

31994L0079

L 354/16

DZIENNIK URZĘDOWY WSPÓLNOT EUROPEJSKICH

31.12.1994

DYREKTYWA KOMISJI 94/79/WE**z dnia 21 grudnia 1994 r.****zmieniająca dyrektywę Rady 91/414/EWG dotyczącą wprowadzania do obrotu środków ochrony roślin**

KOMISJA WSPÓLNOT EUROPEJSKICH,

uwzględniając Traktat ustanawiający Wspólnotę Europejską,

uwzględniając dyrektywę Rady 91/414/EWG z dnia 15 lipca 1991 r. dotyczącą wprowadzania do obrotu środków ochrony roślin ⁽¹⁾, ostatnio zmienioną dyrektywą 94/43/EWG ⁽²⁾, w szczególności jej art. 18 ust. 2,

a także mając na uwadze, co następuje:

załączniki II i III do dyrektywy 91/414/EWG określają wymogi dotyczące dokumentacji, która ma być przedłożona przez wnioskodawcę odpowiednio w celu włączenia substancji czynnej do załącznika I i w celu wydania zezwolenia na dopuszczenie środka ochrony roślin do obrotu;

konieczne jest wskazanie wnioskodawcom w załącznikach II i III, możliwie jak najdokładniej, wszelkich danych szczegółowych dotyczących wymaganych informacji, takich jak okoliczności, warunki i protokoły techniczne, na podstawie których niektóre dane muszą być uzyskane; przepisy te powinny być wprowadzone możliwie jak najszybciej, aby umożliwić wnioskodawcom korzystanie z nich przy opracowywaniu dokumentacji;

obecnie istnieje możliwość dokładniejszego sprecyzowania wymagań w zakresie danych dotyczących badań toksykologicznych i badań metabolizmu substancji czynnej przewidzianych w załączniku II część A sekcja 5;

obecnie istnieje również możliwość dokładniejszego sprecyzowania wymagań w zakresie danych dotyczących badań toksykologicznych środka ochrony roślin przewidzianych w załączniku II część A sekcja 7;

środki przewidziane w niniejszej dyrektywie są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Zdrowia Roślin,

PRZYJMUJE NINIEJSZĄ DYREKTYWĘ:

Artykuł 1

W dyrektywie 91/414/EWG wprowadza się następujące zmiany:

- 1) załącznik II część A sekcja zatytułowana „5. Badania toksykologiczne i badania metabolizmu substancji czynnej” zastępuje się załącznikiem I do niniejszej dyrektywy;
- 2) załącznik III część A sekcja zatytułowana „7. Badania toksykologiczne” zastępuje się załącznikiem II do niniejszej dyrektywy;

3) w załącznikach II i III ppkt 1.2 wprowadzenia otrzymuje brzmienie: „1.2. w stosownych okolicznościach należy używać stosując wytyczne dotyczące badań, zgodnie z ich ostatnią przyjętą wersją, określone lub które są opisane w niniejszym Załączniku; w przypadku badań rozpoczętych przed wejściem w życie zmian niniejszego Załącznika, informacje należy uzyskać stosując odpowiednie wytyczne dotyczące badań uznane na forum międzynarodowym lub krajowym lub, w razie ich braku, wytyczne dotyczące badań zatwierdzone przez właściwy organ;”;

4) w załącznikach II i III ppkt 1.3 wprowadzenia na końcu dodaje się wyrazy w brzmieniu: „w szczególności w przypadku dokonania odniesienia w niniejszym Załączniku do metody EWG, która polega na przeniesieniu metody opracowanej przez instytucję międzynarodową (np. OECD), Państwa Członkowskie mogą przyjąć, że wymagane informacje uzyskano zgodnie z ostatnią wersją tej metody, jeżeli rozpoczęcie badań metodą EWG nie zostało jeszcze zaktualizowane;”.

Artykuł 2

Państwa Członkowskie wprowadzą w życie przepisy ustawowe, wykonawcze i administracyjne niezbędne do wykonania niniejszej dyrektywy do dnia 31 stycznia 1996 r. i niezwłocznie powiadomią o tym Komisję.

Przepisy przyjęte przez Państwa Członkowskie zawierają odniesienie do niniejszej dyrektywy lub odniesienie takie towarzyszy ich urzędowej publikacji. Metody dokonywania takiego odniesienia określone są przez Państwa Członkowskie.

Artykuł 3

Niniejsza dyrektywa wchodzi w życie z dniem 1 lutego 1995 r.

Artykuł 4

Niniejsza dyrektywa skierowana jest do Państw Członkowskich.

Sporządzono w Brukseli, dnia 21 grudnia 1994 r.

W imieniu Komisji

René STEICHEN

Członek Komisji

⁽¹⁾ Dz.U. L 230 z 19.8.1991, str. 1.⁽²⁾ Dz.U. L 227 z 1.9.1994, str. 31.

ZAŁĄCZNIK I

„5. BADANIA TOKSYKOLOGICZNE I BADANIA METABOLIZMU

Wprowadzenie

- i) Dostarczone informacje, razem z tymi dostarczonymi w odniesieniu do jednego lub większej liczby preparatów zawierających substancję czynną, muszą być wystarczające, by umożliwić dokonanie oceny zagrożeń dla człowieka, związanych z obchodzeniem się i stosowaniem środka ochrony roślin zawierającego substancję czynną oraz zagrożeń dla człowieka wynikających ze śladów pozostałości w żywności i wodzie. Ponadto dostarczone informacje muszą być wystarczające, aby:
- umożliwić podjęcie decyzji, czy substancję czynną włączyć czy nie do załącznika I,
 - określić właściwe warunki lub ograniczenia związane z włączeniem do załącznika I,
 - dokonać klasyfikacji substancji czynnej pod względem zagrożenia,
 - ustalić wysokość dopuszczalnego dziennego pobrania (ADI) dla ludzi,
 - ustalić dopuszczalny poziom narażenia użytkownika(-ów) (AOEL),
 - ustalić symbole zagrożeń, wskazania rodzajów niebezpieczeństwa oraz zwroty dotyczące zagrożenia i bezpieczeństwa związane z ochroną ludzi, zwierząt i środowiska, które należy umieścić na opakowaniach (pojemniki),
 - ustalić odpowiednie sposoby pierwszej pomocy oraz właściwe środki diagnostyczne i lecznicze w przypadku zatrucia ludzi, oraz
 - umożliwić dokonanie oceny charakteru i zakresu zagrożeń dla ludzi, zwierząt (gatunków normalnie hodowanych, karmionych i utrzymywanych lub spożywanych przez człowieka) i zagrożeń dla innych gatunków kręgowców, niebędących przedmiotem zwalczania.
- ii) Istnieje potrzeba zbadania i podania wszelkiego potencjalnie niekorzystnego wpływu podczas rutynowych badań toksykologicznych (w tym wpływ na organy i specjalne systemy, takie jak immunotoksyczność i neurotoksyczność) oraz podejmowania i podania dodatkowych badań, które mogą być konieczne w celu zbadania możliwych mechanizmów, ustalenia NOAEL (poziom bez obserwowanego szkodliwego działania) oraz oceny znaczenia tego wpływu. Należy podać wszystkie dostępne dane biologiczne oraz informacje istotne dla oceny profilu toksykologicznego badanej substancji.
- iii) Biorąc pod uwagę wpływ, jaki zanieczyszczenia mogą mieć na toksykologiczne zachowanie, istotne jest, aby w odniesieniu do każdego przedłożonego badania przekazać szczegółowy opis (specyfikację) stosowanych materiałów, podanych w sekcji 1 pkt 11. Badania należy prowadzić używając substancji czynnej tej specyfikacji, stosowanej przy produkcji preparatów, które zostaną dopuszczone do obrotu, z wyjątkiem sytuacji, gdy wymagana lub dozwolona jest substancja radioaktywna.
- iv) Jeśli prowadzi się badania stosując substancję czynną wyprodukowaną w laboratorium lub w zakładowym systemie produkcji pilotażowej, badania należy powtórzyć stosując substancję czynną w takiej postaci w jakiej została wyprodukowana, chyba że można uzasadnić, że materiał stosowany w badaniach jest zasadniczo taki sam do celów badań toksykologicznych i oceny. W przypadkach gdy nie ma takiej pewności, należy przedłożyć odpowiednie pomostowe badania, które posłużą jako podstawa dla decyzji o ewentualnej potrzebie powtórzenia badań.
- v) W przypadku badań, w których dawkowanie wykracza poza jeden sezon, należy dawkować najlepiej przy użyciu pojedynczej partii substancji czynnej, jeśli stabilność na to pozwala.
- vi) W odniesieniu do wszystkich przeprowadzonych badań należy podać dawkę wyrażaną w mg/kg wagi ciała lub w innych odpowiednich jednostkach. Jeśli stosuje się dawkę poprzez pokarm składnik badany musi być równomiernie wprowadzany do pokarmu.
- vii) Jeżeli w rezultacie metabolizmu lub innych procesów w roślinach poddanych działaniu środka lub na ich powierzchni lub w rezultacie przetwarzania roślin poddanych działaniu środka pozostałości końcowe (na które konsumenci lub pracownicy określani w załączniku III ppkt 7.2.3 mogą być narażeni) zawierają substancję, która nie jest sama w sobie substancją czynną i nie jest określona jako metabolit u ssaków, istnieje konieczność wykonania badań toksykologicznych tych składników pozostałości końcowych, chyba że wykazano, że narażenie konsumenta lub pracownika na te substancje nie stanowi istotnego zagrożenia dla zdrowia. Badania toksykokinetyczne i metabolizmu dotyczące metabolitów i produktów rozpadu należy prowadzić tylko wówczas, gdy ustaleń dotyczących toksyczności metabolitów nie można ocenić na podstawie wyników odnoszących się do substancji czynnej.

- viii) Sposób podawania substancji będącej przedmiotem badań zależy od głównych dróg narażenia. W przypadkach, w których narażenie następuje głównie poprzez fazę gazową, bardziej właściwe będzie prowadzenie badań inhalacyjnych niż doustnych.

5.1. **Badania absorpcji, rozmieszczenia, wydalania i metabolizmu u ssaków**

Dość ograniczone dane opisane poniżej i sprowadzające się do jednego gatunku badanego (na ogół szczura) mogą stanowić wszystko, czego się wymaga w tym zakresie. Dane te mogą dostarczyć informacji użytecznych w planowaniu i interpretacji późniejszych badań toksykologicznych. Jednakże należy pamiętać, że informacje o różnicach międzygatunkowych mogą być decydujące przy ekstrapolacji danych dotyczących zwierząt w odniesieniu do człowieka, a informacje dotyczące przenikania przez skórę, absorpcji, rozmieszczenia, wydalania i metabolizmu mogą być użyteczne przy ocenie zagrożenia użytkownika. Nie jest możliwe określenie szczegółowych wymogów dotyczących danych we wszystkich dziedzinach, ponieważ dokładne wymogi będą zależne od wyników otrzymanych dla każdej poszczegółnej badanej substancji.

Cel badania:

Badania powinny dostarczyć wystarczających danych, aby umożliwić:

- ocenę tempa i zakresu absorpcji,
- rozmieszczenie w tkankach oraz tempo i zakres wydalania substancji badanej i istotnych metabolitów,
- identyfikację metabolitów i dróg metabolicznych.

Należy również zbadać wpływ wysokości dawki na te parametry i czy wyniki są różne po zastosowaniu pojedynczej dawki w stosunku do podwójnej.

Okoliczności, w których jest wymagane

Należy wykonać i podać wyniki toksykokinetycznych badań z pojedynczą dawką na szczurach (doustna droga podania), w co najmniej dwóch dawkach, jak również badania toksykokinetyczne z podwójną dawką na szczurach (doustna droga podania) w pojedynczej dawce. W niektórych przypadkach, może okazać się konieczne przeprowadzenie dodatkowych badań na innych gatunkach (takich jak kozy lub kurczaki).

Wytyczne dotyczące badań

Dyrektywa Komisji 87/302/EWG z dnia 18 listopada 1987 r. dostosowująca po raz dziewiąty do postępu technicznego dyrektywę Rady 67/548/EWG w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do klasyfikacji, pakowania i etykietowania substancji niebezpiecznych ⁽¹⁾, część B, Toksykokinetyka.

5.2. **Ostra toksyczność**

Dostarczane i oceniane badania, dane i informacje muszą być wystarczające, aby umożliwić określenie wpływu jednorazowego narażenia na substancję czynną, w szczególności ustalić lub określić:

- toksyczność substancji czynnej;
- przebieg w czasie i cechy skutku wraz z wszelkimi danymi szczegółowymi dotyczącymi zmian zachowań oraz możliwych rażących zmian patologicznych wykrytych podczas sekcji zwłok;
- jeśli to możliwe, sposób toksycznego działania; oraz
- relatywne zagrożenia związane z różnymi drogami narażenia.

Szczególny nacisk należy położyć na ocenę zakresu toksyczności, uzyskane informacje muszą także umożliwiać klasyfikację substancji czynnej zgodnie z dyrektywą Rady 67/548/EWG. Informacje uzyskane w wyniku badań nad ostrą toksycznością mają szczególne znaczenie dla oceny zagrożeń, jakie mogą powstać w przypadkach incydentalnych.

5.2.1. *Doustna*

Okoliczności, w których jest wymagane

Należy zawsze przeprowadzić badanie ostrej toksyczności doustnej substancji czynnej.

Wytyczne dotyczące badania

Badania należy prowadzić zgodnie z Załącznikiem do dyrektywy Komisji 92/69/EWG z dnia 31 lipca 1992 r. dostosowującą po raz siedemnasty do postępu technicznego dyrektywę Rady 67/548/EWG w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do klasyfikacji, pakowania i etykietowania substancji niebezpiecznych ⁽²⁾, metodą B1 i B1 bis.

5.2.2. *Dermalna*

Okoliczności, w których jest wymagane

Należy zawsze przeprowadzić badanie ostrej toksyczności dermalnej substancji czynnej.

Wytyczne dotyczące badania

Należy zbadać zarówno działanie miejscowe, jak i układowe. Badania należy prowadzić zgodnie z dyrektywą 92/69/EWG metoda B3.

5.2.3. *Inhalacyjna*

Okoliczności, w których jest wymagane

Należy podać badanie ostrej toksyczności inhalacyjnej substancji czynnej, jeśli substancja czynna jest:

- gazem lub skroplonym gazem,
- będzie stosowana jako fumigant,
- wchodzi w skład preparatu będącego generatorem dymu, aerozolem lub uwalniającym pary,
- będzie stosowana ze sprzętem do zamgławiania,
- ma prężność par $> 1 \times 10^{-2}$ Pa i będzie składnikiem preparatu przeznaczonego do stosowania w pomieszczeniach zamkniętych, takich jak magazyny czy szklarnie,
- będzie składnikiem preparatów, które są proszkami zawierającymi dużą ilość ziaren o średnicy $< 50 \mu\text{m}$ (> 1 % wagowo), lub
- będzie składnikiem preparatów, które będą stosowane w sposób umożliwiający powstanie dużej ilości ziaren lub kropeł o średnicy $< 50 \mu\text{m}$ (ponad 1 % podstawy wagi).

Wytyczne dotyczące badań

Badania należy przeprowadzić zgodnie z dyrektywą 92/69/EWG metodą B2.

5.2.4. *Działanie drażniące skórę*

Cel badania

Badanie ustali możliwość działania drażniącego skórę przez substancję czynną wraz z możliwością odwracalności zaobserwowanych skutków.

Okoliczności, w których jest wymagane

Działanie drażniące skórę przez substancję czynną należy określić z wyjątkiem przypadków, kiedy jest prawdopodobne, jak wskazano w wytycznych dotyczących badań, że może nastąpić silne działanie drażniące skórę lub że działanie takie wyklucza się.

Wytyczne dotyczące badania

Badania nad ostrym działaniem drażniącym skórę należy prowadzić zgodnie z dyrektywą 92/69/EWG metodą B4.

5.2.5. *Działanie drażniące oczy*

Cel badania

Badanie ustali możliwość działania drażniącego oczy przez substancję czynną wraz z możliwością odwracalności zaobserwowanych skutków.

Okoliczności, w których jest wymagane

Badania nad działaniem drażniącym oczy należy prowadzić z wyjątkiem przypadków, kiedy istnieje prawdopodobieństwo, jak wskazano w wytycznych dotyczących badań, wystąpienia silnego działania drażniącego oczy.

Wytyczne dotyczące badania

Badania nad działaniem drażniącym oczy należy określić zgodnie z dyrektywą 92/69/EWG metoda B5.

5.2.6. *Działanie uczulające na skórę*

Cel badania

Badanie pozwoli uzyskać dostateczne informacje dla oceny możliwości wywołania przez substancję czynną skórnych reakcji uczuleniowych.

Okoliczności, w których jest wymagane

Badania należy zawsze przeprowadzić z wyjątkiem przypadków, kiedy substancja znana jest jako czynnik uczulający.

Wytyczne dotyczące badań

Badania należy prowadzić zgodnie z dyrektywą 92/69/EWG metoda B6.

5.3. Toksyczność krótkookresowa

Badania toksyczności krótkookresowej mają na celu dostarczenie informacji o ilości substancji czynnej, która może być tolerowana bez wystąpienia efektów toksyczności w warunkach prowadzonych badań. Badania takie dostarczają użytecznych danych na temat zagrożeń osób obchodzących się z preparatami zawierającymi substancję czynną lub stosujących takie preparaty. Badania toksyczności krótkookresowej dostarczają w szczególności bardzo istotnych informacji o możliwym kumulatywnym działaniu substancji czynnej i zagrożeniach dla pracowników, którzy mogą być intensywnie narażeni. Ponadto badania toksyczności krótkookresowej dostarczają informacji użytecznych w planowaniu badań toksyczności chronicznej.

Badania, dane i informacje dostarczane i oceniane muszą być wystarczające, aby umożliwić identyfikację skutków powtarzającego się narażenia na substancję czynną, w szczególności dalsze ustalenie lub wskazanie:

- współzależności między dawką a niekorzystnym wpływem,
- toksyczności substancji czynnej, w tym, jeśli to możliwe, NOAEL,
- organów zwalczanych, jeśli stosowne,
- przebiegu w czasie i cech zatrucia wraz z wszelkimi szczegółami dotyczącymi zmian zachowania i ewentualnych zmian patologicznych podczas sekcji zwłok,
- specyficznych efektów toksycznych i powstających zmian patologicznych,
- w stosownych okolicznościach — trwałości i odwracalności niektórych zaobserwowanych toksycznych efektów w następstwie zaprzestania dawkowania,
- jeśli to możliwe, sposobu działania toksycznego, oraz
- relatywnych zagrożeń związanych z różnymi drogami narażenia.

5.3.1. 28-dniowe badanie doustne

Okoliczności, w których jest wymagane

Pomimo że wykonanie 28-dniowych krótkookresowych badań nie jest obowiązkowe, mogą one jednak być użyteczne jako badania w zakresie ustalenia zakresu. Jeśli się je prowadzi, należy je podać, ponieważ ich wyniki mogą mieć istotne znaczenie w określeniu reakcji adaptacyjnych, które mogą być niewidoczne w badaniach toksyczności chronicznej.

Wytyczne dotyczące badania

Badania należy prowadzić zgodnie z dyrektywą 92/69/EWG metoda B7.

5.3.2. 90-dniowe badania doustne

Okoliczności, w których jest wymagane

Badania doustnej toksyczności krótkookresowej (90-dniowej) substancji czynnej dla szczura i psa zawsze należy podać. Jeśli istnieje dowód, że pies jest znacznie bardziej wrażliwy i jeśli danych tych można użyć przy ekstrapolacji wyników w odniesieniu do człowieka, należy wykonać i podać 12-miesięczne badania toksyczności dla psa.

Wytyczne dotyczące badań

Dyrektywa 87/302/EWG część B, badania doustnej toksyczności podchronicznej.

5.3.3. Pozostałe drogi

Okoliczności, w których jest wymagane

Do oceny narażenia użytkownika użyteczne mogą być dodatkowe badania toksyczności dermalnej.

Dla substancji lotnych (prężność par $> 10^{-2}$ Pa) niezbędna jest ekspertyza, aby podjąć decyzję, czy badania krótkookresowe należy wykonać w przypadku narażenia doustnego, czy inhalacyjnego.

Wytyczne dotyczące badania

- 28-dniowe dermalne: dyrektywa 92/69/EWG metoda B9,
- 90-dniowe dermalne: dyrektywa 87/302/EWG część B, badania podchronicznej toksyczności dermalnej,

- 28-dniowe inhalacyjne: dyrektywa 92/69/EWG metoda B8,
- 90-dniowe inhalacyjne: dyrektywa 87/302/EWG część B, badania podchronicznej toksyczności inhalacyjnej.

5.4. Badanie genotoksyczności

Cel badania

Badania te mają znaczenie w:

- przewidywaniu możliwości wystąpienia genotoksyczności
- wczesnej identyfikacji genotoksycznych czynników rakotwórczych
- wyjaśnieniu mechanizmu działania niektórych czynników rakotwórczych

Aby uniknąć reakcji, które są artefaktami systemu prowadzenia badań, nie należy stosować zbyt toksycznych dawek zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* nad mutagenicznością. Tego rodzaju podejście należy traktować jako wytyczną o charakterze ogólnym. Istotne jest przyjęcie elastycznego podejścia, przy wyborze dalszych badań zależnych od interpretacji wyników na każdym etapie.

5.4.1. Badania *in vitro*

Okoliczności, w których są wymagane

Badania nad mutagenicznością *in vitro* (próba bakteryjna do oceny mutacji genowej, badanie nad klastogennością w komórkach ssaków i badanie nad mutacją genową w komórkach ssaków) należy wykonać zawsze.

Wytyczne dotyczące badania

Przyjętymi wytycznymi dotyczącymi badania są:

dyrektywa 92/69/EWG metoda B14 — *Salmonella Typhimurium* — odwrotne badanie mutacji

dyrektywa 92/69/EWG metoda B10 — badanie cytogenetyczne *in vitro* u ssaków

dyrektywa 87/302/EWG część B — badanie mutacji genów *in vitro* w komórkach ssaków

5.4.2. Badania komórek somatycznych *in vivo*

Okoliczności, w których jest wymagane

Jeśli wszystkie wyniki badań *in vitro* są negatywne, należy przeprowadzić dalsze badania z uwzględnieniem innych dostępnych istotnych informacji (w tym dane toksykokinetyczne, toksykodynamiczne i fizykochemiczne oraz dane o substancjach analogicznych). Badanie może być badaniem *in vivo* lub *in vitro* z zastosowaniem innego niż poprzednio użyty(-e) układ(-y) metabolizujący(-e).

Jeśli wynik cytogenetycznego badania *in vitro* jest pozytywny, należy wykonać badanie *in vivo* stosując komórki somatyczne (analiza metafazy w szpiku kostnym gryzonia lub test mikrojądrowy u gryzoni).

Jeżeli wyniki jednego z badań mutacji genowych *in vitro* są pozytywne, należy wykonać test *in vivo* w celu zbadania nieplanowej syntezy DNA lub przeprowadzić test plamkowy u myszy.

Wytyczne dotyczące badania

Przyjętymi wytycznymi dotyczącymi badań są:

dyrektywa 92/69/EWG metoda B12 — test mikrojądrowy,

dyrektywa 87/302/EWG część B — test plamkowy u myszy,

dyrektywa 92/69/EWG metoda B11 — badanie cytogenetyczne *in vitro* na szpiku kostnym ssaków, analiza chromosomów.

5.4.3. Badania *in vivo* komórek drobnoustroju

Okoliczności, w których są wymagane

Jeśli jakiegokolwiek wynik badań *in vivo* w komórkach somatycznych jest pozytywny, może być uzasadnione wykonanie badań *in vivo* komórek drobnoustrojów. Konieczność wykonania takich badań należy rozpatrywać w poszczególnych przypadkach, biorąc pod uwagę informacje o toksykokinetyce, stosowaniu i przewidywanym narażeniu. Odpowiednie badania wymagałyby zbadania interakcji z DNA (takie jak badanie dominującej mutacji letalnej) w celu sprawdzenia możliwości oddziaływań dziedzicznych i ewentualnego dokonania oceny ilościowej oddziaływań, które mogą być dziedziczone. Należy przyznać, że z uwagi na ich kompleksowość, zastosowanie badań ilościowych wymaga mocnego uzasadnienia.

5.5. Toksyczność długookresowa i rakotwórczość

Cel badania

Prowadzone i podawane badania długookresowe, razem z innymi odnośnymi danymi oraz informacjami dotyczącymi substancji czynnej muszą być wystarczające, aby umożliwić określenie skutków w następstwie powtarzającego się narażenia na substancję czynną, w szczególności muszą być wystarczające, aby:

- określić niekorzystny wpływ wynikający z narażenia na substancję czynną,
- określić zwalczane organów, w stosownych okolicznościach,
- ustalić współzależność między dawką a reakcją,
- określić zmiany w oznakach toksyczności i w ich obserwowanym uwidocznieniu się, oraz
- ustalić NOEL.

Podobnie, badania rakotwórczości, razem z innymi odnośnymi danymi oraz informacjami dotyczącymi substancji czynnej, muszą być wystarczające, aby umożliwić ocenę zagrożenia dla ludzi wynikającego z powtarzającego się narażenia na substancję czynną, w szczególności muszą być wystarczające, aby:

- określić działania rakotwórcze wynikające z narażenia na substancję czynną,
- ustalić gatunków i organów, na których powstają guzy,
- ustalić współzależność między dawką w reakcją,
- w przypadku czynników rakotwórczych, które nie są genotoksyczne, ustalić maksymalną dawkę niewywołującą niekorzystnych skutków (dawka progowa).

Okoliczności, w których jest wymagane

Należy obowiązkowo ustalić toksyczność długookresową i rakotwórczość substancji czynnej. Jeśli w wyjątkowych przypadkach uważa się, że badania takie są zbędne, twierdzenie takie należy w pełni uzasadnić, to znaczy: dane toksykokinetyczne wskazują, że nie następuje absorpcja substancji czynnej z jelit, poprzez skórę ani poprzez drogi oddechowe.

Warunki badania

Badanie długookresowe toksyczności doustnej i rakotwórczości (dwa lata) substancji czynnej należy wykonać wykorzystując szczura jako gatunek doświadczalny; badania te mogą być połączone.

Badania rakotwórczości substancji czynnej należy wykonać wykorzystując mysz jako gatunek badany.

Jeżeli zaleca się mechanizm niegenotoksyczny w odniesieniu do rakotwórczości, należy przedłożyć dobre uzasadnienie wraz z odpowiednimi danymi doświadczalnymi, w tym te niezbędne do wyjaśnienia ewentualnego mechanizmu.

Podczas gdy standardowe punkty odniesienia w stosunku do reakcji na poddanie działaniu środka stanowią bieżące dane kontrolne, historyczne dane kontrolne mogą być pomocne w interpretacji poszczególnych badań rakotwórczości. Jeśli się je przedkłada, historyczne dane kontrolne powinny pochodzić z tego samego gatunku i szczepu, być przeprowadzane w podobnych warunkach i powinny pochodzić z badań prowadzonych współcześnie. Dostarczane informacje dotyczące historycznych danych kontrolnych powinny obejmować:

- określenie gatunku i szczepu, nazwę dostawcy i określenie jego lokalizacji, jeśli dostawca ma więcej niż jedną lokalizację,
- nazwę laboratorium i datę wykonania badań,
- opis ogólnych warunków, w jakich trzymano zwierzęta, w tym określenie rodzaju pokarmu i jeśli to możliwe, ilości spożywanego przez nie pokarmu,
- przybliżony wiek w dniach zwierząt poddanych kontroli w momencie rozpoczynania badań i w czasie ich zabijania lub śmierci,
- opis śmiertelności grupy kontrolnej obserwowanej podczas badań lub w chwili ich zakończenia i innych związanych z nią obserwacji (na przykład choroby, infekcje),
- nazwę laboratorium i nazwiska pracowników naukowych odpowiedzialnych za zbiór i interpretację danych z zakresu patologii wynikających z badań, oraz
- stwierdzenie charakteru guzów, które posłużyło do powstania jakichkolwiek danych.

Badane dawki, w tym również najwyższe badane dawki, należy wybrać na podstawie wyników badań krótkookresowych i, jeśli to możliwe, w czasie planowania omawianych badań, na podstawie danych dotyczących metabolizmu i danych toksykokinetycznych. Najwyższa dawka w badaniach rakotwórczości powinna wywołać objawy minimalnej toksyczności, takie jak niewielkie zmniejszenie przyrostu wagi ciała (mniejsze niż 10 %) bez wywoływania martwicy tkanek lub wysycenia metabolicznego, lecz bez istotnego zaburzenia normalnej długości życia wskutek objawów innych aniżeli guzy. Jeżeli długookresowe

badania toksyczności prowadzone są osobno, najwyższa dawka powinna wywołać wyraźne objawy toksyczności bez wywoływania nadmiernej śmiertelności. Wyższych dawek wywołujących nadmierną śmiertelność nie używa się do dokonywania ocen.

W zbieraniu danych i przygotowywaniu sprawozdań nie należy łączyć występowania guzów złośliwych i łagodnych, chyba że istnieje dowód, że z czasem guzy łagodne staną się złośliwymi. Podobnie do celów sprawozdawczych nie należy łączyć niepodobnych, nieskojarzonych guzów, zarówno złośliwych, jak i łagodnych, występujących w tym samym organie. W celu uniknięcia zamieszania należy używać terminologii opracowanej przez Amerykański Związek Patologów Toksykologicznych ⁽³⁾ lub przez Hanowerski Rejestr Guzów (RENI) w nomenklaturze i przy sporządzaniu sprawozdań guzów. Należy określić stosowany system.

Jest istotne, aby materiał biologiczny wybrany do badań histopatologicznych zawierał materiał wybrany do dostarczenia dalszych informacji o uszkodzeniach stwierdzonych podczas badań patologicznych. Jeśli jest to istotne i możliwe przy wyjaśnianiu mechanizmu działania, należy przeprowadzić i podać specjalne techniki histologiczne (barwienie), histochemiczne i badania elektronomikroskopowe.

Wytyczne dotyczące badania

Badanie należy prowadzić zgodnie z dyrektywą 87/302/EWG część B, badanie toksyczności chronicznej, badanie rakotwórczości lub połączone badania toksyczności chronicznej/rakotwórczości.

5.6. Toksyczność reprodukcyjna

Niekorzystny wpływ na reprodukcję może być dwójakiego typu:

- upośledzenie płodności samców lub samic, oraz
- wpływ na normalny rozwój potomstwa (toksyczność rozwojowa).

Należy zbadać i podać ewentualny wpływ na wszystkie aspekty fizjologii rozrodu u samców i samic, jak również na rozwój prenatalny i postnatalny. Jeżeli w wyjątkowych przypadkach uważa się, że tego rodzaju badania są zbędne, należy twierdzenie to w pełni uzasadnić.

Podczas gdy standardowe punkty odniesienia w stosunku do reakcji na poddanie działaniu środka stanowią bieżące dane kontrolne, historyczne dane kontrolne mogą być pomocne w interpretacji poszczególnych badań reprodukcyjnych. Jeśli się je przedkłada, historyczne dane kontrolne muszą pochodzić od tego samego gatunku i szczepu, takich samych warunków i muszą stanowić wyniki badań prowadzonych wspólnie. Przedkładane informacje na temat historycznych danych kontrolnych muszą obejmować:

- określenie gatunku i szczepu, nazwę dostawcy i jego lokalizację, jeśli dostawca ma więcej niż jedną lokalizację,
- nazwę laboratorium i datę wykonania badań,
- opis ogólnych warunków, w jakich trzymane były zwierzęta, w tym rodzaj pokarmu i, jeśli to możliwe, ilość spożywanego przez nie pokarmu,
- przybliżony wiek w dniach zwierząt poddanych kontroli w chwili rozpoczynania badań lub w czasie ich zabijania lub śmierci,
- opis śmiertelności grupy kontrolnej obserwowanej podczas badań lub w momencie ich zakończenia i innych istotnych obserwacji (na przykład chorób i infekcji), oraz
- nazwę laboratorium i nazwiska pracowników naukowych odpowiedzialnych za zbiór i interpretację danych toksykologicznych wynikających z badań.

5.6.1. Badania wielopokoleniowe

Cel badania

Przedstawione badania, razem z innymi istotnymi danymi i informacjami dotyczącymi substancji czynnej muszą być wystarczające, aby umożliwić określenie wpływu na reprodukcję w następstwie powtarzającego się narażenia na substancję czynną, w szczególności muszą być wystarczające, aby:

- określić bezpośredni i pośredni wpływ na reprodukcję wynikający z narażenia na substancję czynną,
- określić stopień zwiększenia się ogólnego toksycznego wpływu (stwierdzonego podczas badań krótkookresowych i badań toksyczności chronicznej),
- ustalić współzależność między dawką a reakcją w celu określenia zmian w objawach toksyczności i w ich uwidacznianiu się, oraz
- ustalenie NOAEL.

Okoliczności, w których jest wymagane

Należy zawsze podać badania toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, przez co najmniej dwa pokolenia.

Wytyczne dotyczące badania

Badania należy prowadzić zgodnie z dyrektywą 87/302/EWG część B, badanie dwupokoleniowe toksyczności reprodukcyjnej. Dodatkowo należy przedstawić wagę organów reprodukcyjnych.

Badania dodatkowe

W miarę potrzeby, dla lepszej interpretacji wpływu na reprodukcję i jeśli dotychczas informacje takie nie są dostępne, może być konieczne wykonanie badań dodatkowych w celu uzyskania następujących informacji:

- oddzielne badania samców i samic,
- obrazy trójsegmentowe,
- badanie dominującej mutacji letalnej w odniesieniu do płodności samców,
- krzyżowanie poddanych działaniu środka samców z niepoddanymi samicami i odwrotnie,
- wpływ na spermatogenezę,
- wpływ na oogenezę,
- ruchliwość i morfologia plemników, oraz
- badanie aktywności hormonalnej.

5.6.2. *Badania toksyczności rozwojowej*

Cel badania

Przedstawione badania, razem z innymi istotnymi danymi i informacjami dotyczącymi substancji czynnej muszą być wystarczające, aby umożliwić określenie wpływu na rozwój zarodkowy i płodowy w następstwie powtarzającego się narażenia na substancję czynną, w szczególności muszą być wystarczające, aby:

- określić bezpośredni i pośredni wpływ na rozwój zarodkowy i płodowy wynikający z narażenia na substancję czynną,
- określić toksyczności w odniesieniu do matek,
- ustalić współzależność między zaobserwowanymi objawami i dawką zarówno u matek, jak i u potomstwa,
- określić zmiany w objawach toksyczności i w ich pojawianiu się, oraz
- ustalić NOAEL.

Ponadto testy dostarczą dodatkowych informacji na temat ewentualnego nasilenia się ogólnych efektów toksycznych u zwierząt ciężarnych.

Okoliczności, w których jest wymagane

Badania należy przeprowadzać zawsze.

Warunki badania

Toksyczność rozwojową należy badać zarówno u szczura, jak i u królika, po podaniu drogą doustną. Zniekształcenia i odchylenia należy podać oddzielnie. W sprawozdaniu należy podać słowniczek terminologii oraz zasady diagnostyki zniekształceń i odchylenia.

Wytyczne dotyczące badań

Badania należy przeprowadzić zgodnie z dyrektywą 87/302/EWG część B, test teratogeniczności na gryzoniu i innym gatunku zwierzęcia.

5.7. **Badania opóźnionej neurotoksyczności**

Cel badania

Badania dostarczą wystarczających danych do dokonania oceny, czy substancja czynna może spowodować opóźnioną neurotoksyczność po ostrym narażeniu.

Okoliczności, w których jest wymagane

Badania te należy przeprowadzić w odniesieniu do substancji mającej podobną lub zbliżoną strukturę do substancji zdolnych do wywołania opóźnionej neurotoksyczności, takich jak związki fosforoorganiczne.

Wytyczne dotyczące badań

Badania należy przeprowadzić zgodnie z wytycznymi OECD 418.

5.8. **Inne badania toksykologiczne**

5.8.1. *Badania toksyczności metabolitów zgodnie z pkt vii) wprowadzenia*

Badania dodatkowe, jeśli dotyczą substancji innych niż substancja czynna, nie są wymagane rutynowo.

Decyzje o konieczności badań dodatkowych należy podejmować w poszczególnych przypadkach.

5.8.2. *Badania dodatkowe substancji czynnej*

W niektórych przypadkach jest konieczne przeprowadzenie dodatkowych badań w celu dalszego wyjaśnienia obserwowanego wpływu. Badania takie mogą obejmować:

- badania absorpcji, rozmieszczenia, wydalania i metabolizmu,
- badania nad możliwością działania neurotoksycznego,
- badania nad możliwością działania immunotoksycznego,
- badania nad innymi drogami podawania.

Decyzje o konieczności badań dodatkowych należy podejmować w poszczególnych przypadkach, uwzględniając dostępne wyniki badań toksykologicznych i badań metabolizmu, jak również najważniejsze drogi narażenia.

Wymagane badania należy planować indywidualnie w świetle poszczególnych parametrów, jakie zamierza się badać i celów, jakie zamierza się osiągnąć.

5.9. **Dane medyczne**

Jeśli jest to możliwe i bez uszczerbku dla przepisów art. 5 dyrektywy Rady 80/1107/EWG z dnia 27 listopada 1980 r. w sprawie ochrony pracowników przed ryzykiem związanym z narażeniem na czynniki chemiczne, fizyczne i biologiczne w miejscu pracy ⁽⁴⁾, należy przedłożyć praktyczne dane i informacje istotne dla rozpoznawania objawów zatrucia oraz skuteczności pierwszej pomocy i środków leczniczych. Należy dostarczyć bardziej szczegółowe dane dotyczące badania w zakresie farmakologii odtrutek lub farmakologii bezpieczeństwa uzyskane w badaniach na zwierzętach. W stosownych okolicznościach należy zbadać i podać skuteczność ewentualnych antagonistów w odniesieniu do zatrucia.

Dane i informacje związane z wpływem na narażenie człowieka, o ile są dostępne i są koniecznej jakości, są szczególnie wartościowe w potwierdzaniu zasadności dokonanej ekstrapolacji i wniosków wyciągniętych w odniesieniu do zwalczanych organów, współzależności między dawką i reakcją oraz odwracalności efektu toksycznego. Dane takie można uzyskać w następstwie narażenia incydentalnego lub zawodowego.

5.9.1. *Nadzór medyczny nad personelem zakładu produkcyjnego*

Należy przedstawić dostępne sprawozdania dotyczące zawodowych programów nadzoru medycznego wraz ze szczegółowymi informacjami odnośnie do projektu programu i narażenia na substancję czynną i narażenia na inne chemikalia. Jeżeli jest to wykonalne, sprawozdania takie powinny zawierać dane dotyczące mechanizmu działania substancji czynnej. O ile to możliwe, sprawozdania te zawierają dane dotyczące osób narażonych w zakładach produkcyjnych lub po zastosowaniu substancji czynnej (np. podczas prób skuteczności).

Należy dostarczyć informacji dotyczących działania uczulającego, w tym również o reakcjach alergicznych pracowników i innych osób narażonych na substancję czynną, a także wszelkie szczegóły dotyczące wystąpienia nadwrażliwości. Dostarczone informacje powinny zawierać dane szczegółowe na temat częstotliwości, poziomu i czasu trwania narażenia, zaobserwowanych objawów i innych istotnych informacji klinicznych.

5.9.2. Obserwacje bezpośrednie, np. przypadki kliniczne i wypadki zatrucia

Należy przedłożyć dostępne sprawozdania z istniejącej literatury, związane z przypadkami klinicznymi i wypadkami zatruc, jeśli pochodzą z cytowanych czasopism lub urzędowych sprawozdań, wraz ze sprawozdaniami z następczych badań, które zostały podjęte. Sprawozdania te mają szczególną wartość i powinny zawierać pełny opis charakteru, stopnia i czasu trwania narażenia, a także zaobserwowanych objawów klinicznych, pierwszej pomocy i stosowanych środków leczniczych oraz pomiarów i dokonanych uwag. Streszczenia i abstrakty mają ograniczoną wartość.

Jeśli przedłożona dokumentacja zawiera niezbędną ilość szczegółów, ma ona dużą wartość podczas zatwierdzania zasadności ekstrapolacji danych uzyskanych dzięki zwierzętom w odniesieniu do człowieka oraz przy identyfikacji niespodziewanych szkodliwych skutków, które są specyficzne w przypadku ludzi.

5.9.3. Obserwacje dotyczące narażenia całej populacji i badania epidemiologiczne, jeśli to właściwe

Badania epidemiologiczne mają szczególną wartość i należy przedłożyć ich wyniki, o ile są dostępne, poparte danymi dotyczącymi poziomów i czasu trwania narażenia i prowadzone zgodnie z uznanymi normami ⁽⁵⁾.

5.9.4. Diagnostowanie zatruc (oznaczanie substancji czynnej, metabolitów), charakterystyczne objawy zatruc, testy kliniczne

Szczegółowy opis oznak klinicznych i objawów zatrucia, w tym wczesnych oznak i objawów oraz pełne szczegóły badań klinicznych przydatnych do celów diagnostycznych, jeśli są dostępne, należy przedłożyć; musi on zawierać pełne szczegóły dotyczące okresów, w jakich pojawiają się objawy zatrucia w wyniku poknięcia, narażenia dermalnego lub inhalacji różnych ilości substancji czynnej.

5.9.5. Proponowane leczenie: udzielanie pierwszej pomocy, antidotum, opieka medyczna

Należy dostarczyć informacje o środkach pierwszej pomocy, które mają być stosowane w przypadku zatrucia (rzeczywistego lub podejrzanego) oraz w przypadku skażenia oczu.

Należy szczegółowo opisać sposób leczenia w przypadku zatrucia lub skażenia oczu, w tym również podać antidotum, o ile istnieje. Należy podać informacje, oparte na doświadczeniu, jeśli istnieją i są dostępne, w innych przypadkach na teoretycznych podstawach, dotyczące skuteczności alternatywnych sposobów leczenia, gdy stosowne. Należy opisać przeciwwskazania związane z poszczególnymi sposobami, w szczególności związane z »ogólnymi problemami medycznymi« oraz warunkami.

5.9.6. Przewidywane skutki zatrucia

Należy opisać, o ile są znane, przewidywane skutki i czas trwania skutków zatrucia oraz wpływ:

- rodzaju, poziomu i czasu trwania narażenia lub spożycia, oraz
- zmiennych okresów czasu między narażeniem lub spożyciem a rozpoczęciem leczenia.

5.10. Podsumowanie toksyczności dla ssaków i ogólna ocena

Należy przedłożyć podsumowanie wszystkich danych i informacji przewidzianych w ppkt 5.1-5.10, zawierające szczegółową i krytyczną ocenę tych danych w kontekście kryteriów szacunkowych i związanych z podejmowaniem decyzji oraz wytycznych, w szczególności w odniesieniu do zagrożeń, na jakie mogą być lub są narażeni ludzie i zwierzęta, oraz zakres, jakość oraz wiarygodność bazy danych.

W stosownych okolicznościach, w świetle wyników badań dotyczących analitycznego profilu partii substancji czynnej (ppkt 1.11) i wszelkich prowadzonych badań pomostowych (pkt 5 iv)), należy wykazać przydatność przedłożonych danych do oceny profilu toksykologicznego substancji czynnej, w takiej postaci, w jakiej została wyprodukowana.

Na podstawie oceny bazy danych i stosownych kryteriów podejmowania decyzji i wytycznych, należy przedłożyć uzasadnienie dla NOAEL zaproponowanych dla każdego stosownego badania.

Na podstawie tych danych należy przedłożyć naukowo uzasadnione propozycje w celu ustalenia ADI i AOEL dla substancji czynnej.

(¹) Dz.U. L 133 z 30.5.1988, str. 1.

(²) Dz.U. L 383A z 29.12.1992, str. 1.

(³) Znormalizowany System Kryteriów Nomenklatury i Diagnostyki — Przewodnik Patologii Toksykologicznej.

(⁴) Dz.U. L 327 z 3.12.1980, str. 8.

(⁵) Wytyczne dla Dobrej Praktyki Epidemiologicznej w Badaniach Zawodowych i Środowiskowych, opracowane przez Epidemiologiczną Grupę Roboczą Stowarzyszenia Producentów Chemikaliów, jako część Ośrodka Informacji i Badań Epidemiologicznych (ERIC), Program Pilotażowy, 1991.”

ZAŁĄCZNIK II

„7. BADANIA TOKSYKOLOGICZNE

W celu właściwej oceny toksyczności preparatów należy dysponować odpowiednimi informacjami dotyczącymi ostrej toksyczności, działań drażniących i uczulających substancji czynnej. Jeśli to możliwe, należy przedłożyć dodatkowe informacje na temat sposobu działania toksycznego, profilu toksykologicznego oraz wszystkich innych znanych aspektów toksykologicznych substancji czynnej.

W kontekście wpływu, jaki na zachowanie toksykologiczne mogą wywierać zanieczyszczenia i inne składniki, istotne jest, aby dla każdego rodzaju badań dostarczyć szczegółowy opis (specyfikację) stosowanego materiału. Badania należy prowadzić używając środków ochrony roślin, dla których zostanie wydane zezwolenie.

7.1. **Ostra toksyczność**

Dostarczane i oceniane wyniki badań, dane i informacje muszą być wystarczające, aby umożliwić identyfikację wpływu w następstwie jednorazowego narażenia na środek ochrony roślin, który ma być przedmiotem oceny, w szczególności aby ustalić lub wskazać:

- toksyczność środka ochrony roślin,
- toksyczność środka ochrony roślin w odniesieniu do substancji czynnej,
- okres trwania i cechy charakterystyczne wpływu wraz ze wszystkimi szczegółami dotyczącymi zmian w zachowaniu i ewentualnych rażących zmian patologicznych wykrytych podczas sekcji zwłok,
- jeśli to możliwe — sposób działania toksycznego, oraz
- relatywne zagrożenia związane z różnymi drogami narażenia.

Poza tym, że należy położyć szczególny nacisk na ocenę powiązanych ze środkiem zakresów toksyczności, uzyskane informacje muszą również umożliwiać klasyfikację środka ochrony roślin zgodnie z dyrektywą 78/631/EWG. Informacje uzyskane w wyniku badań nad ostrą toksycznością mają szczególne znaczenie dla oceny zagrożeń mogących powstać w przypadkach incydentalnych.

7.1.1. *Doustna*

Okoliczności, w których jest wymagane

Należy zawsze przeprowadzić badanie ostrej toksyczności doustnej, chyba że wnioskodawca może uzasadnić w sposób zadowalający właściwe władze, że można odwołać się do art. 3 ust. 2 dyrektywy 78/631/EWG.

Wytyczne dotyczące badania

Badanie należy przeprowadzić zgodnie z dyrektywą 92/69/EWG metoda B1 lub B1 bis.

7.1.2. *Dermalna*

Okoliczności, w których jest wymagane

Należy zawsze przeprowadzić badanie ostrej toksyczności dermalnej, chyba że wnioskodawca może uzasadnić w sposób zadowalający właściwe władze, że można odwołać się do art. 3 ust. 2 dyrektywy 78/631/EWG.

Wytyczne dotyczące badania

Badanie należy przeprowadzić zgodnie z dyrektywą 92/69/EWG metoda B3.

7.1.3. *Inhalacyjna*

Cel badania

Badanie dostarczy danych na temat toksyczności inhalacyjnej środka ochrony roślin dla szczurów lub na temat toksyczności dymów emitowanych przez środek.

Okoliczności, w których jest wymagane

Badanie musi być przeprowadzone, jeśli środek ochrony roślin:

- jest gazem lub gazem skroplonym,
- jest formą użytkową emitującą dym lub fumigantem,
- jest stosowany z aparaturą do zamgławiania,
- jest środkiem emitującym parę,

- jest aerozolem,
- jest proszkiem zawierającym znaczną ilość ziaren o średnicy $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1 \%$ wagowo),
- ma być stosowany z samolotu, w przypadkach w których istotne jest narażenie inhalacyjne,
- zawiera substancję czynną, której prężność par jest $> 1 \times 10^{-2} \text{ Pa}$ i będzie stosowany w pomieszczeniach zamkniętych, takich jak magazyny czy szklarnie,
- ma być stosowany w sposób powodujący powstawanie dużej ilości ziaren lub kropeł o średnicy $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1 \%$ wagowo).

Wytyczne dotyczące badania

Badanie należy przeprowadzić zgodnie z dyrektywą 92/69/EWG metoda B2.

7.1.4. *Działanie drażniące skórę*

Cel badania

Badanie ustali możliwość działania drażniącego skórę przez środek ochrony roślin wraz z możliwością odwracalności zaobserwowanych skutków.

Okoliczności, w których jest wymagane

Należy określić działanie drażniące skórę środka ochrony roślin z wyjątkiem przypadków, kiedy istnieje prawdopodobieństwo, wskazane w wytycznych dotyczących badań, że mogą wystąpić ostre skutki podrażnienia skóry lub że skutki takie są wykluczone.

Wytyczne dotyczące badania

Badania należy przeprowadzić zgodnie z dyrektywą 92/69/EWG metoda B4.

7.1.5. *Działanie drażniące oczy*

Cel badania

Badanie ustali możliwość działania drażniącego oczy przez środek ochrony roślin wraz z możliwością odwracalności zaobserwowanych skutków.

Okoliczności, w których jest wymagane

Badania nad działaniem drażniącym oczy należy prowadzić z wyjątkiem przypadków, kiedy istnieje prawdopodobieństwo, jak wskazano w wytycznych dotyczących badań, wystąpienia silnego działania drażniącego oczy.

Wytyczne dotyczące badania

Badania nad działaniem drażniącym oczy należy określić zgodnie z dyrektywą 92/69/EWG metoda B5.

7.1.6. *Działanie uczulające na skórę*

Cel badania

Badanie pozwoli uzyskać wystarczające informacje do oceny możliwości wywołania przez środki ochrony roślin skórnych reakcji uczuleniowych.

Okoliczności, w których jest wymagane

Badania należy zawsze przeprowadzić z wyjątkiem przypadków, kiedy o substancji(-ach) czynnej(-ych) lub składnikach obojętnych wiadomo, że mają właściwości uczulające.

Wytyczne dotyczące badań

Badania należy prowadzić zgodnie z dyrektywą 92/69/EWG metoda B6.

7.1.7. *Dodatkowe badania w zakresie mieszanek środków ochrony roślin*

Cel badania

W niektórych przypadkach może okazać się konieczne przeprowadzenie badań omówionych w ppkt 7.1.1-7.1.6 w odniesieniu do mieszanek środków ochrony roślin, jeśli etykieta zawiera wymogi dotyczące stosowania środka ochrony roślin łącznie z innym środkiem ochrony roślin i/lub z adiuwantem jako środkiem do mieszania. Decyzje dotyczące potrzeby przeprowadzenia dodatkowych badań muszą być podejmowane indywidualnie z uwzględnieniem wyników badań nad ostrą toksycznością poszczególnych środków ochrony roślin, możliwości narażenia ze strony mieszanki wspomnianych środków i dostępnych informacji lub doświadczeń ze wspomnianymi lub podobnymi środkami.

7.2. Dane dotyczące narażenia

7.2.1. *Narażenie użytkownika*

Zagrożenie dla osób stosujących środki ochrony roślin zależy od właściwości fizycznych, chemicznych i toksykologicznych środka ochrony roślin, a także od rodzaju środka (nierozcieńczony/rozcieńczony) oraz drogi, stopnia i czasu trwania narażenia. Należy uzyskać i przekazać wystarczające informacje i dane umożliwiające dokonanie oceny rozmiaru narażenia ze strony substancji czynnej i/lub składników środka ochrony roślin istotnych z toksykologicznego punktu widzenia, które mogą powstać w proponowanych warunkach stosowania. Muszą one także stanowić podstawę przy wyborze właściwych środków ochronnych, w tym środków ochrony osobistej, które mają być stosowane przez użytkowników i podane na etykiecie.

7.2.1.1. *Ocena narażenia użytkownika*

Cel oceny

Należy dokonać oceny, stosując, jeśli jest to możliwe, odpowiedni wzór obliczeniowy, pozwalający na ocenę narażenia użytkownika, które może wystąpić w proponowanych warunkach stosowania.

Okoliczności, w których jest wymagana

Oceny narażenia użytkownika należy dokonać zawsze.

Warunki oceny

Oceny należy dokonać dla każdego rodzaju metody stosowania i sprzętu proponowanego do stosowania środka ochrony roślin, uwzględniając wymogi wynikające z wprowadzenia w życie przepisów dotyczących klasyfikacji i etykietowania, zawartych w dyrektywie 78/631/EWG w zakresie obchodzenia ze środkami nierozcieńczonymi i rozcieńczonymi, jak również ze stosowanymi pojemnikami różnego rodzaju i wielkości, mieszania, załadunku, stosowania środka ochrony roślin, warunków klimatycznych oraz mycia i rutynowej konserwacji sprzętu do stosowania środków ochrony roślin.

Pierwszej oceny należy dokonać przyjmując założenie, że użytkownik nie używa żadnych środków ochrony osobistej.

W miarę potrzeby drugiej oceny należy dokonać przyjmując założenie, że użytkownik używa skutecznego i łatwo dostępnego wyposażenia ochronnego. Jeśli na etykiecie wymienione są środki ochronne, należy je uwzględnić dokonując oceny.

7.2.1.2. *Pomiar narażenia użytkownika*

Cel badania

Badanie dostarczy wystarczających danych do dokonania oceny narażenia użytkownika, które może wystąpić w proponowanych warunkach stosowania.

Okoliczności, w których jest wymagane

Należy podać aktualne dane dotyczące narażenia w odniesieniu do istotnych dróg narażenia, jeśli ocena zagrożenia wskazuje, że przekroczona została wartość dopuszczalna dla stanu zdrowia. Może to na przykład mieć miejsce w przypadku, gdy wyniki oceny narażenia użytkownika przewidziane w ppkt 7.2.1.1 wskazują, że:

- dopuszczalny poziom narażenia użytkownika (AOEL) ustalony w kontekście włączenia substancji czynnej(-ych) do załącznika I, i/lub
- wartości dopuszczalne ustalone dla substancji czynnej i/lub składnika(-ów) środka ochrony roślin istotnych z toksykologicznego punktu widzenia zgodnie z dyrektywą Rady 80/1107/EWG i dyrektywą Rady 90/394/EWG z dnia 28 czerwca 1990 r. w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych podczas pracy ⁽¹⁾,

mogły zostać przekroczone.

Należy również podać aktualne dane dotyczące narażenia, jeśli nie jest dostępny odpowiedni wzór obliczeniowy ani inne odpowiednie dane do dokonania oceny przewidzianej w ppkt 7.2.1.1.

W przypadkach, w których najważniejszą drogą narażenia jest narażenie dermalne, badanie absorpcji dermalnej lub wyniki badań podostrej toksyczności dermalnej, jeśli nie były dotychczas dostępne, mogą okazać się użytecznym badaniem alternatywnym w celu uzyskania danych pozwalających dopracować ocenę przewidzianą w ppkt 7.2.1.1.

Warunki badania

Badanie należy przeprowadzić w realnych warunkach narażenia, biorąc pod uwagę proponowane warunki stosowania.

7.2.2. *Narażenie osób trzecich*

Osoby trzecie mogą być narażone podczas stosowania środków ochrony roślin. Należy podać wystarczające dane i informacje, które mogą posłużyć jako podstawa do wyboru odpowiednich warunków stosowania, w tym także do zamknięcia dostępu dla osób trzecich na obszary poddane działaniu środka oraz do ustalenia bezpiecznej odległości.

Cel oceny

Należy dokonać oceny używając, jeśli jest on dostępny, odpowiedniego wzoru obliczeniowego umożliwiającego dokonanie oceny narażenia osób trzecich, jakie może wystąpić w proponowanych warunkach stosowania.

Okoliczności, w których jest wymagana

Oceny narażenia osób trzecich należy dokonać zawsze.

Warunki oceny

Oceny narażenia osób trzecich należy dokonać dla każdego rodzaju metody stosowania. Oceny należy dokonać przyjmując założenie, że osoby trzecie nie używają żadnych środków ochrony osobistej.

Pomiar narażenia osób trzecich może być wymagany, jeśli ocena wskazuje na taką konieczność.

7.2.3. *Narażenie pracowników*

Pracownicy mogą być narażeni po zastosowaniu środków ochrony roślin, gdy wchodzi na pola lub do pomieszczeń poddanych działaniu środka lub zajmują się roślinami bądź produktami roślinnymi poddawanymi działaniu środka, na których znajdują się pozostałości. Należy podać wystarczające informacje i dane, które mogą posłużyć jako podstawa do wyboru odpowiednich środków ochronnych, w tym okresów karencji i prewencji.

7.2.3.1. *Ocena narażenia pracowników*

Cel oceny

Należy dokonać oceny posługując się, jeśli jest dostępny, odpowiednim wzorem obliczeniowym w celu umożliwienia dokonania oceny narażenia pracowników, które może wystąpić w proponowanych warunkach stosowania.

Okoliczności, w których jest wymagana

Oceny narażenia pracowników należy dokonać zawsze.

Warunki oceny

Oceny narażenia pracowników należy dokonać dla każdej uprawy i dla każdego zadania, które ma być wykonane.

Pierwszej oceny należy dokonać posługując się dostępnymi danymi na temat narażenia, jakie się przewiduje, przyjmując założenie, że pracownik nie używa żadnych środków ochrony osobistej.

W miarę potrzeby drugiej oceny należy dokonać z założeniem, że pracownik używa skutecznego i łatwo dostępnego wyposażenia ochronnego, które jest możliwe do stosowania.

W miarę potrzeby należy dokonać dalszej oceny, posługując się uzyskanymi danymi na temat wielkości usuwalnych pozostałości w proponowanych warunkach stosowania.

7.2.3.2. *Pomiar narażenia pracowników*

Cel badania

Badanie dostarczy wystarczających danych do dokonania oceny narażenia pracowników, które może wystąpić w proponowanych warunkach stosowania.

Okoliczności, w których jest wymagane

Należy podać aktualne dane dotyczące narażenia w odniesieniu do istotnych dróg narażenia, jeśli ocena zagrożenia wskazuje, że przekroczone zostały wartości dopuszczalne dla stanu zdrowia. Może to na przykład mieć miejsce w przypadku, kiedy wyniki oceny narażenia pracownika uzyskane w ppkt 7.2.3.1 wskazują, że:

- AOEL ustanowiony w kontekście włączenia substancji czynnej(-ych) do załącznika I,
i/lub
- wartości dopuszczalne ustalone dla substancji czynnej i/lub składników środka ochrony roślin istotnych z toksykologicznego punktu widzenia zgodnie z dyrektywami Rady 80/1107/EWG i 90/394/EWG,
mogły zostać przekroczone.

Aktualne dane dotyczące narażenia należy również podać, jeśli odpowiedni wzór obliczeniowy lub inne odpowiednie dane są niedostępne, aby dokonać oceny przewidzianej w ppkt 7.2.3.1.

Jeśli narażenie dermalne jest najistotniejszą drogą narażenia, badanie absorpcji dermalnej, jeśli jest dotychczas niedostępne, może być użytecznym badaniem alternatywnym dla uzyskania danych koniecznych do dopracowania oceny przewidzianej w ppkt 7.1.3.1.

Warunki dotyczące badania

Badanie należy przeprowadzić w realnych warunkach narażenia, biorąc pod uwagę proponowane warunki stosowania.

7.3. Absorpcja dermalna

Cel badania

Badanie dostarczy wyników pomiaru absorpcji poprzez skórę substancji czynnej i składników istotnych z toksykologicznego punktu widzenia.

Okoliczności, w których jest wymagane

Badania należy wykonać, jeśli narażenie dermalne jest istotną drogą narażenia i kiedy ocena zagrożenia wskazuje, że wartości dopuszczalne dla stanu zdrowia uległy przekroczeniu. Może to na przykład mieć miejsce w przypadku, gdy wyniki oceny lub pomiaru narażenia użytkownika przewidziane w ppkt 7.2.1.1 lub 7.2.1.2 wskazują, że:

- AOEL ustalone w kontekście włączenia substancji czynnej(-ych) do załącznika I,
i/lub
- wartości dopuszczalne ustalone dla substancji czynnej i/lub składników środka ochrony roślin istotnych z toksykologicznego punktu widzenia zgodnie z dyrektywami Rady 80/1107/EWG i 90/394/EWG mogą zostać przekroczone.

Warunki badania

W zasadzie należy podać dane z badań absorpcji *in vivo* przez skórę u szczura. Jeżeli wyniki oceny z zastosowaniem danych dotyczących absorpcji *in vivo* przez skórę zostały włączone do oceny zagrożenia, pozostaje wykazanie nadmiernego narażenia, może okazać się konieczne wykonanie porównawczych badań absorpcji *in vivo* u szczura i na skórze człowieka.

Wytyczne dotyczące badania

Należy posługiwać się odpowiednimi elementami wytycznej OECD 417. Dla zaplanowania badań może okazać się konieczne wzięcie pod uwagę wyników badań absorpcji substancji czynnej poprzez skórę.

7.4. Dostępne dane toksykologiczne dotyczące substancji nieaktywnych

Jeśli jest to możliwe, w kontekście dyrektywy 67/547/EWG oraz dyrektywy Komisji 91/155/EWG z dnia 5 marca 1991 r. określającej i ustanawiającej szczegółowe uzgodnienia dotyczące systemu szczególnych informacji o preparatach niebezpiecznych w związku z wykonaniem art. 10 dyrektywy Rady 88/379/EWG⁽²⁾ w odniesieniu do każdego składnika obojętnego należy złożyć kopię powiadomienia i arkusz danych dotyczących bezpieczeństwa. Należy przedłożyć wszystkie inne dostępne informacje.

⁽¹⁾ Dz.U. L 196 z 26.7.1990, str. 1.

⁽²⁾ Dz.U. L 76 z 22.3.1991, str. 35."