem ikun qiegħed juża b'mod effettiv u li jkun miksub malajr it-tagħmir tal-protezzjoni li jkun possibbli sabiex jintuża.

Fejn approprijat, għandha ssir stima oħra bl-użu ta' l-informazzjoni ġġenerata permezz ta' l-ammont tal-fdalijiet li jistgħu jiġu maqlugħa skond il-kondizzjonijiet proposti għall-użu.

7.2.3.2. *Il-kejl ta' l-espożizzjoni tal-haddiema*

Il-għan tat-test

It-test għandu jipprovdi l-informazzjoni biżżejjed għalbiex jippermetti evalwazzjoni ta' l-espożizzjoni tal-haddiema li x'aktarx tirriżulta skond il-kondizzjonijiet proposti ta' l-użu.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu meħtieġa

Trid tiġi rrapportata l-informazzjoni attwali ta' l-espożizzjoni għar-rotta/rotot rilevanti ta' l-espożizzjoni fejn ir-riskju ta' l-istima jindika illi jinqabeż il-limitu bbażat fuq is-saħħa. Dan irid, per eżempju, ikun il-każ fejn ir-riżultati ta' l-istima ta' l-espożizzjoni tal-haddiema pprovvdut fil-punt 7.2.3.1 jindikaw illi:

- il-LAEO/ijiet stabbilit/i fil-kuntest ta' l-inkluzjoni tas-sustanza/i attiva/i fl-Anness I, u/jew
- il-Valuri tal-Limiti stabbiliti għas-sustanza attiva u/jew il-kompost/i tossikoloġikment rilevanti tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti skond Direttivi tal-Kunsill 80/1107/KEE u 90/394/KEE, jistgħu jinqabzu.

Trid tiġi rrapportata wkoll l-informazzjoni ta' l-espożizzjoni attwali meta ma jkunu disponibbli la l-mudell approprijat tal-kalkolu u lanqas l-informazzjoni approprijata sabiex issir l-istima pprovduta fil-punt 7.2.3.1.

Fejn l-espożizzjoni mill-ġilda tkun l-aktar rotta importanti ta' l-espożizzjoni, test ta' l-assorbiment mill-ġilda, jekk ma jkunx diġà disponibbli, jista' jkun test alternattiv utli għalbiex jipprovidi l-informazzjoni sabiex tiġi rfinuta l-istima pprovduta fil-punt 7.1.3.1.

Il-kondizzjonijiet tat-test

It-test irid isir f'kondizzjonijiet realistiki ta' l-espożizzjoni filwaqt li jitqiesu l-kondizzjonijiet proposti għall-użu.

7.3. **L-assorbiment mill-ġilda**

Il-ghan tat-test

It-test għandu jipprovidi kejl ta' l-assorbiment tas-sustanza attiva u tal-komposti tossikoloġiċi rilevanti permezz tal-ġilda.

Iċ-ċirkostanzi li fihom ikunu mehtieġa

L-istudju jrid jiġi kondott meta l-espożizzjoni mill-ġilda tkun rotta sinifikanti ta' l-espożizzjoni u meta l-istima tar-riskju tindika illi jinqabeż il-valur tal-limitu bbażat fuq is-sahha. Dan irid, per eżempju, ikun il-każ meta r-riżultati ta' l-istima tal-kejl ta' l-espożizzjoni ta' l-operatur ipprovduta fil-punti 7.2.1.1 jew 7.2.1.2 jindikaw illi:

- il-LAEO/ijiet stabbilit/i fil-kuntest ta' l-inkluzjoni tas-sustanza/i attiva/i fl-Anness I, u/jew
- il-valuri tal-limiti stabbiliti għas-sustanza attiva u/jew il-kompost/i tossikoloġikament rilevanti tal-prodott għall-protezzjoni tal-pjanti skond id-Direttivi tal-Kunsill 80/1107/KEE u 90/394/KEE jistgħu jiġu maqbuza.

Il-kondizzjonijiet tat-test

Fil-prinċipju għandha tiġi rrapportata l-informazzjoni ta' l-istudju dwar l-assorbiment *in vivo* tal-ġilda tal-far. Jekk, meta r-riżultati ta' l-istima bl-użu ta' l-informazzjoni dwar l-assorbiment *in vivo* tal-ġilda jiġu inkorporati fl-istima tar-riskju, tibqa' indikazzjoni ta' espożizzjoni eċċessiva, jista' jkun mehtieġ illi jsir studju komparattiv dwar l-assorbiment *in vivo* bil-ġilda tal-far u tal-bniedem.

Il-linja gwida tat-test

Iridu jiġu wżati l-elementi approprijati tal-linja gwida 417 ta' l-OECD. Għad-disinn ta' l-istudji jista' jkun mehtieġ illi jitqiesu r-riżultati ta' l-istudji dwar l-assorbiment mill-ġilda mas-sustanza/i attiva/i.

7.4. **L-informazzjoni tossikoloġika disponibbli li għandha x'taqsam mas-sustanzi mhux attivi**

Fejn disponibbli, trid tiġi sottomessa kopja tan-notifika u l-folja ta' l-informazzjoni dwar is-sigurtà sottomessi fil-kuntest tad-Direttiva 67/548/KEE u d-Direttiva tal-Kummissjoni 91/155/KEE tal-5 ta' Marzu 1991 li jiddefinixxu u jipprovidu l-arranġamenti ddettaljati għas-sistema tat-tagħrif speċifiku dwar it-tnejjiet perikolużi fl-implimentazzjoni ta' l-Artikolu 10 tad-Direttiva tal-Kunsill 88/379/KEE ⁽²⁾ għal kull formulant. Għandu jiġi sottomess kull tagħrif iehor disponibbli.

(1) ĠU L 196, tas-26.7.1990, p. 1.

(2) ĠU L 76, tat-22.3. 1991, p. 35."