

31994L0079

L 354/16

URADNI LIST EVROPSKIH SKUPNOSTI

31.12.1994

DIREKTIVA KOMISIJE 94/79/ES
z dne 21. decembra 1994,
o spremembi direktive sveta 91/414/EGS o dajanju fitofarmaceutskih sredstev v promet

KOMISIJA EVROPSKIH SKUPNOSTI JE

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske Skupnosti,

ob upoštevanju Direktive Sveta 91/414/EGS z dne 15. julija 1991 o dajanju fotofarmaceutskih sredstev v promet, ⁽¹⁾ kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo 94/43/ES ⁽²⁾, in zlasti člena 18(2) Pogodbe,

ker Prilogi II in III k Direktivi 91/414/EGS določata zahteve za dokumentacijo, ki jo morajo vlagatelji predložiti za vključitev določene aktivne snovi v Prilogo I in za registracijo fitofarmaceutskega sredstva;

ker morajo v prilogah II in III vlagatelji čim bolj natančno navesti vse podrobnosti o zahtevanih informacijah, kot so okoliščine, pogoji in tehnični protokoli, iz katerih je treba pridobiti določene podatke; ker je te določbe treba vpeljati takoj, ko so na razpolago, tako da imajo vlagatelji možnost, da jih uporabijo pri pripravi svoje dokumentacije;

ker je sedaj mogoče uvesti več natančnosti v zvezi z zahtevanimi podatki o toksikoloških študijah in študijah metabolizma aktivne snovi, predpisanih iz oddelka 5, dela A Priloge II;

ker je sedaj mogoče uvesti tudi večjo natančnost v zvezi z zahtevanimi podatki o toksikoloških študijah fitofarmaceutskih sredstev, iz oddelka 7 dela A Priloge II;

ker so ukrepi, predpisani v tej direktivi, v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravstveno varstvo rastlin,

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

Člen 1

Direktiva 91/414/EGS se spremeni:

1. V delu A Priloge II, se oddelek z naslovom „5. Toksikološke študije in študije metabolizma aktivnih snovi“ nadomesti s Prilogo I k tej direktivi;
2. V delu A Priloge II se oddelek z naslovom „7. Toksikološke študije“ nadomesti s Prilogo II k tej direktivi;

3. Točka 1.2 uvoda k prilogama II in III se nadomesti z naslednjim:

„1.2 kadar je to primerno, se informacije pridobijo ob uporabi napotkov za testiranje v skladu z zadnjo sprejeto različico, navedeno ali opisano v tej prilogi; če gre za študije, ki so se začele pred začetkom veljavnosti spremembe te priloge, se informacije pridobijo z uporabo primernih nacionalno ali mednarodno potrjenih napotkov za testiranje, če teh ni, pa napotkov za testiranje, ki jih je sprejel pristojni organ;“

4. V točki 1.3 uvoda k prilogama II in III se na koncu doda naslednje: „še zlasti, kadar se ta priloga sklicuje na metodo EGS, ki predstavlja prenos metode, ki jo je razvila mednarodna organizacija (npr. OECD), lahko države članice sprejmejo, da se zahtevane informacije pridobijo v skladu z zadnjo različico te metode, če na začetku študij metoda EGS še ni bila posodobljena.“

Člen 2

Države članice sprejmejo zakone in druge predpise, potrebne za uskladitev s to direktivo, najpozneje do 31. januarja 1996. O tem takoj obvestijo Komisijo.

Države članice se v sprejetih predpisih sklicujejo na to direktivo ali pa sklic nanjo navedejo ob njihovi uradni objavi. Način sklicevanja določijo države članice.

Člen 3

Ta direktiva začne veljati 1. februarja 1995.

Člen 4

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

V Bruslju, 21. decembra 1994

Za Komisijo

René STEICHEN

Član Komisije

⁽¹⁾ UL L 230, 19.8.1991, str. 1.

⁽²⁾ UL L 227, 1.9.1994, str. 31.

PRILOGA I

„5. TOKSIKOLOŠKE ŠTUDIJE IN ŠTUDIJE METABOLIZMA

Uvod

- (i) Predloženi podatki, skupaj s podatki za enega ali več pripravkov, ki vsebujejo aktivno snov, morajo zadoščati za oceno možnega tveganja za ljudi, povezanega z ravnanjem in uporabo fitofarmaceutskih sredstev, ki vsebujejo aktivno snov, ter tveganja za ljudi, ki ga povzročajo ostanki fitofarmaceutskih sredstev v hrani in vodi. Predloženi podatki morajo zadoščati tudi za:
- odločitev o vključitvi aktivne snovi v Prilogo I,
 - opredelitev pogojev ali omejitev, povezanih z vključitvijo v Prilogo I,
 - razvrstitev aktivne snovi glede na možno nevarnost,
 - določitev relevantnega sprejemljivega dnevnega vnosa za ljudi,
 - določitev stopnje sprejemljive izpostavljenosti delavca,
 - določitev grafičnih simbolov za nevarnost, črkovnih znakov za nevarnost, standardnih opozoril in obvestil za zaščito ljudi, živali in okolja, ki morajo biti na embalaži (posodah),
 - opredelitev ukrepov prve pomoči ter ustreznih diagnostičnih in terapevtskih ukrepov v primeru zastrupitve ljudi, ter
 - oceno, kar zadeva vrsto in obseg možnega tveganja za ljudi, živali (predvsem domače živali in rejne živali) ter tveganja za druge neciljne vrste vretenčarjev.
- (ii) Raziskati in poročati je treba o vseh možnih škodljivih vplivih, ugotovljenih med običajnimi toksikološkimi študijami (vključno z učinki na organe in posebne sisteme, kot sta imunotoksičnost in nevrotoksičnost) ter pripraviti in poročati o dodatnih študijah, potrebnih za raziskavo morebitnih vpletenih mehanizmov, in za določitev vrednosti količin, pri katerih škodljivi vplivi niso bili opaženi, ter za oceno pomena teh vplivov. Predložiti je treba vse dostopne biološke podatke in informacije, pomembne za oceno toksikološkega profila testirane snovi.
- (iii) Glede na vpliv, ki ga nečistoče lahko imajo na toksikološko obnašanje, je pomembno, da se za vsako izvedeno študijo predloži podroben opis (specifikacija) uporabljenega materiala, kot je navedeno v oddelku 1, točka 1.1. Teste je treba opraviti z aktivno snovjo, kakršno se glede na specifikacijo uporablja pri proizvodnji pripravkov, ki so v postopku registracije, razen kadar se zahteva ali dovoljuje material, označen z radioaktivnimi markerji.
- (iv) Študije, v katerih se uporabljajo aktivne snovi, proizvedene v laboratoriju ali v poskusni proizvodnji, je treba ponoviti z aktivno snovjo iz proizvodnje, razen kadar je mogoče utemeljiti, da je uporabljena testirana snov s stališča toksikološkega testa in ocene enaka. V primeru negotovosti je treba predložiti primerne povezovalne študije, ki služijo kot podlaga za odločitev o ponovitvi študij.
- (v) Za študije določanja odmerkov, ki potekajo daljše obdobje, se po možnosti uporabi aktivna snov iz ene same serije, če njena stabilnost to omogoča.
- (vi) Za vse študije se predloži podatke o dejansko pridobljenih odmerkih v mg/kg telesne teže ali v drugih primernih enotah. Kadar se uporablja določanje odmerkov v prehranski košarici, mora biti testirana snov v prehranski košarici enakomerno porazdeljena.
- (vii) Kadar končni ostanek (kateremu bodo izpostavljeni porabniki ali delavci, kot je opredeljeno v Prilogi III, točka 7.2.3.), ki kot posledica metabolizma ali drugih procesov v ali na tretiranih rastlinah ali kot posledica predelave tretiranih proizvodov vsebuje snov, ki ni aktivna snov sama in ni opredeljena kot posledica metabolizma pri sesalcih, je treba izvesti študije toksičnosti teh snovi končnega ostanka, razen če je mogoče prikazati, da izpostavljenost porabnika ali delavca tem snovem ne predstavlja pomembnega tveganja za zdravje. Toksikokinetične študije in študije metabolizma v zvezi z metaboliti in razgradnimi produkti se izvede samo, če ugotovitev o toksičnosti metabolitov ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih rezultatov o aktivni snovi.

- (viii) Odločanje o vrsti testiranja testne snovi je odvisno od glavnih oblik izpostavljenosti. Kadar gre za izpostavljenost plinski fazi, je namesto oralnih študij morda primerneje izvesti inhalacijske študije.

5.1 Študije absorpcije, porazdelitve, izločanja in metabolizma pri sesalcih

Na tem področju se lahko zahtevajo dokaj omejeni podatki, kot so opisani spodaj in omejeni na eno preskusno vrsto (običajno podgano). Ti podatki zagotavljajo informacije, uporabne pri načrtovanju in razlagi poznejših testov toksičnosti. Informacije o razlikah med vrstami so lahko ključne pri ekstrapolaciji podatkov z živali na človeka; Podatki o prehajanju aktivne snovi skozi kožo, absorpciji, porazdelitvi, izločanju in metabolizmu se lahko uporabijo pri oceni tveganja za delavca. Vseh zahtevanih podrobnih podatkov na vseh področjih ni mogoče opredeliti, ker je natančnejša opredelitev potrebnih podatkov odvisna od rezultatov, pridobljenih za posamezne testirane snovi.

Namen testiranja:

Testi morajo zagotoviti dovolj podatkov za:

- oceno stopnje in obsega absorpcije,
- razporeditev v tkivu ter stopnjo in obseg izločanja testirane snovi in njenih metabolitov,
- določitev metabolitov in metabolnih poti.

Raziskati je treba vpliv količine odmerka na navedene parametre in ugotoviti, ali so rezultati po enem samem odmerku enaki rezultatom ponavljajočih se odmerkov.

Okoliščine, v katerih se test zahteva

Obvezno je poročilo o izvedeni toksikokinetični študiji na podganah z enkratnim oralnim vnosom dvojnega odmerka in s ponavljajočim oralnim vnosom enojnih odmerkov. V nekaterih primerih je treba izvesti dodatne študije na drugih vrstah (kot so koze ali piščanci).

Napotek za testiranje

Direktiva Komisije 87/302/EGS z dne 18. novembra 1987, ki tehničnemu napredku že devetih prilagaja Direktivo Sveta 67/548/EGS o približevanju zakonov in drugih predpisov o razvrščanju, pakiranju in označevanju nevarnih snovi ⁽¹⁾, del B Toksikokinetika.

5.2 Akutna toksičnost

Študije, podatki in informacije, ki jih je treba predložiti in oceniti, morajo zadoščati za določitev učinkov enkratne izpostavljenosti aktivni snovi in še posebej za določitev ali navedbo:

- toksičnosti aktivne snovi;
- časovnega poteka in značilnosti učinkov z vsemi podrobnostmi o vedenjskih spremembah in možnih makroskopskih patoloških ugotovitvah pri obdukciji;
- kadar je to mogoče, način toksičnega delovanja; ter
- možne nevarnosti, povezane z različnimi oblikami izpostavljenosti.

Poudarek mora biti na oceni stopenj toksičnosti, pridobljeni podatki pa morajo omogočati tudi razvrstitev aktivne snovi v skladu z Direktivo Sveta 67/548/EGS. Podatki, pridobljeni s testiranjem akutne toksičnosti, so zlasti pomembni pri oceni možne nevarnosti ob nesrečah.

5.2.1 Oralna toksičnost

Okoliščine, v katerih se zahteva

Vedno mora biti predloženo poročilo o akutni oralni toksičnosti aktivne snovi.

Napotek za testiranje

Test je treba opraviti v skladu s prilogo k direktivi Komisije 92/69/EGS z dne 31. julija 1992, ki tehničnemu napredku sedemnajstič prilagaja direktivo Sveta 67/548/EGS o približevanju zakonov in drugih predpisov o razvrščanju, pakiranju in označevanju nevarnih snovi ⁽²⁾, Metoda B1 ali B1 bis.

5.2.2 *Perkutana toksičnost*

Okoliščine, v katerih se zahteva

Vedno mora biti predloženo poročilo o akutni perkutani toksičnosti aktivne snovi.

Napotek za testiranje

Raziskati je treba lokalne in sistemične učinke. Test je treba izvesti v skladu z Direktivo 92/69/EGS, metoda B3.

5.2.3 *Inhalacijska toksičnost*

Okoliščine, v katerih se zahteva

Poročilo o inhalacijski toksičnosti aktivne snovi je obvezno, če je aktivna snov:

- plin ali utekočinjen plin,
- snov, ki se uporablja kot fumigant (zaplinjevalno sredstvo),
- snov, ki je vključena v pripravke za dimljenje, aerosole ali pripravke za sproščanje pare,
- snov, ki se nanaša z opremo za zamegljevanje,
- snov s parnim tlakom večjim od 10^{-2} Pa, ki je vključena v pripravke za uporabo v zavarovanih prostorih, kot so skladišča ali rastlinjaki,
- snov, ki je vključena v pripravke v obliki prahu, ki vsebujejo precejšen delež delcev premera manjšega od 50 μm (več kot 1 % teže), ali
- snov, ki je vključena v pripravke, ki se uporabljajo na način, ki povzroči nastanek večjega deleža delcev ali kapljic s premerom manjšim od 50 μm (več kot 1 % teže).

Napotek za testiranje

Test je treba izvesti v skladu z Direktivo 92/69/EGS, metoda B2.

5.2.4 *Draženje kože*

Namen testiranja

S testom se prikaže možnost draženja kože zaradi aktivne snovi ter reverzibilnost opaženih učinkov.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Draženje kože, ki jo povzroča aktivna snov, je treba določiti, razen kadar obstaja, kot je navedeno v napotku za testiranje, možnost hudih kožnih reakcij ali pa se učinke draženja kože lahko izključi.

Napotek za testiranje

Test akutnega draženja kože je treba izvesti v skladu z Direktivo 92/69/EGS, metoda B4.

5.2.5 *Draženje oči*

Namen testa

S testom se prikaže možnost draženja oči zaradi aktivne snovi ter reverzibilnost opaženih učinkov.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Teste draženja oči je treba izvesti, razen če obstaja, kot je navedeno v napotku za testiranje, možnost hudih poškodb oči.

Napotek za testiranje

Akutno draženje oči je treba določiti v skladu z Direktivo 92/69/EGS, metoda B5

5.2.6 *Preobčutljivost kože*

Namen testiranja

Test mora zagotoviti dovolj podatkov za oceno možnosti, da aktivna snov povzroča reakcijo preobčutljivosti kože.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Test je treba vedno izvesti, razen kadar je snov že znan povzročitelj reakcije preobčutljivosti kože.

Napotek za testiranje

Test je treba opraviti v skladu z Direktivo 92/69/EGS, metoda B6.

5.3. **Kratkotrajna toksičnost**

Študije kratkotrajne toksičnosti morajo biti načrtovane tako, da zagotovijo podatke o količini aktivne snovi, ki v pogojih študije nima toksičnih učinkov. Take študije zagotavljajo podatke o tveganju za vse tiste, ki rokujejo s pripravki, ki vsebujejo aktivno snov, ali jih uporabljajo. Študije kratkotrajne toksičnosti nudijo nujen vpogled v možno kumulativno delovanje aktivne snovi in tveganje za delavce, ki bi lahko bili močno izpostavljeni. Poleg tega kratkotrajne študije zagotavljajo uporabne informacije/podatke za načrtovanje študij kronične toksičnosti.

Predložene študije, podatki in informacije za oceno morajo zadoščati za določitev posledic ponavljajoče se izpostavljenosti aktivni snovi in zlasti za določitev ali navedbo:

- razmerja med odmerkom in škodljivimi učinki,
- toksičnosti aktivne snovi vključno s količinami, pri katerih škodljivi učinki niso bili opaženi, kadar je to mogoče,
- izpostavljenosti posameznih organov, kadar je to primerno,
- časovnega poteka in značilnosti zastrupitve s podrobnostmi o vedenjskih spremembah in možnih patoloških ugotovitvah pri obdukciji,
- posebnih toksičnih učinkov in povzročenih patoloških sprememb,
- kadar je to primerno, obstojnost in reverzibilnost nekaterih toksičnih učinkov, opaženih po prekinitvi doziranja,
- kadar je to mogoče, načina toksičnega delovanja in
- možne nevarnosti, povezane z različnimi oblikami izpostavljenosti.

5.3.1 *28-dnevna oralna študija*

Okoliščine, v katerih se zahteva

Čeprav 28-dnevne kratkotrajne študije niso obvezne, so lahko uporabne pri določanju obsega učinkov aktivne snovi. Kadar se izvajajo, je treba o njih poročati, ker so rezultati lahko še posebej pomembni za določanje prilagoditvenih odzivov, ki so v študijah kronične toksičnosti lahko prikriti.

Napotek za testiranje

Test je treba izvesti v skladu z Direktivo 92/69/EGS, metoda B7.

5.3.2 *90-dnevna oralna študija*

Okoliščine, v katerih se zahteva

Poročilo o študijah kratkotrajne oralne toksičnosti (90 dni) aktivne snovi za podgane in za pse mora biti vedno predloženo. Kadar obstajajo dokazi, da je pes statistično značilno bolj občutljiv in kadar je verjetno, da bodo ti podatki pomembni pri ekstrapoliranju dobljenih rezultatov na človeka, je treba izvesti 12-mesečno študijo toksičnosti za pse in predložiti pridobljene rezultate.

Napotek za testiranje

Direktiva 87/302/EGS, del B, test subkronične oralne toksičnosti.

5.3.3 *Druge študije*

Okoliščine, v katerih se zahtevajo

Za oceno izpostavljenosti delavca se priporočajo dodatne perkutane študije.

Pri hlapnih snoveh (parni tlak več kot 10^{-2} Pa) se na podlagi strokovnega mnenja določi, ali je treba opraviti kratkotrajno oralno ali inhalacijsko študijo izpostavljenosti.

Napotki za testiranje

- 28-dnevna dermalna študija: Direktiva 92/69/EGS, metoda B9,
- 90-dnevna dermalna študija: Direktiva 87/302/EGS, del B, subkronična študija dermalne toksičnosti,

- 28-dnevna inhalacijska študija: Direktiva 92/69/EGS, metoda B8,
- 90-dnevna inhalacijska študija: Direktiva 87/302/EGS, del B, študija subkronične inhalacijske toksičnosti.

5.4. Testiranje genotoksičnosti

Namen testiranja

Študije genotoksičnosti so pomembne za:

- napoved možne genotoksičnosti
- zgodnje ugotavljanje genotoksičnih rakotvornih snovi
- pojasnitev mehanizmov delovanja nekaterih rakotvornih snovi.

Za preprečevanje odzivov, ki nastanejo kot posledica načina testiranja se pri *in vitro* kakor tudi *in vivo* testih mutagenosti ne sme uporabiti prekomerno toksičnih odmerkov, kar velja kot splošni napotek. Pomembno je sprejeti prožen pristop z izbiro nadaljnjih testov, ki je odvisna od razlage rezultatov na posamezni stopnji.

5.4.1 Študije *in vitro*

Okoliščine, v katerih se zahtevajo

Poročila o testih mutagenosti *in vitro* (testi genske mutacije na bakterijah, test klastogenosti v celicah sesalcev in test genskih mutacij v celicah sesalcev) morajo biti vedno predložena.

Napotek za testiranje

Sprejemljivi napotki za testiranje so:

Direktiva 92/69/EGS, metoda B14 — test povratne mutacije pri *Salmonella Typhimurium*,

Direktiva 92/69/EGS, metoda B10 - *in vitro* citogenetski test pri sesalcih,

Direktiva 87/302/EGS, del B - *in vitro* test genskih mutacij v celicah sesalcev.

5.4.2 *In vivo* študije v somatskih celicah

Okoliščine, v katerih se zahteva

Če so vsi rezultati študij *in vitro* negativni, je treba testiranje nadaljevati z upoštevanjem drugih dostopnih podatkov (vključno s toksikokinetičnimi, toksikodinamičnimi in fizikalno-kemijskimi podatki ter podatki o analognih snoveh). Test je lahko študija *in vivo* ali *in vitro* ob uporabi drugega sistema metabolizma, kot je bil predhodni.

Če je *in vitro* citogenetski test pozitiven, je treba izvesti *in vivo* test z uporabo somatskih celic (metafazne analize v celicah kostnega mozga glodalcev ali test mikrojedr pri glodalcih).

Če so *in vitro* testi genskih mutacij pozitivni, je treba izvesti *in vivo* test za raziskavo nepredvidene sinteze DNA ali naključni test na miših.

Napotki za testiranje

Sprejemljivi napotki za testiranje so:

Direktiva 92/69/EGS, metoda B12 — mikrojedrski test,

Direktiva 87/302/EGS, del B — naključni test na miših,

Direktiva 92/69/EGS, metoda B11 - *in vivo* citogenetski test kostnega mozga sesalcev, kromosomska analiza.

5.4.3 *In vivo* študije v spolnih celicah

Okoliščine, v katerih se zahtevajo

Če je katerikoli rezultat *in vivo* študije v somatskih celicah pozitiven, je *in vivo* testiranje vpliva na spolne celice utemeljen. Ali je izvedba teh testov potrebna, je treba preučiti za vsak primer posebej ob upoštevanju informacij v zvezi s toksikokinetiko, uporabo in pričakovano izpostavljenostjo. Z ustreznimi testi je treba preučiti medsebojno vplivanje z DNA (kot na primer test dominantne letalnosti), ter s tem možnost dednih učinkov, ter se po možnosti izdelati kvantitativno oceno dednih učinkov. Zaradi zapletenosti kvantitativnih študij velja, da njihova izvedba zahteva dobro utemeljitev.

5.5 Dolgotrajna toksičnost in rakotvornost

Namen testiranja

Poročila o opravljenih študijah dolgotrajne toksičnosti, skupaj z drugimi podatki in informacijami o aktivni snovi morajo zadoščati za ugotavljanje posledic ponavljajoče se izpostavljenosti aktivni snovi in še zlasti za:

- določitev negativnih posledic izpostavljenosti aktivni snovi,
- določitev izpostavljenosti posameznih organov, kadar je to primerno,
- določitev razmerja med odmerkom in odzivom,
- ugotovitev sprememb znakov zastrupitve in njihovega izražanja, ter
- določitev količin, pri katerih škodljivi učinki niso bili opaženi.

Podatki o študijah rakotvornosti, skupaj z drugimi podatki in informacijami o aktivni snovi morajo zadoščati za oceno možne nevarnosti za ljudi pri ponavljajoči se izpostavljenosti aktivni snovi in še zlasti za:

- določitev rakotvornih učinkov, ki so posledica izpostavljenosti aktivni snovi,
- ugotovitev specifične vrste povzročenih tumorjev ter organa, na katerem nastajajo,
- določitev razmerja med odmerkom in odzivom, ter
- določitev najvišjega odmerka, ki še ne povzroča škodljivih posledic za negenotoksične rakotvorne snovi (mejni odmerek).

Okoliščine, v katerih se zahteva

Določitev dolgotrajne toksičnosti in rakotvornosti vseh aktivnih snovi je obvezna. Če se v izjemnih okoliščinah trdi, da takšno testiranje ni potrebno, je treba to trditev v celoti upravičiti s toksikokinetičnimi podatki, ki dokazujejo, da absorpcija aktivne snovi ne poteka v črevesju, skozi kožo ali preko dihal.

Pogoji testiranja

Študijo dolgotrajne oralne toksičnosti in rakotvornosti (dve leti) aktivne snovi je treba izvesti na podgani kot testni vrsti; te študije se lahko kombinirajo z drugimi.

Študijo rakotvornosti aktivne snovi je treba izvesti na miši kot testni vrsti.

Kadar se domneva, da rakotvornost povzroča mehanizem, ki ni genotoksičen, je treba predložiti dobro utemeljene dokaze, podprte s podatki iz testa ter podatki za obrazložitev možnega vpletenega mehanizma.

Če standardne referenčne točke za odzive na tretiranje hkrati predstavljajo kontrolne podatke, predhodno pridobljeni podatki lahko služijo kot pomoč pri razlagi posebnih študij rakotvornosti. Kadar se predhodno pridobljeni kontrolni podatki predložijo, morajo izhajati iz sočasnih študij na isti vrsti in rodovni liniji, gojeni v primerljivih pogojih. Informacije o predloženih predhodno pridobljenih kontrolnih podatkih morajo vključevati:

- opredelitev vrste in pasme/rodovne linije, ime dobavitelja, in izvor preskusnih živali, če ima dobavitelj več vzrejnih lokacij,
- naziv laboratorija in datume izvedbe študije,
- opis splošnih pogojev vzdrževanja živali, vključno z vrsto zaužite hrane in količino, kadar je to mogoče,
- približno starost kontrolnih živali v dnevih na začetku študije in v času usmrtitve ali pogina,
- opis vzorca smrtnosti kontrolne skupine, zabeleženega med študijo ali na koncu, in druga opažanja (npr. bolezni, okužbe),
- naziv laboratorija ter ime in priimek raziskovalcev, ki so študijo izvedli ter so odgovorni za zbiranje in razlago patoloških podatkov študije, ter
- izjavo o vrsti tumorjev, ki bi lahko skupaj povzročili kakršnekoli pojave.

Testirane odmerke, vključno z najvišjim, je treba izbrati na podlagi rezultatov testiranja kratkotrajne toksičnosti in kadar so v času načrtovanja omenjenih študij na voljo, na podlagi podatkov o metabolizmu in toksikokinetiki. V študiji rakotvornosti mora količina najvišjega odmerka povzročiti znake minimalne toksičnosti, kot na primer rahel upad prirasta telesne mase (manj kot 10 %) brez odmiranja tkiv ali nasičenosti metabolizma ter brez bistvene spremembe običajne življenjske dobe zaradi drugih posledic in ne tumorjev.

Če se študija dolgotrajne toksičnosti izvede ločeno, mora najvišji odmerek povzročiti jasne znake toksičnosti brez povečane smrtnosti. Višji odmerki, ki povzročajo povečano toksičnost, za ocenjevanje niso primerni.

Pojava benignih in malignih tumorjev se pri zbiranju podatkov in sestavljanju poročil ne sme združevati, razen če obstajajo jasni dokazi, da benigni tumorji sčasoma postanejo maligni. Prav tako se v poročilih ne sme združevati različnih, nepovezanih benignih ali malignih tumorjev, ki se pojavljajo v istem organu. Zaradi preglednosti in jasnosti je pri poročanju o pojavu tumorjev treba uporabljati terminologijo, kot jo je razvilo Ameriško društvo toksikoloških patologov ⁽³⁾ ali iz Hanoverskega registra tumorjev, *Hannover Tumour Registry* (RENI). Uporabljeni sistem je treba navesti v poročilu.

Biološki material izbran za histopatološko preiskavo mora vključevati material, ki zagotavlja nadaljnje informacije o poškodbah, ugotovljenih z makroskopskim patološkim pregledom. Kadar je za pojasnitev mehanizmov delovanja primerno, je treba izvesti posebne histološke (barvanje) in histokemične postopke in preiskave z elektronskim mikroskopom ter jih v poročilu navesti.

Napotek za testiranje

Študije je treba izvesti v skladu z direktivo 87/302/EGS, del B, Test kronične toksičnosti, test rakotvornosti ali kombinirani test kronične toksičnosti/rakotvornosti.

5.6 Reprodukтивna toksičnost

Negativni učinki na razmnoževanje so dveh vrst:

- zmanjšanje plodnosti samcev ali samic, in
- vplivi na običajni razvoj potomcev (razvojna toksičnost).

Raziskati in navesti je treba možne učinke na vse vidike reprodukativne fiziologije samcev in samic ter možne učinke na prenatalni in postnatalni razvoj. Če se v izjemnih okoliščinah trdi, da preskušanje ni potrebno, je tako odločitev treba popolnoma utemeljiti.

Če standardne referenčne točke za odzive na tretiranje hkrati predstavljajo kontrolne podatke, predhodno pridobljeni podatki lahko služijo kot pomoč pri razlagi posebnih študij razmnoževanja. Kadar se predhodno pridobljeni kontrolni podatki predložijo, morajo izhajati iz sočasnih študij na isti vrsti in rodovni liniji, gojeni v primerljivih pogojih. Informacije o predloženih, predhodno pridobljenih kontrolnih podatkih morajo vključevati:

- opredelitev vrste in rodovne linije, ime dobavitelja in izvor preskusnih živali, če ima dobavitelj več vzrejnih lokacij,
- naziv laboratorija in datume izvedbe študije,
- opis splošnih pogojev vzdrževanja živali, vključno z vrsto zaužite hrane in količino, kadar je to mogoče,
- približno starost kontrolnih živali v dnevih, na začetku študije in v času usmrtnitve ali pogina,
- opis vzorca smrtnosti kontrolne skupine, zabeleženega med študijo ali na koncu, in druga opažanja (npr. bolezni, okužbe), in
- naziv laboratorija in ime ter priimek raziskovalca, odgovornega za zbiranje in razlago toksikoloških podatkov študije.

5.6.1 Večgeneracijske študije

Namen testiranja

Predložene študije, skupaj z drugimi ustreznimi podatki in informacijami o aktivni snovi, morajo zadoščati za ugotavljanje vplivov ponavljajoče se izpostavljenosti aktivni snovi na razmnoževanje, in zlasti za:

- določitev posrednih in neposrednih učinkov na razmnoževanje, ki so posledica izpostavljenosti aktivni snovi,
- določitev vsakega povečanja splošnih toksičnih učinkov (opaženih med testiranjem kratkotrajne in kronične toksičnosti),
- določitev razmerja med odmerkom in odzivom, določitev in opažanje sprememb v toksičnih znakih, in
- določitev količin, pri katerih škodljivi učinki niso bili opaženi.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Poročilo o študiji reproduktivne toksičnosti na vsaj dveh generacijah podgan je obvezno.

Napotek za testiranje

Teste je treba izvesti v skladu z Direktivo 87/302/EGS, del B, test reproduktivne toksičnosti na dveh generacijah. Poleg tega je treba predložiti tudi podatke o teži reproduktivnih organov.

Dopolnilne študije

Kadar je to potrebno za boljšo razlago vplivov na razmnoževanje in če teh podatkov še ni na voljo, je morda treba izvesti dopolnilne študije za predložitev naslednjih podatkov o:

- ločenih študijah za samce in samice,
- tridelnih modelih (*three segment designs*)¹,
- dominantni letalnosti (smrtnosti) za plodnost samcev,
- navzkrižnem parjenju tretiranih samcev z netretiranimi samicami in obratno,
- vplivih na nastanek in razvoj semenčic (spermatogenezo),
- vplivih na nastanek in razvoj jajčec (oogenezo),
- gibljivosti, mobilnosti in morfologiji semenčic, ter
- preiskavi hormonske aktivnosti.

5.6.2 Študije vpliva toksičnosti na razvoj potomcev

Namen testiranja

Predložene študije morajo skupaj z drugimi podatki in informacijami o aktivni snovi zadoščati za oceno učinkov ponavljajoče se izpostavljenosti aktivni snovi na razvoj zarodka in plodu, in zlasti za:

- določitev posrednih in neposrednih učinkov na razvoj zarodka in plodu, ki so posledica izpostavljenosti aktivni snovi,
- določitev toksičnosti aktivne snovi preko matere,
- ugotovitev razmerja med odmerkom in opaženimi odzivi pri samici in mladičih,
- ugotavljanje sprememb znakov zastrupitve in njihovega izražanja, ter
- določitev količin, pri katerih škodljivi učinki niso bili opaženi.

Testi bodo zagotovili dodatne informacije o vsakem povečanju splošnih toksičnih učinkov na breje živali.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Testiranje je obvezno.

Pogoji testiranja

Vpliv toksičnosti na razvoj potomcev je treba določiti za podgano in kunca na oralen način. Podatke o deformacijah in odstopanjih je treba podati ločeno. Predložiti je treba tudi glosar izrazov in diagnostičnih načel za deformacije in odstopanja.

Napotek za testiranje

Teste je treba izvesti v skladu z Direktivo 87/302/EGS, del B, test teratogenosti — za glodalce in neglodalce.

5.7 Študije zapoznele nevrotoksičnosti

Namen testiranja

S testom se zagotovi dovolj podatkov za oceno zapoznele nevrotoksičnosti po akutni izpostavljenosti aktivni snovi.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Te študije je treba izvesti za snovi s primerljivo ali sorodno sestavo, kot je sestava snovi, ki lahko povzročijo zapoznelo nevrotoksičnost, kot so na primer organofosfati.

Napotki za testiranje

Teste je treba izvesti v skladu s smernico 418 OECD.

5.8 Druge toksikološke študije

5.8.1 Študije toksičnosti metabolitov, navedene v točki uvoda (vii)

Običajno se dodatne študije, kadar se nanašajo na druge snovi, ki niso aktivne snovi, ne zahtevajo.

Odločitev o potrebnih dodatnih študijah je treba sprejeti za vsak primer posebej.

5.8.2 Dodatne študije aktivne snovi

Za jasnejši prikaz opaženih učinkov je v nekaterih primerih treba izvesti dodatne študije. Te študije lahko vključujejo:

- študije absorpcije, distribucije, izločanja in metabolizma,
- študije o možnih nevrotoksičnih učinkih,
- študije o možnih imunotoksikoloških učinkih,
- študije o drugih načinih delovanja.

Odločitev o opravljanju potrebnih dodatnih študij je treba sprejeti za vsak primer posebej ob upoštevanju rezultatov dostopnih toksikoloških študij in študij metabolizma in najpomembnejših oblik izpostavljenosti.

Zahtevane študije je treba načrtovati posamično, glede na preučevane parametre, ter zastavljene cilje.

5.9 Zdravstveni podatki

Kadar so na voljo ter brez vpliva na določbe člena 5 Direktive Sveta 80/1107/EGS z dne 27. novembra 1980 o varstvu delavcev pred tveganji, povezanimi s kemijskimi, fizikalnimi in biološkimi sredstvi pri delu ⁽⁴⁾, je treba predložiti praktične podatke in informacije, pomembne za prepoznavanje simptomov zastrupitve in za učinkovito prvo pomoč ter terapevtske ukrepe. Predložiti je treba natančnejša napotila za raziskave protistrupov v farmakologiji ali varnostni farmakologiji na podlagi raziskav na živalih. Kadar je to primerno, je treba raziskati in poročati o učinkovitosti možnih protistrupov.

Podatki in informacije v zvezi z vplivom izpostavljenosti človeka, kadar so na voljo in so zahtevane kakovosti, so še posebej pomembni pri potrjevanju veljavnosti izdelanih ekstrapolacij in zaključkov glede ciljnih organov, razmerja odmerka — odziv in reverzibilnosti toksičnih učinkov. Te podatke je mogoče pridobiti za naključno ali poklicno izpostavljenost.

5.9.1 Zdravstveni nadzor osebja v proizvodnji

Predložiti je treba poročila o programih nadzora zdravja zaposlenih in podrobne informacije o zasnovi programa, o izpostavljenosti aktivni snovi in drugim kemikalijam. Poročila morajo vključevati, kadar je to izvedljivo, podatke v zvezi z načinom delovanja aktivne snovi. Kadar so dostopna, morajo poročila vključevati tudi podatke o osebju, izpostavljenih v proizvodnih obratih ali po uporabi aktivne snovi (npr. pri preskusih učinkovitosti).

Predložiti je treba vse dostopne podatke o preobčutljivosti in pojavu alergij pri delavcih in drugih osebju, izpostavljenih aktivni snovi, in vključiti, kadar je to primerno, kakršnekoli podatke o pojavu hiperpreobčutljivosti. Predložene informacije morajo vključevati podrobne podatke o pogostosti, stopnji in trajanju izpostavljenosti, opaženih simptomih in drugih pomembnih kliničnih podatkih.

5.9.2 *Neposredno opazovanje, npr. klinični primeri in nesreče z zastrupitvijo*

Predložiti je treba poročila, pripravljena na podlagi dostopnih strokovnih člankov ali uradnih poročil o kliničnih primerih in pojavih zastrupitev ter poročila o drugih nadaljnjih študijah. Poročila morajo vsebovati popoln opis narave, stopnje in trajanja izpostavljenosti, opaženih kliničnih simptomov, prve pomoči in terapevtskih ukrepov, ter opravljenih meritev in opazovanj. Informacije iz povzetkov in izvlečkov ne zadoščajo.

Dokumentacija, podprta z potrebnimi podrobnimi podatki, je lahko še posebej pomembna pri potrjevanju ekstrapolacij podatkov z živali na človeka in pri ugotavljanju nepričakovanih škodljivih posledic, specifičnih za človeka.

5.9.3 *Ugotovitve o izpostavljenosti prebivalcev in epidemiološke študije, če je to primerno*

Kadar so epidemiološke študije na voljo in so podprte s podatki o stopnji in trajanju izpostavljenosti ter izvedene v skladu s priznanimi standardi ⁽⁵⁾, so še zlasti pomembne in jih je treba predložiti.

5.9.4 *Diagnoza zastrupitve (določitev aktivne snovi, metabolitov), posebni znaki zastrupitve, klinični testi*

Predložiti je treba, kadar je na voljo, podroben opis kliničnih znakov in simptomov zastrupitve, vključno z zgodnjimi znaki zastrupitve z vsemi podatki o kliničnih testih, pomembnih za postavitev diagnoze, ter podrobne podatke o časovnih potekih v zvezi z zaužitjem, izpostavljenostjo skozi kožo ali vdihavanjem različnih količin aktivne snovi.

5.9.5 *Predlagan potek zdravljenja: ukrepi prve pomoči, protistrupi, zdravstvena oskrba*

Predložiti je treba ukrepe prve pomoči za primer zastrupitve (dejanske ali suma na zastrupitev) in kontaminacije oči.

V celoti je treba opisati postopke zdravljenja v primeru zastrupitve ali kontaminacije oči, vključno z uporabo protistрупov, kadar so na voljo. Predložiti je treba informacije o učinkovitosti alternativnih postopkov zdravljenja, ki temeljijo na praktičnih izkušnjah, če obstajajo, ali na teoretični podlagi. Opisati je treba kontraindikacije, povezane z določenimi pogoji in postopki zdravljenja, še posebej tistimi, ki se nanašajo na splošne zdravstvene težave.

5.9.6 *Pričakovane posledice zastrupitve*

Kadar so posledice zastrupitve znane, jih je treba opisati, njihovo trajanje in vpliv:

- vrste, stopnje in trajanja izpostavljenosti ali zaužitja, ter
- različnih časovnih obdobij med izpostavljenostjo ali zaužitjem in začetkom zdravljenja.

5.10 **Povzetek toksičnosti za sesalce in skupna ocena**

Predložiti je treba povzetek vseh podatkov in informacij, iz odstavkov od 5.1 do 5.10, ter podrobno in kritično oceno teh podatkov, ki se oblikuje skladno z ustreznimi merili in napotki za vrednotenje in odločanje, s posebnim poudarkom na možnem ali dejanskem tveganju za človeka in živali ter obsegu, kakovosti in zanesljivosti baze podatkov.

Kadar je to primerno, je treba z vidika ugotovitev v zvezi z analitskimi lastnostmi serij aktivne snovi (odstavek 1.11) in morebitnimi povezovalnimi študijami (odstavek 5.(iv)), dokazati ustreznost podatkov, predloženih za oceno toksikoloških lastnosti tehnične aktivne snovi.

Na podlagi ocene baze podatkov ter ustreznih meril in napotkov za odločanje, je treba predložiti utemeljitve za predlagane vrednosti količin, pri katerih škodljivi učinki niso bili opaženi pri ustreznih študijah.

Na podlagi teh podatkov je treba predložiti znanstveno utemeljene predloge za določitev sprejemljivega dnevnega vnosa in stopnje sprejemljive izpostavljenosti delavca aktivni snovi.

⁽¹⁾ UL L 133, 30.5.1988, str. 1.

⁽²⁾ UL L 383A, 29.12.1992, str. 1.

⁽³⁾ *Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria — Guides for Toxicologic Pathology*, Standardiziran sistem nomenklature in diagnostičnih meril — smernice za toksikološko patologijo.

⁽⁴⁾ UL L 327, 3.12.1980, str. 8.

⁽⁵⁾ Smernice za dobro epidemiološko prakso za poklicne in okoljske raziskave, ki jih je razvila Delovna skupina za epidemiologijo Združenja kemičnih proizvajalcev kot del Epidemiološkega centra za vire in informacije (ERIC); Pilotski projekt, 1991.“

PRILOGA II

„7. TOKSIKOLOŠKE ŠTUDIJE

Za pravilno vrednotenje toksičnosti pripravkov mora biti na voljo dovolj informacij o akutni toksičnosti, draženju in preobčutljivosti, ki jo povzroča aktivna snov. Če je to mogoče, je treba predložiti dodatne informacije in podatke o načinu toksičnega delovanja, toksikoloških lastnostih in vseh drugih znanih toksikoloških vidikih aktivne snovi.

Z vidika vpliva, ki ga lahko imajo nečistoče in druge sestavine na toksikološko obnašanje, je pomembno, da se za vsako predloženo študijo zagotovi podroben opis (specifikacija) uporabljenega materiala. Teste je treba izvesti s fitofarmaceutskim sredstvom, ki je v postopku registracije.

7.1 Akutna toksičnost

Študije, podatki in druge informacije, ki jih je treba predložiti in vrednotiti, morajo zadoščati za določitev učinkov enkratni izpostavljenosti fitofarmaceutskemu sredstvu, in zlasti za določitev ali navedbo:

- toksičnosti fitofarmaceutskega sredstva,
- toksičnosti fitofarmaceutskega sredstva v odnosu na aktivno snov
- časovnega poteka in značilnosti učinkov z vsemi podrobnostmi o vedenjskih spremembah in možnih makroskopskih patoloških ugotovitvah pri obdukciji,
- kadar je to mogoče, način toksičnega delovanja, ter
- možne nevarnosti, povezane z različnimi oblikami izpostavljenosti.

Poudarek mora biti na oceni stopenj toksičnosti, pridobljene informacije in podatki pa morajo zadoščati tudi za razvrstitev fitofarmaceutskega sredstva v skladu z Direktivo Sveta 78/631/EGS. Podatki, pridobljeni s testi akutne toksičnosti, so še zlasti pomembni pri oceni možne nevarnosti ob nesrečah.

7.1.1 Oralna toksičnost

Okoliščine, v katerih se zahteva

Test akutne oralne toksičnosti je obvezen, razen če vlagatelj pri pristojnem organu lahko zadovoljivo utemelji sklicevanje na člen 3.2 Direktive Sveta 78/631/EGS.

Napotki za testiranje

Test je treba izvesti v skladu z Direktivo 92/69/EGS, metoda B1 ali B1 bis.

7.1.2 Perkutana toksičnost

Okoliščine, v katerih se zahteva

Test akutne perkutane toksičnosti je obvezen, razen če vlagatelj pri pristojnem organu lahko zadovoljivo utemelji sklicevanje na člen 3.2 Direktive Sveta 78/631/EGS.

Napotki za testiranje

Test je treba izvesti v skladu z Direktivo 92/69/EGS, metoda B3.

7.1.3 Inhalacijska toksičnost

Namen testiranja

S testom se določi inhalacijsko toksičnost fitofarmaceutskega sredstva za podgane ali dima, ki se razvija iz njega.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Test je treba izvesti, kadar je fitofarmaceutsko sredstvo:

- plin ali utekočinjen plin,
- pripravek, ki proizvaja dim ali je fumigant,
- pripravek, ki se nanaša z opremo za zamegljevanje,
- pripravek, ki sprošča paro,

- aerosol,
- prah, ki vsebuje precejšen delež delcev premera manjšega od 50 µm (več kot 1 % teže),
- namenjeno nanašanju iz letal v primerih, kadar je inhalacijska izpostavljenost relevantna,
- pripravek, ki vsebuje aktivno snov s parnim tlakom, večjim od 10⁻² Pa, namenjen uporabi v zavarovanih prostorih, kot so skladišča ali rastlinjaki,
- namenjeno nanašanju na način, ki povzroči nastanek večjega deleža delcev ali kapljic s premerom manjšim od 50 µm (več kot 1 % teže).

Napotek za testiranje

Test je treba izvesti v skladu z Direktivo 92/69/EGS, metoda B2.

7.1.4 *Draženje kože*

Namen testiranja

S testom se prikaže možnost draženja kože zaradi fitofarmacevtskega sredstva ter možnost reverzibilnosti opaženih učinkov.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Dražilnost kože fitofarmacevtskega sredstva je treba določiti, razen če obstaja, *kot je navedeno v napotku za testiranje, možnost hudih kožnih reakcij ali se učinke draženja kože lahko izključi.*

Napotek za testiranje

Test je treba izvesti v skladu z Direktivo 92/69/EGS, metoda B4.

7.1.5 *Draženje oči*

Namen testiranja

S testom se prikaže možnost draženja oči ter možnost reverzibilnosti opaženih učinkov.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Test draženja oči je obvezen, razen kadar obstaja možnost hudih poškodb oči, kot je navedeno v napotku za testiranje.

Napotek za testiranje

Draženje oči je treba določiti v skladu z Direktivo 92/69/EGS, metoda B5.

7.1.6 *Preobčutljivost kože*

Namen testiranja

S testom se zagotovi dovolj podatkov za oceno možnosti, da bo fitofarmacevtsko sredstvo povzročilo reakcije preobčutljivosti kože.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Test je obvezen, razen kadar je že znano, da ima(-jo) aktivna(-e) snov(-i) ali dodatki lastnosti, ki povzročajo preobčutljivostno reakcijo kože.

Napotek za testiranje

Test je treba izvesti v skladu z Direktivo 92/69/EGS, metoda B6.

7.1.7 *Dodatne študije za kombiniranje fitofarmacevtskih sredstev*

Namen testiranja

V določenih primerih je morda treba izvesti študije iz točk od 7.1.1 do 7.1.6 za mešanice fitofarmacevtskih sredstev, kadar etiketa sredstva vključuje zahteve za uporabo fitofarmacevtskega sredstva z drugimi fitofarmacevtskimi sredstvi in/ali z dodatki (*adjuvants*) kot mešanico v tanku škropilnice. Odločitev o potrebnih dodatnih študijah je treba sprejeti za vsak primer posebej, ob upoštevanju rezultatov študij akutne toksičnosti posameznih fitofarmacevtskih sredstev, možnosti izpostavljenosti mešanici sredstev in dostopnih informacij/podatkov ali praktičnih izkušenj s temi ali podobnimi sredstvi.

7.2 Podatki o izpostavljenosti

7.2.1 Izpostavljenost delavca

Tveganja za tiste, ki uporabljajo fitofarmacevtska sredstva, so odvisna od fizikalnih, kemijskih in toksikoloških lastnosti sredstva kot tudi od vrste sredstva (razredčeno/nerazredčeno) ter od oblike, stopnje in trajanja izpostavljenosti. Pridobiti je treba dovolj informacij in podatkov ter jih predložiti za oceno obsega izpostavljenosti aktivni(m) snovi(em) in/ali toksikološko pomembnim sestavinam v fitofarmacevtskem sredstvu, ki se lahko pojavijo v predlaganih pogojih uporabe. Podatki morajo zagotoviti tudi podlago za izbiro ustreznih zaščitnih ukrepov, vključno z osebno zaščitno opremo, ki jo morajo uporabljati delavci in mora biti navedena na etiketi.

7.2.1.1 Ocena izpostavljenosti delavca

Namen ocene

S pomočjo primernega modela izračuna, kadar je ta na voljo, je treba oceniti možno izpostavljenost delavca ob predlaganih pogojih uporabe.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Oceno izpostavljenosti delavca je vedno treba izvesti.

Pogoji ocene

Oceniti je treba vse vrste nanašanja in predlagane opreme za uporabo fitofarmacevtskega sredstva ob upoštevanju zahtev, ki izhajajo iz določb o razvrščanju in označevanju Direktive 78/631/EGS o ravnanju z nerazredčenim ali razredčenim sredstvom in različnimi vrstami in velikostmi posod, ki se uporabljajo za mešanje, polnjenje, nanos fitofarmacevtskega sredstva, ter podnebnih pogojev, čiščenja in rednega vzdrževanja opreme za nanos.

Najprej se ocena izdela ob predpostavki, da delavec ne uporablja osebne zaščitne opreme.

Kadar je to primerno, se izdela druga ocena ob predpostavki, da delavec uporablja učinkovito in lahko dosegljivo zaščitno opremo, enostavno za uporabo. Kadar so zaščitni ukrepi navedeni na etiketi, se to v oceni upošteva.

7.2.1.2 Meritve izpostavljenosti delavca

Namen testiranja

Test mora zagotoviti dovolj podatkov za oceno izpostavljenosti delavca, ki se lahko pojavi ob predlaganih pogojih uporabe.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Predložiti je treba podatke o dejanski izpostavljenosti ob relevantnih oblikah izpostavljenosti, kadar ocena tveganja kaže, da je presežena zdravju škodljiva mejna vrednost. To se na primer zgodi, ko rezultati ocene izpostavljenosti delavca iz točke 7.2.1.1. kažejo, da je lahko presežena:

- Sprejemljiva raven(i) izpostavljenosti delavca, določena v dokumentaciji za vključitev aktivne(-ih) snovi v Prilogo I, in/ali
- Mejne vrednosti, določene za aktivno snov in/ali toksikološko pomembne(-ih) sestavin(-e) fitofarmacevtskega sredstva v skladu z Direktivo Sveta 80/1107/EGS in Direktivo Sveta 90/394/EGS z dne 28. junija 1990 o varstvu delavcev pred tveganji, povezanimi z izpostavljenostjo rakotvornim snovem pri delu ⁽¹⁾

,

Podatke o dejanski izpostavljenosti je treba predložiti tudi, kadar ni na voljo ustreznega računskega modela ali ustreznih podatkov za oceno iz točke 7.2.1.1.

Kadar je izpostavljenost kože najpomembnejša oblika izpostavljenosti, so test dermalne absorpcije ali rezultati subakutne dermalne študije, če že niso na voljo, uporaben alternativni test za zagotovitev podatkov za izboljšanje ocene iz točke 7.2.1.1.

Pogoji testiranja

Test je treba izvesti v realnih pogojih izpostavljenosti ob upoštevanju predlaganih pogojev uporabe.

7.2.2 Izpostavljenost drugih navzočih oseb

Ob nanašanju fitofarmacevtskega sredstva so lahko izpostavljene tudi druge navzoče osebe. Predložiti je treba dovolj informacij in podatkov, da se zagotovi podlaga za izbiro primernih pogojev uporabe, da se izključijo druge osebe iz območja tretiranja ter določijo varne razdalje.

Namen ocene

Oceno se izdelava ob uporabi primernega računskega modela, kadar je ta na voljo, ter se oceni morebitna izpostavljenost drugih navzočih oseb ob predlaganih pogojih uporabe.

Okoliščine, v katerih se ocena zahteva

Oceno izpostavljenosti navzočih oseb je treba vedno izdelati.

Pogoji ocene

Ocene izpostavljenosti navzočih oseb je treba izdelati za vsak način nanosa. Ocena se izdelava ob predpostavki, da te osebe ne uporabljajo osebne zaščitne opreme.

Meritve izpostavljenosti drugih navzočih oseb se lahko zahtevajo, ko ocene pokažejo vzrok za skrb.

7.2.3 Izpostavljenost delavca

Delavci so lahko izpostavljeni po nanosu fitofarmacevtskih sredstev, ko vstopajo na tretirana polja ali v prostore ali pri ravnanju s tretiranimi rastlinami ali rastlinskimi proizvodi, na katerih ostajajo ostanki. Predložiti je treba zadosti podatkov in informacij, da se zagotovi podlaga za izbiro primernih zaščitnih ukrepov, vključno z čakalno dobo in dobo ponovnega vstopa (delovna korenica).

7.2.3.1 Ocena izpostavljenosti delavca

Namen ocene

Oceno je treba izdelati ob uporabi primernega računskega modela, kadar je ta na voljo, za oceno izpostavljenosti delavca ob predlaganih pogojih uporabe.

Okoliščine, v katerih se ocena zahteva

Oceno izpostavljenosti delavca je treba vedno izdelati.

Pogoji ocenjevanja

Oceno izpostavljenosti delavca je treba izdelati za vsak posevek in vsako nalogo, ki jo delavec opravi.

Najprej se izdelava ocena ob uporabi dostopnih podatkov o pričakovani izpostavljenosti ob predpostavki, da delavec ne uporablja osebne zaščitne opreme.

Kadar je to primerno, se izdelava druga ocena ob predpostavki, da delavec uporablja učinkovito in lahko dostopno zaščitno opremo, ki je enostavna za uporabo.

Kadar je to primerno, se izdelava nadaljnjo ocena ob uporabi podatkov o količini ostankov, ki jih je mogoče odstraniti, ob predlaganih pogojih uporabe.

7.2.3.2 Meritve izpostavljenosti delavca

Namen testiranja

Test mora zagotoviti dovolj podatkov za oceno izpostavljenosti delavca, ki se lahko pojavijo ob predlaganih pogojih uporabe.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Predložiti je treba podatke o dejanski izpostavljenosti za vse oblike izpostavljenosti, če ocena tveganja kaže, da je presežena zdravju škodljiva mejna vrednost. To se na primer zgodi, kadar rezultati ocene izpostavljenosti delavca iz točke 7.2.3.1 kažejo, da so lahko preseženi:

- stopnje sprejemljive izpostavljenosti delavca(-ev), določeni v dokumentaciji za vključitev aktivne(-ih) snovi v Prilogo I,

in/ali

- mejne vrednosti, določene za aktivno snov in/ali toksikološko pomembno(-e) sestavino(-e) fitofarmacevtskega sredstva v skladu z direktivama Sveta 80/1107/EGS in 90/394/EGS.

Podatke o dejanski izpostavljenosti je treba predložiti tudi, kadar ni na voljo primernega računskega modela ali primernih podatkov za oceno iz točke 7.2.3.1.

Kadar je izpostavljenost kože najpomembnejša oblika izpostavljenosti, je test dermalne absorpcije, če že ni na voljo, lahko uporaben alternativni test za zagotovitev podatkov za izboljšanje ocene iz točke 7.1.3.1.

Pogoji testiranja

Test je treba izvesti v stvarnih pogojih izpostavljenosti ob upoštevanju predlaganih pogojev uporabe.

7.3 Dermalna absorpcija

Namen testiranja

Test mora zagotoviti merjenje absorpcije aktivne snovi in toksikološko pomembnih sestavin preko kože.

Okoliščine, v katerih se zahteva

Študijo je treba izvesti, ko je dermalna izpostavljenost pomembna oblika izpostavljenosti in kadar ocena tveganja kaže, da je presežena zdravju škodljiva mejna vrednost. To se na primer zgodi, kadar rezultati ocene ali meritve izpostavljenosti delavca iz točk 7.2.1.1. ali 7.2.1.2. kažejo, da so lahko preseženi:

- stopnje sprejemljive izpostavljenosti delavca(-ev), določeni v dokumentaciji za vključitev aktivne(-ih) snovi v Prilogo I,

in/ali

- mejne vrednosti, določene za aktivno snov in/ali toksikološko pomembno(-e) sestavino(-e) fitofarmacevtskega sredstva v skladu z direktivama Sveta 80/1107/EGS in 90/394/EGS.

Pogoji testiranja

Načeloma je treba predložiti študijo o absorpciji na koži podgane *in vivo*. Če potem, ko se rezultati ocene na podlagi podatkov o absorpciji na koži *in vivo* vključijo v oceno tveganja, obstaja indikacija o preseženi izpostavljenosti, je morda treba opraviti *in vivo* primerjalno študijo absorpcije na koži podgane in človeka.

Napotek za testiranje

Uporabiti je treba ustrezne elemente OECD smernice 417. Za načrtovanje študij je morda treba upoštevati rezultate študij absorpcije aktivnih(-e) snovi na koži.

7.4 Razpoložljivi toksikološki podatki v zvezi z drugimi snovmi, ki niso aktivne snovi

Kadar je na voljo, je treba za vsak dodatek v formulaciji predložiti kopijo prijave in varnostnega lista v skladu z Direktivo 67/548/EGS in Direktivo Komisije 91/155/EGS z dne 5. marca 1991, ki opredeljujeta in predpisujeta urejanje sistema posebnih informacij v zvezi z nevarnimi pripravki ob izvajanju člena 10 Direktive Sveta 88/379/EGS ⁽²⁾. Predložiti je treba tudi vse druge dostopne informacije.

⁽¹⁾ UL L 196, 26.7.1990, str. 1.

⁽²⁾ UL L 76, 22.3.1991, str. 35.“