

394L0079

31.12.94

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS OFFICIELLA TIDNING

Nr L 354/16

KOMMISSIONENS DIREKTIV 94/79/EG

av den 21 december 1994

om ändring av rådets direktiv 91/414/EEG om utsläppande av växtskyddsmedel på marknaden

EUROPEISKA GEMENSKAPERNAS KOMMISSION
HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen,

med beaktande av rådets direktiv 91/414/EEG av den 15 juli 1991 om utsläppande av växtskyddsmedel på marknaden⁽¹⁾, senast ändrat genom direktiv 94/43/EG⁽²⁾, särskilt artikel 18.2 i detta, och

med beaktande av följande:

I bilagorna II och III till direktiv 91/414/EEG anges kraven på den dokumentation som de sökande skall lämna i samband med ansökan om upptagande av ett verksamt ämne i bilaga I och om godkännande av ett växtskyddsmedel.

Det är nödvändigt att i bilagorna II och III så noggrant som möjligt ange för de sökande vilka uppgifter som fordras, t. ex. de förhållanden, krav och försöksprotokoll som skall ligga till grund för vissa uppgifter. Dessa bestämmelser bör införas så snart som möjligt för att de sökande skall kunna tillämpa dem då de sammanställer sin dokumentation.

Det är nu möjligt att införa mer detaljerade krav för uppgifter om toxikologiska och metaboliska studier av det verksamma ämne som anges i bilaga II del A avsnitt 5.

Det är nu även möjligt att införa mer detaljerade krav för uppgifter om toxikologiska studier av det växtskyddsmedel som anges i bilaga II del A avsnitt 7.

De åtgärder som föreskrivs i detta direktiv är förenliga med yttrandet från Ständiga kommittén för växtskydd.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Direktiv 91/414/EEG ändras på följande sätt:

1. I bilaga II del A skall avsnittet "5. Toxikologiska och metaboliska studier av det verksamma ämnet" ersättas med bilaga I till detta direktiv.
2. I bilaga III del A skall avsnittet "7. Toxikologiska studier" ersättas med bilaga II till detta direktiv.

3. I inledningen till bilagorna II och III skall punkten 1.2 ersättas med följande: "1.2 Den skall, i förekommande fall, tas fram med tillämpning av de riktlinjer för testet som avses i den senast antagna versionen. I fråga om studier som inletts före ikraftträdandet av ändringen av denna bilaga, skall dokumentationen tas fram med tillämpning av lämpliga internationellt eller nationellt erkända riktlinjer eller, om sådana saknas, riktlinjer som den behöriga myndigheten godtar."

4. I inledningen till bilagorna II och III skall följande läggas till i slutet av punkt 1.3: "Medlemsstaterna kan, särskilt när hänvisning i denna bilaga görs till en EEG-metod som består i omsättning av en metod som utvecklats av en internationell organisation (t. ex. OECD), godta att de begärda uppgifterna tas fram med hjälp av den senaste versionen av denna metod om EEG-metoden ännu inte uppdaterats då studierna påbörjas."

Artikel 2

Medlemsstaterna skall sätta i kraft de lagar och andra författningar som är nödvändiga för att följa detta direktiv senast den 31 januari 1996. De skall genast underrätta kommissionen detta.

När en medlemsstat antar dessa bestämmelser skall de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen skall göras skall varje medlemsstat själv utfärda.

Artikel 3

Detta direktiv träder i kraft den 1 februari 1995.

Artikel 4

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.

Utfärdat i Bryssel den 21 december 1994.

På kommissionens vägnar

René STEICHEN

Ledamot av kommissionen

⁽¹⁾ EGT nr L 230, 19.8.1991, s. 1.

⁽²⁾ EGT nr L 227, 1.9.1994, s. 31.

BILAGA I

5. TOXIKOLOGISKA STUDIER OCH METABOLISMSTUDIER

Inledning

- i) De uppgifter som lämnas skall, tillsammans med dem som lämnats för ett eller flera preparat innehållande det verksamma ämnet, vara tillräckliga för att det skall gå att bedöma de risker som ämnet kan medföra för människor i samband med hantering och användning av växtskyddsmedel som innehåller det verksamma ämnet, och de risker som resthalter i livsmedel och vatten kan medföra för människor. De lämnade uppgifterna skall dessutom vara tillräckliga för att
 - ett beslut skall kunna fattas om huruvida det verksamma ämnet kan tas upp i bilaga I,
 - fastställa lämpliga villkor eller begränsningar i samband med ett eventuellt upptagande i bilaga I,
 - klassificera det verksamma ämnets farlighet,
 - fastställa ett relevant acceptabelt dagligt intag (ADI, "acceptable daily intake") för människor,
 - fastställa en godtagbar användarexponering (AOEL, "acceptable operator exposure level(s)"),
 - fastställa de farosymboler, farobeteckningar, samt risk- och skyddsfraser till skydd för människor, djur och miljö som skall påföras förpackningar (behållare),
 - fastställa lämpliga första hjälpen-åtgärder samt lämpliga diagnostiska och terapeutiska åtgärder som skall vidtas vid förgiftningsfall hos människor, och
 - göra en bedömning av arten och omfattningen av riskerna för människor, djur (arter som normalt utfodras, hålls eller konsumeras av människor) samt för andra ryggradsdjur som inte är målorganismer.
- ii) Det finns ett behov av att undersöka och rapportera varje eventuellt skadlig effekt som upptäcks vid toxikologiska rutinundersökningar (inbegripet effekter på organ och speciella system, exempelvis immunotoxikologi och neurotoxikologi) samt att genomföra och rapportera sådana ytterligare studier som kan vara nödvändiga för att undersöka den möjliga mekanismen, fastställa NOAEL-värden ("no observed adverse effect levels") och bedöma dessa effekters betydelse. Alla tillgängliga biologiska uppgifter och upplysningar som är relevanta för en bedömning av det undersökta ämnets toxikologiska profil skall rapporteras.
- iii) Med hänsyn till att föroreningar kan påverka de toxikologiska egenskaperna, är det nödvändigt att i varje studie lämna en detaljerad beskrivning (specifikation) av det använda materialet, i enlighet med avsnitt 1 punkt 11. Studier bör utföras med användning av det verksamma ämne som anges i specifikationen för framställning av preparat som skall godkännas, utom när radioaktivt märkt material krävs eller tillåts.
- iv) Om studier utförs med hjälp av ett verksamt ämne som framställts i ett laboratorium eller i en pilotanläggning skall studierna upprepas med det industriellt framställda verksamma ämnet, om det inte kan bestyrkas att det använda försöksmaterialet i grunden är detsamma som för det toxikologiska försöket och utvärderingen. I osäkra fall skall lämpliga kompletterande studier framläggas så att avgörande kan fattas om huruvida studierna bör upprepas.
- v) Vid studier där ämnet tillförs under en viss tidsrymd bör det verksamma ämnet helst komma från en och samma sats, om dess stabilitet tillåter detta.
- vi) Vid alla studier skall den faktiskt uppnådda dosen i mg/kg kroppsvikt, liksom i varje annan lämplig enhet rapporteras. Om ämnet tillförs med hjälp av födoämnen skall försöksämnet vara jämnt fördelat i födoämnet.
- vii) Om den slutliga resthalten (som konsumenter eller arbetstagare i enlighet med bilaga III punkt 7.2.3 kommer att utsättas för), till följd av metabolism eller någon annan process i eller på behandlade växter, innehåller ett ämne som varken utgörs av det verksamma ämnet eller av en metabolit i däggdjur, är det nödvändigt att utföra toxikologiska studier av dessa beståndsdelar i resthalten, om det inte kan bevisas att exponering för dessa ämnen inte utgör en nämnvärd hälsorisk för konsumenter eller arbetstagare. Toxikokinetiska och metabolismstudier avseende metaboliter och nedbrytningsprodukter bör endast utföras om de toxikologiska resultaten av metaboliten inte kan utvärderas med hjälp av de resultat som är tillgängliga avseende det verksamma ämnet.
- viii) Det sätt på vilket försöksämnet tillförs är beroende av de huvudsakliga exponeringsvägarna. Om exponeringen huvudsakligen sker via gasfasen kan det vara mer ändamålsenligt att utföra inhalationstest istället för orala test.

5.1 Absorptions-, distributions-, utsöndrings- och metabolismstudier på däggdjur

På detta område krävs endast ett begränsat antal uppgifter, som anges nedan och som inskränker sig till en försöksdjurart (vanligtvis råttor). Dessa uppgifter kan ge upplysningar som är användbara vid utformningen och tolkningen av efterföljande toxicitetstest. Det bör dock understrykas att upplysningar om skillnader mellan arterna kan vara av avgörande betydelse vid överföring av djurdata till människor och att upplysningar om hudupptag, absorption, distribution, utsöndring och metabolism kan vara till nytta vid bedömningen av riskerna vid användandet. Det är inte möjligt att ange detaljerade krav på uppgifter inom alla områden eftersom de exakta kraven är beroende av de resultat som erhålls för varje enskilt verksamt ämne.

Syfte med testet

Testerna bör ge tillräckliga upplysningar för att det skall gå att

- utvärdera absorptionsgrad och -omfattning,
- utvärdera försöksämnets distribution i vävnader, utsöndringsgraden och -omfattningen av detta samt relevanta metaboliter,
- identifiera metaboliter och metabolismvägar.

Doseffekten på dessa parametrar och huruvida resultaten är olika beroende på om ämnet tillförts vid ett eller vid upprepade tillfällen bör även undersökas.

Förhållanden då test krävs

En toxikokinetisk studie av en engångsdos på råttor (oral tillförsel) med minst två olika doseringar samt en upprepade toxikokinetisk studie av en engångsdos på råttor (oral tillförsel) skall utföras och rapporteras. I vissa fall kan det visa sig vara nödvändigt att utföra ytterligare studier på någon annan djurart (exempelvis get eller kyckling).

Riktlinjer för test

Kommissionens direktiv 87/302/EEG av den 18 november 1987 om anpassning till tekniska framsteg för nionde gången av rådets direktiv 67/548/EEG om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen⁽¹⁾, del B "Toxikokinetik".

5.2 Akut toxicitet

De studier, uppgifter och upplysningar som skall framläggas och utvärderas skall vara tillräckligt omfattande för att följderna av en enda exponering för det verksamma ämnet skall kunna identifieras och följande kunna fastställas:

- Det verksamma ämnets toxicitet.
- Effekternas karakteristika och verkningstid med alla detaljer om beteendeförändringar och eventuella patologiska rön av betydelse vid obduktion.
- Toxiskt verknings sätt där det är möjligt.
- Relativa risker i samband med olika exponeringssätt.

Även om betoningen bör ligga på en uppskattning av toxicitetens omfattning skall de framtagna upplysningarna möjliggöra en klassificering av det verksamma ämnet i enlighet med rådets direktiv 67/548/EEG. De upplysningar som framkommit genom tester av akut toxicitet är särskilt viktiga för bedömningen av de risker som kan uppstå vid olyckor.

5.2.1 Oral

Förhållanden då test krävs

Det verksamma ämnets akuta orala toxicitet skall alltid rapporteras.

Riktlinjer för test

Testet skall utföras i enlighet med bilagan till kommissionens direktiv 92/69/EEG av den 31 juli 1992 om anpassning till tekniska framsteg för sjuttonde gången av rådets direktiv 67/548/EEG om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen⁽²⁾, metod B1 eller B1a.

⁽¹⁾ EGT nr L 133, 30.5.1988, s. 1.

⁽²⁾ EGT nr L 383A, 29.12.1992, s. 1.

5.2.2 *Genom huden*

Förhållanden då test krävs

Det verksamma ämnets akuta dermala toxicitet skall alltid rapporteras.

Riktlinjer för test

Både lokala och systemiska effekter skall undersökas. Testet skall utföras i enlighet med kommissionens direktiv 92/69/EEG, metod B3.

5.2.3 *Inandning*

Förhållanden då test krävs

Det aktiva ämnets inandningstoxicitet skall rapporteras, om det verksamma ämnet

— utgörs av en gas eller flytande gas,

— skall användas som fumigant,

— skall ingå i ett preparat som utvecklar rök eller ånga, eller presenteras i aerosolform,

— skall användas i dimuströstning,

— har ett ångtryck om 1×10^{-2} Pa och skall ingå i preparat för användning i slutna utrymmen, exempelvis lager eller växthus,

— skall ingå i pulverpreparat innehållande en betydande andel partiklar med en diameter om 50 μ m (1 % på viktbasis), eller

— skall ingå i preparat som vid användning bildar en betydande andel partiklar eller droppar med en diameter om $< 50 \mu$ m (1 % på viktbasis).

Riktlinjer för test

Testet skall utföras i enlighet med kommissionens direktiv 92/69/EEG, metod B2.

5.2.4 *Hudirritation*

Syfte med testet

Testet skall visa i vilken mån det verksamma ämnet irriterar huden och även omfatta de observerade effekternas eventuella reversibilitet.

Förhållanden då test krävs

Det aktiva ämnets hudirriterande verkan skall fastställas, utom i sådana fall där det i enlighet med riktlinjerna för test kan förmodas att ämnet kan ge allvarliga irritationer på huden eller att sådana effekter kan uteslutas.

Riktlinjer för test

Tester avseende akut hudirriterande verkan skall utföras i enlighet med kommissionens direktiv 92/69/EEG, metod B4.

5.2.5 *Ögonirritation*

Syfte med testet

Testet skall visa i vilken mån det verksamma ämnet irriterar ögonen och även omfatta de observerade effekternas eventuella reversibilitet.

Förhållanden då test krävs

Tester avseende ögonirritation skall utföras, utom i sådana fall där det i enlighet med riktlinjerna för test kan förmodas att ämnet kan ge allvarliga irritationer på ögonen.

Riktlinjer för test

Den akuta ögonirritationen skall fastställas i enlighet med kommissionens direktiv 92/69/EEG, metod B5.

5.2.6 *Hudsensibilisering*

Syfte med testet

Testet skall ge tillräckligt med upplysningar för att en bedömning skall kunna göras av i vilken mån det aktiva ämnet kan framkalla hudsensibiliseringsreaktioner.

Förhållanden då test krävs

Tester skall alltid utföras, utom i sådana fall där det är känt att ämnet medför hudsensibilisering.

Riktlinjer för test

Tester skall utföras i enlighet med kommissionens direktiv 92/69/EEG, metod B6.

5.3 Korttidstoxicitet

Studier om korttidstoxicitet skall utformas så att de ger upplysningar om i vilken mängd det verksamma ämnet under försöksförhållanden kan tolereras utan toxisk verkan. Sådana studier ger användbar information om riskerna för dem som hanterar och använder preparat innehållande det verksamma ämnet. Korttidsstudier ger i synnerhet en betydelsefull inblick i det verksamma ämnets eventuella kumulativa verkningar och riskerna för de starkt exponerade arbetstagarna. Dessutom ger korttidsstudier värdefull information för utformningen av studier om kronisk toxicitet.

De studier, uppgifter och upplysningar som skall framläggas och utvärderas skall vara tillräckligt omfattande för att följderna av upprepad exponering för det verksamma ämnet skall kunna identifieras och för att särskilt följande skall kunna fastställas:

- Sambandet mellan dos och negativa effekter.
- Det verksamma ämnets toxicitet, om möjligt med angivande av NOEL-värdet.
- Målorgan, i tillämpliga fall.
- Förgiftningens karakteristika och verkningstid med alla detaljer om beteendeförändringar och eventuella patologiska fynd av betydelse vid obduktion.
- Specifika toxiska effekter och patologiska förändringar som uppkommit.
- I tillämpliga fall, beständigheten och reversibiliteten av vissa toxiska effekter efter det att tillförseln har upphört.
- Beskrivning, om möjligt, av toxisk verkningsmekanism.
- Relativa risker i samband med olika exponeringsvägar.

5.3.1 Oral 28-dagarsstudie**Förhållanden då test krävs**

Även om det inte är obligatoriskt att utföra 28-dagars korttidsstudier, så kan dessa vara till nytta vid test avseende dosval. Om studierna utförs skall de rapporteras eftersom resultaten kan vara av särskilt värde för identifiering av adaptiva reaktioner som kan döljas vid studier av kronisk toxicitet.

Riktlinjer för test

Tester skall utföras i enlighet med kommissionens direktiv 92/69/EEG, metod B7.

5.3.2 Oral 90-dagarsstudie**Förhållanden då test krävs**

Det verksamma ämnets orala korttidstoxicitet (90 dagar) hos både råttor och hund skall alltid rapporteras. Om det fastställs att hunden är betydligt känsligare, och om dessa uppgifter kan anses vara av värde när resultaten överförs på människor, skall en tolv månaders toxicitetsstudie på hundar utföras och rapporteras.

Riktlinjer för test

Direktiv 87/302/EEG, del B, "Test avseende subkronisk oral toxicitet".

5.3.3 Andra exponeringssätt**Förhållanden då test krävs**

För bedömning av användarexponering kan ytterligare dermala studier vara av värde.

För flyktiga ämnen (1×10^{-2} Pascal) krävs en expertbedömning för att avgöra om korttidsstudierna skall utföras oralt eller genom inandning.

Riktlinjer för test

- 28 dagar dermalt: Direktiv 92/69/EEG, metod B9.

- 90 dagar dermalt: Direktiv 87/302/EEG, del B, "Test avseende subkronisk oral toxicitet".
- 28 dagar inandning: Direktiv 92/69/EEG, metod B8.
- 90 dagar inandning: Direktiv 87/302/EEG, del B, "Test avseende subkronisk oral toxicitet".

5.4 Gentoxicitet

Syfte med testet

Dessa studier är av värde för

- förutsägelse av eventuell gentoxicitet,
- tidig identifiering av gentoxiska carcinogener,
- kännedom om vissa carcinogens verkningsmekanismer.

För att undvika svar som utgör artefakter i testsystemet får mycket höga doser inte användas vare sig vid *in vitro*- eller *in vivo*-prövningar av mutagenicitet. Denna åtgärd skall ses som en allmän riktlinje. Det är viktigt att ett flexibelt förfarande antas så att ytterligare tester kan göras alltefter hur resultaten vid varje enskilt test utfaller.

5.4.1 *In vitro*-studier

Förhållanden då test krävs

Mutagenicitetstest *in vitro* (bakteriella tester av genmutation, clastogenicitetstest på däggdjursceller och genmutationstest med däggdjursceller) skall alltid utföras.

Riktlinjer för test

Tillåtna riktlinjer för test är

direktiv 92/69/EEG, metod B14 — test avseende reversibel mutation med *salmonella Typhimurium*,

direktiv 92/69/EEG, metod B14 — cytogenetiskt *in vitro*-test med däggdjur,

direktiv 87/302/EEG, del B — genmutationstest *in vitro* med däggdjursceller.

5.4.2 *In vivo*-studier med somatiska celler

Förhållanden då test krävs

Om alla resultat från studier *in vitro* utfaller negativt skall ytterligare tester göras med beaktande av annan tillgänglig information (inklusive toxikokinetiska, toxikodynamiska och fysikalisk-kemiska uppgifter samt uppgifter om analoga ämnen). Testet kan utgöras av en *in vitro*- eller en *in vivo*-studie där ett annat metaboliskt system används än det eller de som användes tidigare.

Om det cytogenetiska *in vitro*-testet är positivt skall ett *in vivo*-test med somatiska celler utföras (metafasanalys i ryggmärg från gnagare eller mikrokärntest på gnagare).

Om ett av genmutationstesterna *in vitro* utfaller positivt skall ett *in vivo*-test för att undersöka sporadisk DNA-syntes eller ett spotttest på mus utföras.

Riktlinjer för test

Tillåtna riktlinjer för test är

direktiv 92/69/EEG, metod B12 — mikrokärntest,

direktiv 87/302/EEG, del B — spotttest på mus,

direktiv 92/69/EEG, metod B11 — cytogenetiskt *in vivo*-benmärgstest på ryggradsdjur, kromosomanalys.

5.4.3 *In vivostudier med groddceller*

Förhållanden då test krävs

Om något resultat från en *in vivo*-studie med somatiska celler utfaller positivt kan det vara berättigat att utföra test *in vivo* med groddceller. Nödvändigheten av att utföra sådana tester skall avgöras från fall till fall med hänsyn till toxikokinetik, användning och förväntad exponering. Med lämpliga testmetoder bör DNA-interaktion (t. ex. prövning av dominant letalmutationer) och potentiella ärftliga effekter undersökas samt, om möjligt, en kvantitativ bestämning av de ärftliga effekterna göras. Det är allmänt erkänt att det krävs goda skäl för att genomföra kvantitativa studier eftersom de är så komplicerade.

5.5 Kronisk toxicitet och cancerogenicitet

Syfte med testet

Utförda och rapporterade långtidsstudier skall, tillsammans med andra relevanta uppgifter och upplysningar om det verksamma ämnet, vara tillräckligt uttömmande för att följderna av en långvarig exponering för det verksamma ämnet skall kunna identifieras och särskilt för att

- identifiera negativa effekter till följd av exponering för det verksamma ämnet,
- i förekommande fall, identifiera målorgan,
- fastställa sambandet mellan dos och respons,
- identifiera förändringar i de symtom och tecken på förgiftning som observerats, och
- fastställa NOAEL-värdet.

På liknande sätt skall cancerogenicitetsstudierna, tillsammans med andra relevanta uppgifter och upplysningar om det verksamma ämnet, vara tillräckligt uttömmande för att det skall gå att bedöma riskerna för människor vid upprepad exponering för det verksamma ämnet och särskilt för att

- identifiera cancerogena effekter till följd av exponering för det verksamma ämnet,
- fastställa de uppkomna tumörernas art och organspecificitet,
- fastställa sambandet mellan dos och respons,
- i fråga om icke-gentoxiska carcinogener, fastställa den maximidos som inte medför några negativa effekter (tröskeldos).

Förhållanden då test krävs

Alla verksamma ämnens kroniska toxicitet skall fastställas. Om det i undantagsfall hävdas att sådana tester inte är nödvändiga skall detta till fullo bevisas, exempelvis genom att det är toxikokinetiskt fastställt att det verksamma ämnet inte tas upp vare sig via tarmen, huden eller lungorna.

Testförhållanden

Studier (två år) av det verksamma ämnets orala långtidstoxicitet och cancerogenitet skall utföras på råttor. Dessa studier kan kombineras.

En cancerogenitetsstudie av det verksamma ämnet skall utföras på möss.

Om en icke-gentoxisk mekanism för cancerogeniteten anses vara sannolik, skall väl grundade skäl för detta framläggas tillsammans med relevanta försöksdata och sådana uppgifter som är nödvändiga för att klargöra den förmodade verkningsmekanismen.

Vid bedömning av behandlingseffekter med hjälp av standardiserade referenspunkter som utgörs av samtidigt utvunna kontrolldata, kan även historiska kontrolldata vara till nytta vid tolkningen av vissa cancerogenitetsstudier. Om historiska kontrolldata framläggas skall de härröra från samma art och stam som hållits under liknande förhållanden och komma från samtida studier. De uppgifter som lämnas om historiska kontrolldata skall innehålla

- identifikation av art och stam, leverantörens namn, samt uppgift om den särskilda kolonin, om leverantören har flera anläggningar,
- laboratoriets namn och datum för studiens genomförande,
- beskrivning av de allmänna förhållanden under vilka djuren hållits, inbegripet foderart och -märke och, om möjligt, den mängd som konsumerats,
- kontrolljurens ungefärliga ålder i dagar vid påbörjandet av studien och vid den tidpunkt djuren avlivades eller dog,
- beskrivning av mortaliteten i kontrollgruppen som den observerats under eller vid avslutandet av studien samt andra relevanta observationer (t. ex. sjukdomar, infektioner),
- namn på laboratoriet och de vetenskapsmän som ansvarat för insamlandet och tolkningen av patologiska data från studien, och
- en redogörelse för arten av de tumörer som kan ha kombinerats för att ta fram incidensdata.

Testdoseringarna, inklusive den högsta testdosen, skall väljas på grundval av resultaten från korttidsförsök samt metabolism- och toxikokinetiska uppgifter om sådana finns tillgängliga vid den tidpunkt de ifrågasvarande studierna planeras. Den högsta dosen för cancerogenicitetsstudien skall fastställas så att den framkallar minimala förgiftningssymtom, exempelvis en obetydlig kroppsviktstförlust (mindre än 10 %), utan att förorsaka vävnadsnekros eller metabolisk mätnad och utan att i väsentlig grad ändra den normala livslängden på annat sätt än genom tumörer. Om studien av

långtidstoxicitet utförs separat bör den högsta doseringsmängden framkalla klara förgiftningssymtom, dock utan att orsaka en överdrivet hög dödlighet. Högre doser som orsakar en mycket hög toxicitet är inte relevanta för de bedömningar som skall göras.

Vid insamlandet av uppgifter och sammanställandet av rapporter får förekomsten av benigna och maligna tumörer inte kombineras, om det inte finns klara bevis för att benigna tumörer med tiden blir maligna. På liknande sätt får ojämförbara, oassocierade tumörer i ett organ, vare sig de är benigna eller maligna, inte kombineras vid rapporteringen. För att undvika missförstånd bör en terminologi användas i nomenklaturen, samt vid rapportandet av tumörer, motsvarande den som utarbetats av Amerikanska sällskapet för toxikologisk patologi⁽¹⁾ eller av Tumörregistret i Hannover (RENI). Den använda terminologin skall anges.

Det är av stor vikt att biologiskt material som väljs ut för histopatologisk undersökning även omfattar material som kan ge ytterligare kännedom om skador som framkommer vid patologisk undersökning. Om det är relevant för att klargöra verkningmekanismerna, och om tillgängliga, skall histologiska specialmetoder (färgning) och histokemiska metoder användas och elektronmikroskopiska undersökningar utföras och rapporteras.

Riktlinjer för test

Studierna skall utföras i enlighet med direktiv 87/302/EEG, del B, "Kronisk toxicitetstest, cancerogenicitetstest eller kombinerat kronisk toxicitets- och cancerogenicitetstest".

5.6 Reproduktionstoxicitet

De negativa effekterna på reproduktionen kan indelas i två huvudgrupper, nämligen

- störningar i den manliga eller kvinnliga fertiliteten, och
- störningar i den normala utvecklingen hos avkomman (utvecklingstoxicitet).

Eventuella effekter på alla aspekter av manlig och kvinnlig reproduktionsfysiologi skall, liksom eventuella effekter på prenatal och postnatal utveckling, undersökas och rapporteras. Om det i undantagsfall hävdas att en sådan undersökning är onödigt skall detta till fullo bevisas.

Vid bedömning av behandlingseffekter med hjälp av den standardiserade referenspunkten som utgörs av samtidigt utvunna kontrolldata, kan historiska kontrolldata vara till nytta vid tolkningen av vissa reproduktionsstudier. Om historiska kontrolldata framläggas skall de härröra från samma art och stam som hållits under liknande förhållanden och komma från tidsenliga studier. De uppgifter som lämnas om historiska kontrolldata skall innehålla

- identifikation av art och stam, leverantörens namn, uppgift om den särskilda kolonin, om leverantören har flera filialer,
- laboratoriets namn och datum för studiens genomförande,
- beskrivning av de allmänna förhållanden under vilka djuren hållits, inbegripet foderslag och -märke och, om möjligt, den mängd som konsumerats,
- kontrolldjurens ungefärliga ålder i dagar vid påbörjandet av studien och vid den tidpunkt djuren avlivades eller dog,
- beskrivning av mortaliteten i kontrollgruppen som den observerats under eller vid avslutandet av studien samt andra relevanta observationer (t. ex. sjukdomar, infektioner),
- namn på laboratoriet och de vetenskapsmän som ansvarat för insamlandet och tolkningen av toxikologiska data från studien, och

5.6.1 Flergenerationsstudier

Syfte med testet

De studier som rapporteras skall, tillsammans med andra relevanta uppgifter och upplysningar om det verksamma ämnet, vara tillräckliga för att följderna av en långvarig exponering för det verksamma ämnet skall kunna identifieras och särskilt vara tillräckliga för att

- identifiera direkta och indirekta effekter på reproduktionen till följd av exponering för det verksamma ämnet,

⁽¹⁾ *Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria — Guides for Toxicologic Pathology.*

- identifiera varje förstärkning av allmänna toxiska verkningar (som noterats vid test avseende korttids- och kronisk toxicitet),
- fastställa sambandet mellan dos och respons och att identifiera förändringar i de symtom och tecken på förgiftning som observerats, och
- fastställa NOAEL-värdet.

Förhållanden då test krävs

En studie av reproduktionstoxicitet utförd på minst två generationer råttor skall alltid utföras och rapporteras.

Riktlinjer för test

Studierna skall utföras i enlighet med direktiv 87/302/EEG, del B, "Reproduktionstoxicitetstest på två generationer". Dessutom skall reproduktionsorganens organvikt rapporteras.

Kompletterande studier

Om det är nödvändigt för en bättre bedömning av effekterna på reproduktionen, och i den mån dessa uppgifter ännu inte finns tillgängliga, kan det vara nödvändigt att utföra kompletterande studier för att inhämta följande uppgifter:

- Separata studier på hannar och honor.
- Tre segment utföranden.
- Dominant letaltest avseende effekter på den manliga fertiliteten.
- Korsvis parning av behandlade hannar med obehandlade honor och vice versa.
- Effekter på spermatogenes.
- Effekter på oogenes.
- Spermans motilitet, mobilitet och morfologi.
- Undersökning av hormonaktivitet.

5.6.2 Utvecklingstoxikologiska studier

Syfte med testet

De studier som rapporteras skall, tillsammans med andra relevanta uppgifter och upplysningar om det verksamma ämnet, vara tillräckliga för att effekterna på embryots och fostrets utveckling till följd av en upprepad exponering för det verksamma ämnet skall kunna bedömas och skall vara tillräckliga särskilt för att

- identifiera direkta och indirekta effekter på embryots och fostrets utveckling till följd av exponering för det verksamma ämnet,
- identifiera maternell toxicitet,
- fastställa dos-responssambandet hos modern och avkomman,
- identifiera förändringar i observerade förgiftningssymtom och -tecken, och
- fastställa NOAEL-värdet.

Dessutom skall testerna ge ytterligare upplysningar om varje förhöjning av de allmäntoxiska effekterna hos dräktiga djur.

Förhållanden då test krävs

Tester skall alltid utföras.

Testförhållanden

Utvecklingstoxicitet skall bestämmas oralt hos både råttor och kanin. Missbildningar och variationer bör rapporteras separat. En ordlista över terminologi och diagnostiska principer för missbildningar och variationer skall innefattas i rapporten.

Riktlinjer för test

Studierna skall utföras i enlighet med direktiv 87/302/EEG, del B, Teratogenicitetstest — på gnagare och icke-gnagare.

5.7 Studier avseende fördröjd neurotoxicitet

Syfte med testet

Testet skall ge tillräckligt med uppgifter för en bedömning av huruvida det verksamma ämnet kan framkalla fördröjd neurotoxicitet till följd av akut exponering.

Förhållanden då test krävs

I fråga om ämnen som är strukturellt liknande eller besläktade med dem som kan framkalla en fördröjd neurotoxicitet, exempelvis organofosfater, skall studier alltid utföras.

Riktlinjer för test

Testerna skall utföras i enlighet med OECD:s riktlinje 418.

5.8 Andra toxikologiska studier

5.8.1 Toxicitetsstudier av metaboliter i enlighet med punkt vi i inledningen

Kompletterande studier utgör inte ett rutinkrav när de avser andra ämnen än det verksamma ämnet.

Beslut om huruvida det finns behov av kompletterande studier skall avgöras från fall till fall.

5.8.2 Kompletterande studier av det verksamma ämnet

I vissa fall kan det visa sig vara nödvändigt att utföra kompletterande studier för att ytterligare belysa observerade effekter. Dessa studier bör omfatta

- studier av absorption, distribution, utsöndring och metabolism,
- studier av den neurotoxikologiska potentialen,
- studier av den immunotoxikologiska potentialen,
- studier av andra tillförsätsätt.

Beslut om huruvida det finns behov av kompletterande studier skall fattas från fall till fall, med beaktande av resultaten från tillgängliga studier avseende toxikologi och metabolism samt de viktigaste exponeringsvägarna.

De studier som krävs skall utformas på individuell basis med hänsyn till de särskilda parametrar som skall undersökas och de mål som skall uppnås.

5.9 Medicinska uppgifter

I mån av tillgång, och utan att det påverkar bestämmelserna i artikel 5 i rådets direktiv 80/1107/EEG av den 27 november 1980 om skydd för arbetstagare mot risker vid exponering för kemiska, fysikaliska och biologiska agenser i arbetet⁽¹⁾, skall praktiska uppgifter och upplysningar om fastställande av förgiftningssymtom och om effektiviteten av första hjälpen och terapeutiska åtgärder framläggas. Mer detaljerade uppgifter om utarbetandet av motgifter och behandlingsfarmakologi med hjälp av djurförsök skall även framläggas. I tillämpliga fall skall effektiviteten av eventuella motgifter undersökas och rapporteras.

Uppgifter och upplysningar om effekter vid human exponering, om sådana uppgifter finns tillgängliga och är av lämplig kvalitet, är synnerligen värdefulla vid fastställandet av tillförlitligheten av utförda extrapolationer och av slutsatser som dragits avseende målorgan, samband mellan dos och respons samt reversibiliteten av de toxiska verkningarna. Sådana uppgifter kan erhållas till följd av oavsiktlig eller yrkesmässig exponering.

5.9.1 Medicinsk övervakning av personal vid tillverkningsanläggning

Rapporter om program för hälsokontroll av arbetstagare som exponeras för det verksamma ämnet och exponeras för andra kemikalier skall, tillsammans med detaljerade uppgifter om utformningen av programmet, framläggas. Sådana rapporter skall i möjligaste mån omfatta uppgifter om det verksamma ämnets verkningsmekanismer. Dessa rapporter skall i mån av tillgång inbegripa uppgifter om personer som exponerats i tillverkningsanläggningar eller efter användning av det verksamma ämnet (t. ex. inom ramen för försök avseende verkan).

Tillgängliga uppgifter om sensibilisering inklusive allergiska reaktioner hos arbetstagare och andra som exponerats för det verksamma ämnet skall framläggas och, i förekommande fall, omfatta detaljer om varje fall av överkänslighet. De lämnade uppgifterna bör omfatta detaljer om frekvens, grad och varaktighet av exponering, observerade symtom och andra relevanta kliniska uppgifter.

⁽¹⁾ EGT nr L 327, 3.12.1980, s. 8.

5.9.2 *Direkta observationer, t. ex. kliniska fall och förgiftningar*

Rapporter om kliniska fall och förgiftningar ur allmänt tillgänglig litteratur, dvs. facktidskrifter eller officiella rapporter, skall läggas fram tillsammans med rapporter om eventuellt utförda uppföljningsstudier. Dessa rapporter bör innehålla fullständiga beskrivningar av arten, graden och varaktigheten av exponering samt de kliniska symtom som observerats, de första hjälpen- och terapeutiska åtgärder som vidtagits och mätningar och observationer som gjorts. Sammanfattningar och referat är dock utan värde.

Om denna dokumentation är tillräckligt detaljerad kan den vara av stort värde för att bekräfta tillförlitligheten av extrapolation från djur till människa och för att identifiera oväntade negativa verkningar som är specifika för människan.

5.9.3 *Observationer av exponering av allmänheten och i tillämpliga fall epidemiologiska studier*

Epidemiologiska studier som utförts i enlighet med godkända standarder⁽¹⁾ är av särskilt värde och skall, i mån av tillgång, läggas fram tillsammans med uppgifter om grad och varaktighet av exponering.

5.9.4 *Förgiftningsdiagnos (bestämning av verksamt ämne, metaboliter), särskilda tecken på förgiftning, kliniska tester*

En detaljerad beskrivning av kliniska förgiftningstecken och -symtom, inklusive tidiga tecken och symtom samt alla detaljer om kliniska tester som är till nytta i diagnostiskt hänseende, skall, i mån av tillgång, läggas fram och omfatta alla detaljer om tidsförlopp i samband med oralt intag, hudexponering eller inandning av varierande mängder av det verksamma ämnet.

5.9.5 *Föreslagen behandling: första hjälpen, motgift, medicinsk behandling*

Första hjälpenåtgärder vid förgiftning (faktisk eller misstänkt) och vid ögonkontaminering skall anges.

Terapeutisk behandling vid förgiftning eller ögonkontamination, inklusive användning av motgifter skall, i mån av tillgång, beskrivas i detalj. Uppgifter grundade på praktisk erfarenhet, om sådana finns och är tillgängliga, och i annat fall teoretiska uppgifter om relevanta alternativa behandlingsmetoders effektivitet skall framläggas. Kontraindikationer i samband med vissa behandlingsmetoder, särskilt sådana avseende "allmänna hälsoproblem" och förhållanden, skall beskrivas.

5.9.6 *Förväntade förgiftningseffekter*

Förväntade effekter och dessa effekters varaktighet efter en förgiftning skall, i den mån de är kända, beskrivas med beaktande av

— arten, graden och varaktigheten av exponering eller intag, och

— varierande tidsintervaller mellan exponering eller intag och behandlingens påbörjande.

5.10 **Sammanfattning av toxicitet för däggdjur och samlad utvärdering**

En sammanfattning av alla de uppgifter och upplysningar som anges i punkt 5.1-5.10 skall framläggas och omfatta en detaljerad och kritisk bedömning av dessa uppgifter inom ramarna för relevanta kriterier och riktlinjer för utvärdering och beslut, med särskilt beaktande av de risker för människor och djur som kan uppkomma eller uppkommer, samt de tillgängliga uppgifternas omfattning, kvalitet och tillförlitlighet.

I vissa fall kan betydelsen av de uppgifter som lämnats för bedömning av det industriellt framställda verksamma ämnets toxikologiska profil ifrågasättas med hänsyn till resultaten från analytiska profiler av satsar av det verksamma ämnet (punkt 1.11) och från utförda uppföljningsstudier (punkt 5. iv).

De föreslagna NOAEL-värdena skall på grundval av en bedömning av tillgängliga uppgifter samt relevanta kriterier och riktlinjer för beslut bestyrkas för varje relevant studie.

På grundval av dessa uppgifter skall vetenskapligt grundade förslag till fastställande av ADI och AOEL-värden framläggas."

⁽¹⁾ *Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research, developed by the Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, as part of the Epidemiology Resource and Information Centre (ERIC), Pilot Project, 1991.*

BILAGA II

47. TOXIKOLOGISKA STUDIER

För en korrekt bedömning av preparatens toxicitet bör tillräckliga upplysningar finnas tillgängliga om det verksamma ämnets akuta toxicitet och irritations- och sensibiliseringsframkallande verkningar. Ytterligare upplysningar om den toxiska verkningens art, den toxikologiska profilen och alla andra kända toxiska aspekter hos det verksamma ämnet bör läggas fram.

På grund av den påverkan föroreningar och andra beståndsdelar kan ha på den toxiska effekten är det absolut nödvändigt att en detaljerad beskrivning (specifikation) av det använda materialet läggs fram för varje studie. Tester skall utföras med det växtskyddsmedel som skall godkännas.

7.1. Akut toxicitet

De studier, uppgifter och upplysningar som skall framläggas och utvärderas skall vara tillräckligt omfattande för att följderna av en enda exponering för växtskyddsmedlet skall kunna identifieras och följande kunna fastställas:

- Växtskyddsmedlets toxicitet.
- Den toxicitet hos växtskyddsmedlet som hänför sig till det verksamma ämnet.
- Effekternas karakteristika och verkningstid med alla detaljer om beteendeförändringar och eventuella patologiska fynd av betydelse vid obduktion.
- Den toxiska verkningens art, om möjligt.
- Relativa risker i samband med olika exponerings sätt.

Även om betoningen bör ligga på en uppskattning av toxicitetens omfattning, skall de framtagna upplysningarna möjliggöra en klassificering av växtskyddsmedlet i enlighet med rådets direktiv 78/631/EEG. De upplysningar som framkommit genom test avseende akut toxicitet är särskilt viktiga för bedömningen av de risker som kan uppstå vid olyckor.

7.1.1. Oral

Förhållanden då test krävs

En undersökning av akut oral toxicitet skall alltid utföras om inte den sökande på ett för den behöriga myndigheten tillfredsställande vis kan bestyrka att artikel 3.2 i rådets direktiv 78/631/EEG kan åberopas.

Riktlinjer för test

Testet skall utföras i enlighet med direktiv 92/69/EEG, metod B1 eller B1a.

7.1.2. Genom huden

Förhållanden då test krävs

Ett undersökning av akut perkutan toxicitet skall alltid utföras om inte den sökande på ett för den behöriga myndigheten tillfredsställande vis kan bestyrka att artikel 3.2 i rådets direktiv 78/631/EEG kan åberopas.

Riktlinjer för test

Testet skall utföras i enlighet med kommissionens direktiv 92/69/EEG, metod B3.

7.1.3. Inandning

Syfte med testet

Testet skall omfatta test på råttor avseende växtskyddsmedlets inandningstoxicitet eller den rök medlet utvecklar.

Förhållanden då test krävs

Testet skall utföras om växtskyddsmedlet

- utgörs av en gas eller flytande gas,
- är utformat så att det utvecklar rök eller utgörs av en fumigant,
- skall användas i dimutrustning,

- utgörs av ett preparat som utvecklar ånga,
- är en aerosol,
- utgörs av ett pulverpreparat innehållande en betydande andel partiklar med en diameter om < 50 m (1 % på viktbasis),
- skall användas vid besprutning från flygplan, där inandningsexponering är relevant,
- innehåller ett verksamt ämne med ett ångtryck om 1×10^{-2} Pa och skall användas i slutna utrymmen som exempelvis lager eller växthus,
- vid användning bildar en betydande andel partiklar eller droppar med en diameter om < 50 m (1 % på viktbasis).

Riktlinjer för test

Testet skall utföras i enlighet med kommissionens direktiv 92/69/EEG, metod B2.

7.1.4. Hudirritation

Syfte med testet

Testet skall visa i vilken mån växtskyddsmedlet är hudirriterande och även omfatta de observerade effekternas eventuella reversibilitet.

Förhållanden då test krävs

Växtskyddsmedlets hudirriterande verkan skall fastställas, utom i sådana fall där det i enlighet med riktlinjerna för test kan förväntas ge allvarliga irritationer på huden eller att sådana effekter kan uteslutas.

Riktlinjer för test

Testet skall utföras i enlighet med direktiv 92/69/EEG, metod B4.

7.1.5. Ögonirritation

Syfte med testet

Testet skall visa i vilken mån växtskyddsmedlet kan medföra ögonirritation och även omfatta de observerade effekternas eventuella reversibilitet.

Förhållanden då test krävs

Tester avseende ögonirritation skall utföras, utom i sådana fall där det i enlighet med riktlinjerna för test kan förmodas att ämnet kan ge allvarliga effekter på ögonen.

Riktlinjer för test

Ögonirritationen skall fastställas i enlighet med direktiv 92/69/EEG, metod B5.

7.1.6. Hudsensibilisering

Syfte med testet

Testet skall ge tillräckligt med upplysningar för att en bedömning skall kunna göras av i vilken mån växtskyddsmedlet kan framkalla hudsensibiliseringsreaktioner.

Förhållanden då test krävs

Tester skall alltid utföras utom i sådana fall där det är känt att det eller de verksamma ämnena eller andra ämnen i preparatet medför hudsensibilisering.

Riktlinjer för test

Testerna skall utföras i enlighet med direktiv 92/69/EEG, metod B6.

7.1.7. Kompletterande studier av kombinationer av växtskyddsmedel

Syfte med testet

I vissa fall kan det visa sig vara nödvändigt att utföra de studier som avses i punk 7.1.1-7.1.6 på en kombination av växtskyddsmedel om det på produktetiketten finns anvisningar om att växtskyddsmedlet skall användas tillsammans med ett annat växtskyddsmedel eller med andra tillsatser för tankblandningar. Beslut om i vilken mån kompletterande studier skall utföras skall fattas från fall till fall, med beaktande av resultaten från studierna av den akuta toxiciteten hos de enskilda växtskyddsmedlen, möjligheten av exponering för kombinationen av de ifrågasvarande produkterna och tillgängliga upplysningar om eller praktiska erfarenheter av de ifrågasvarande produkterna eller liknande produkter.

7.2. Uppgifter om exponering

7.2.1. Användarexponering

Riskerna för den som använder växtskyddsmedel är avhängiga av växtskyddsmedlets fysikaliska, kemiska och toxikologiska egenskaper liksom av produkttypen (utspädd/utspädd) och sättet för, graden och varaktigheten av exponering. Tillräckliga upplysningar och uppgifter måste inhämtas och rapporteras för att en bedömning skall kunna göras av den omfattning som en exponering för det eller de verksamma ämnena eller de toxikologiskt relevanta föreningarna i växtskyddsmedlet kan förväntas medföra vid det föreslagna användningssättet.

7.2.1.1. Uppskattning av användarexponering

Syfte med uppskattningen

En uppskattning skall göras av den användarexponering som kan förväntas uppstå vid det föreslagna användningssättet varvid en lämplig beräkningsmodell i mån av tillgång skall användas.

Förhållanden då uppskattning krävs

En uppskattning av användarexponering skall alltid genomföras.

Uppskattningsförhållanden

En uppskattning skall göras för varje föreslagen metod och utrustning för användande av växtskyddsmedlet med beaktande av dels de krav som följer av genomförandet av klassificerings- och etiketteringsbestämmelserna i direktiv 78/631/EEG för hantering av utspädda och utspädda produkter, dels de olika typer och storlekar av behållare som skall användas, blandnings- och påfyllningsprocesser, användningsmetod för växtskyddsmedlet, klimatförhållanden samt rengöring och rutinunderhåll av den utrustning som skall användas.

En första uppskattning skall göras med antagande av att användaren inte använder någon skyddsutrustning.

I tillämpliga fall skall en andra uppskattning göras med antagande av att användaren har effektiv och lättillgänglig skyddsutrustning som denne utan vidare kan använda. Om skyddsåtgärder anges på etiketten skall dessa beaktas vid uppskattningen.

7.2.1.2. Mätning av användarexponering

Syfte med testet

Testet skall ge tillräckliga uppgifter för att den användarexponering som kan förmodas uppstå vid de föreslagna användningsmetoderna skall kunna uppskattas.

Förhållanden då test krävs

Uppgifter om faktisk exponering vid de exponeringssätt som kommer i fråga skall rapporteras när riskbedömningen visar på att ett hälsobaserat gränsvärde överskrids. Detta är t. ex. fallet när de resultat från uppskattningen av användarexponering som anges i punkt 7.2.1.1 indikerar att

— de AOEL-värden som fastställs i samband med att det eller de verksamma ämnena tas upp i bilaga I kan komma att överskridas, eller

— de i rådets direktiv 80/1107/EEG och i rådets direktiv 90/394/EEG av den 28 juni 1990 om skydd för arbetstagare mot risker vid exponering för carcinogener i arbetet⁽¹⁾ fastställda gränsvärdena för det verksamma ämnet eller det eller de toxikologiskt relevanta föreningarna i växtskyddsmedlet kan komma att överskridas.

Uppgifter om faktisk exponering skall även rapporteras om inte någon lämplig beräkningsmodell eller några lämpliga uppgifter funnits tillgängliga för den uppskattning som avses i punkt 7.2.1.1.

I de fall exponering genom huden utgör det huvudsakliga exponeringssättet kan, om detta inte redan finns tillgängligt, ett dermalt absorptionstest eller resultaten från en studie av subakut dermal toxicitet utgöra ett användbart alternativ för att få mer detaljerade uppgifter till den uppskattning som avses i punkt 7.2.1.1.

Testförhållanden

Testet skall utföras under verklighetstroga exponeringsförhållanden med beaktande av föreslagna användningsmetoder.

⁽¹⁾ EGT nr L 196, 26.7.1990, s. 1.

7.2.2. *Exponering av omgivande personer*

Även omgivande personer kan exponeras vid användningen av växtskyddsmedlen. Tillräckliga uppgifter och upplysningar skall rapporteras för att utgöra en grundval vid bestämning av lämpliga användningsförhållanden, där även utestängning av icke relevanta personer från behandlingsområden och säkerhetsavstånd skall beaktas.

Syfte med uppskattningen

En uppskattning skall göras av den exponering omgivande personer kan förväntas utsättas för vid det föreslagna användningssättet varvid en lämplig beräkningsmodell i mån av tillgång skall användas.

Förhållanden då uppskattning krävs

En uppskattning skall alltid genomföras av den exponering omgivande personer kan utsättas för.

Uppskattningsförhållanden

En uppskattning av den exponering omgivande personer kan utsättas för skall göras för varje föreslagen användningsmetod. Uppskattningen skall göras med antagande av att de omgivande personerna inte använder någon skyddsutrustning.

Mätning av den exponering som omgivande personer kan utsättas för kan visa sig vara nödvändig om uppskattningarna ger anledning till oro.

7.2.3. *Arbetstagarexponering*

Till följd av att växtskyddsmedel har använts kan arbetstagare exponeras då de beträder behandlade fält eller anläggningar eller då de hanterar behandlade plantor eller växtprodukter med rester. Tillräckliga uppgifter och upplysningar skall rapporteras för att utgöra en grundval vid bestämning av lämpliga skyddsåtgärder, inklusive väntetider och tidsfrister för tillträde.

7.2.3.1. *Uppskattning av arbetstagarexponering*

Syfte med uppskattningen

En uppskattning skall göras av den arbetstagarexponering som kan förväntas vid det föreslagna användningssättet varvid en lämplig beräkningsmodell i mån av tillgång skall användas.

Förhållanden då uppskattning krävs

En uppskattning av arbetstagarexponering skall alltid genomföras.

Uppskattningsförhållanden

En uppskattning av arbetstagarexponering skall göras för varje gröda och arbetsuppgift.

En första uppskattning skall göras med hjälp av tillgängliga uppgifter om den förväntade exponeringen med antagande av att arbetstagaren inte använder någon skyddsutrustning.

I tillämpliga fall skall en andra uppskattning göras med antagande av att arbetstagaren har effektiv och lättillgänglig skyddsutrustning som denne utan vidare kan använda sig av.

I tillämpliga fall skall en ytterligare uppskattning göras med hjälp av de uppgifter som erhållits om mängderna av borttagbara rester under föreslagna användningsmetoder.

7.2.3.2. *Mätning av arbetstagarexponering*

Syfte med testet

Detta test skall ge tillräckligt med uppgifter för att en bedömning skall kunna göras av den förväntade arbetstagarexponeringen under de tänkta användningsförhållandena.

Förhållanden då test krävs

Uppgifter om faktisk exponering vid de exponeringssätt som kommer i fråga skall rapporteras när riskbedömningen visar på att ett hälsobaserat gränsvärde överskrids. Detta är t. ex. fallet när de resultat från uppskattningen av användarexponering som anges i punkt 7.2.3.1 indikerar att

— de AOEL-värden som fastställs i samband med att det eller de verksamma ämnena tas upp i bilaga I kan komma att överskridas, eller

— de i rådets direktiv 80/1107/EEG och 90/394/EEG fastställda gränsvärdena för det verksamma ämnet eller det eller de toxikologiskt relevanta föreningarna i växtskyddsmedlet kan komma att överskridas.

Uppgifter om faktisk exponering skall även rapporteras om inte någon lämplig beräkningsmodell eller några lämpliga uppgifter funnits tillgängliga för den uppskattning som avses i punkt 7.2.3.1.

I de fall exponering genom huden utgör det huvudsakliga exponeringssättet kan, om detta inte redan finns tillgängligt, ett dermalt absorptionstest eller resultaten från en studie av subakut dermal toxicitet utgöra ett användbart alternativ för att få mer detaljerade uppgifter till den uppskattning som avses i punkt 7.2.3.1.

Testförhållanden

Testet skall utföras under verklighetstroga exponeringsförhållanden med beaktande av föreslagna användningsmetoder.

7.3. Upptag genom huden

Syfte med testet

Avsikten med detta test är att mäta i vilken grad det verksamma ämnet och ifrågasvarande toxiska föreningar absorberas genom huden.

Förhållanden då test krävs

Studien skall utföras om exponering genom huden utgör det huvudsakliga exponeringssättet och när riskbedömningen visar på att ett hälsobaserat gränsvärde överskrids. Detta är t. ex. fallet när de resultat från uppskattningen eller mätningen av användarexponering som anges i punkt 7.2.1.1 eller 7.2.1.2 indikerar att

- de AOEL-värden som fastställs i samband med att det eller de verksamma ämnena tas upp i bilaga I kan komma att överskridas, eller
- de gränsvärden som fastställts för det verksamma ämnet eller det eller de toxikologiskt relevanta föreningarna i växtskyddsmedlet enligt rådets direktiv 80/1107/EEG och 90/394/EEG kan komma att överskridas.

Testförhållanden

I princip skall uppgifter om en *in vivo*-studie av upptag genom huden på råttor rapporteras. Om riskbedömningen på grundval av resultaten av dessa *in vivo*-data av upptag genom huden skulle visa tecken på en för hög exponering, kan det vara nödvändigt att utföra en jämförande *in vivo*-studie av upptag genom huden på råttor och människor.

Riktlinjer för test

Tillämpliga delar av OECD:s riktlinje 417 skall användas. För utformningen av studierna kan det vara nödvändigt att beakta resultaten av studier som gjorts av det eller de verksamma ämnenas absorption genom huden.

7.4. Tillgängliga toxikologiska uppgifter om icke verksamma ämnen

En kopia av den anmälan och det formulär med skyddsuppgifter som lämnas i enlighet med direktiv 67/548/EEG och kommissionens direktiv 91/155/EEG av den 5 mars 1991 om införandet och den närmare utformningen av ett särskilt informationssystem avseende farliga preparat (beredningar) i enlighet med artikel 10 i direktiv 88/379/EEG⁽¹⁾ skall i mån av tillgång lämnas för varje icke verksamt ämne. Även övriga upplysningar som är tillgängliga bör lämnas.”

⁽¹⁾ EGT nr L 76, 22.3.1991, s. 35.