DIRETTIVA 94/79/CE DELLA COMMISSIONE

del 21 dicembre 1994

che modifica la direttiva 91/414/CEE del Consiglio relativa all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

visto la direttiva 91/414/CEE del Consiglio, del 15 luglio 1991, relativa all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari [1], modificata da ultimo dalla direttiva 94/43/CE [2], in particolare l'articolo 18, paragrafo 2,

considerando che gli allegati II e III della direttiva 91/414/CEE prevedono i requisiti del fascicolo che i richiedenti devono presentare per l'inclusione di una sostanza attiva nell'allegato I e, rispettivamente, per l'autorizzazione di un prodotto fitosanitario;

considerando che è necessario indicare negli allegati II e III, nel modo più preciso possibile, i dettagli circa le informazioni che i richiedenti devono presentare, quali le circostanze, le condizioni e i protocolli tecnici in base ai quali devono essere ottenuti determinati dati; che è opportuno adottare tali disposizioni quanto prima per permettere ai richiedenti di inserire tali indicazioni nei loro fascicoli;

considerando che attualmente è possibile precisare maggiormente i dati relativi agli studi tossicologici e di metabolismo sulla sostanza attiva di cui al punto 5 della parte A dell'allegato II;

considerando che è inoltre attualmente possibile precisare maggiormente i dati relativi agli studi tossicologici sul prodotto fitosanitario di cui al punto 7 della parte A dell'allegato III;

considerando che le misure previste dalla presente direttiva sono conformi al parere del comitato fitosanitario permanente,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1

La direttiva 91/414/CEE è così modificata:

1. All'allegato II, parte A, il punto «*5.* Studi sulla tossicologia e sul metabolismo sulla sostanza attiva» è sostituito dal testo di cui all'allegato I della presente direttiva.
2. All'allegato III, parte A, il punto «7. Studi tossicologici» è sostituito del testo di cui all'allegato II della presente direttiva.
3. Il punto 1.2 dell'introduzione degli allegati II e III è sostituito del seguente: «ove del caso, essere ottenute applicando disciplinari per le prove, nella versione più recentemente adottata, cui viene fatto riferimento o che sono descritti nel presente allegato; nel caso di studi avviati prima dell'entrata in vigore delle modifiche del presente allegato, le informazioni di cui trattasi devono essere ottenute applicando adeguati disciplinari per le prove convalidati a livello internazionale, oppure, qualora non fossero disponibili, applicando disciplinari per le prove accettati dall'autorità competente;».
4. Alla fine del punto 1.3 dell'introduzione degli allegati II e III è aggiunto quanto segue: «in particolare, qualora sia fatto riferimento nel presente allegato ad un metodo comunitario consistente nella trasposizione di un metodo approntato da un organismo internazionale (ad es., l'OCSE), gli Stati membri possono accettare che le informazioni richieste siano ottenute in conformità dell'ultima versione di detto metodo se all'inizio degli studi in questione il metodo comunitario non sia ancora stato aggiornato;».

Articolo 2

Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il 31 gennaio 1996. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate da un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità del riferimento sono decise dagli Stati membri.

Articolo 3

La presente direttiva entra in vigore il 1° febbraio 1995.

Articolo 4

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, il 21 dicembre 1994.

Per la Commissione
René STEICHEN
Membro della Commissione

---

[1] GU n. L 230 del 19. 8. 1991, pag. 1.
[2] GU n. L 227 dell'1. 9. 1994, pag. 31.

ALLEGATO I

«5. STUDI TOSSICOLOGICI E SUL METABOLISMO

Introduzione

i) Le informazioni fornite, insieme con quelle precisate per uno o più preparati contenenti la sostanza attiva, devono essere tali da consentire una valutazione dei rischi per l'uomo associati alla manipolazione e all'utilizzazione di prodotti fitosanitari contenenti la sostanza attiva, nonché il rischio per l'uomo derivante da tracce residue negli alimenti e nell'acqua. Inoltre queste informazioni devono essere sufficienti per

— poter decidere se la sostanza attiva possa essere inclusa o meno nell'allegato I;

— specificare le opportune condizioni o limitazioni da associare all'eventuale inclusione nell'allegato I;

— classificare la sostanza attiva in rapporto alla sua pericolosità;

— stabilirne il livello di assunzione giornaliera ammissibile per l'uomo (ADI);

— stabilirne i livelli di esposizione ammissibili per gli operatori (AOEL);

— specificare i simboli di rischio, le indicazioni di pericolo e le frasi relative al rischio e alla sicurezza per la protezione dell'uomo, degli animali e dell'ambiente da apporre sull'imballaggio (contenitori);

— precisare le misure di pronto soccorso e le opportune misure diagnostiche e terapeutiche in caso di avvelenamento nell'uomo;

— poter valutare la natura e il grado dei rischi per l'uomo, per gli animali (specie normalmente alimentate e allevate o le cui carni sono consumate dall'uomo) nonché dei rischi per altre specie di vertebrati non bersaglio.

ii) Occorre ricercare e indicare tutti i possibili effetti nocivi riscontrati negli studi tossicologici di routine (ivi inclusi gli effetti su organi e su sistemi speciali quali l'immunotossicità e la neurotossicità); occorre effettuare ed indicare tali studi supplementari che possono essere necessari per individuare il probabile meccanismo coinvolto, stabilire i NOAELS (livelli a cui non sono stati osservati effetti dannosi) e valutare l'importanza di questi effetti. Devono essere indicati tutti i dati e le informazioni di ordine biologico disponibili e utili per valutare il profilo tossicologico della sostanza.

iii) Per quanto riguarda la possibile incidenza delle impurezze sul comportamento tossicologico è essenziale che in ogni studio presentato venga fatta una descrizione particolareggiata (specifiche) del materiale utilizzato, come indicato al punto 1.11. Le prove devono essere effettuate utilizzando la sostanza attiva conforme alle specifiche da applicare nella fabbricazione dei preparati da autorizzare, eccetto il caso in cui sia necessaria o consentita l'utilizzazione di materiale radiomarcato.

iv) Se gli studi vengono svolti utilizzando una sostanza attiva prodotta in laboratorio o in un sistema di produzione di un impianto pilota, gli studi devono essere ripetuti utilizzando la sostanza attiva tecnica, a meno che si possa dimostrare che il materiale di prova utilizzato sia sostanzialmente lo stesso ai fini della prova e della valutazione tossicologica. In caso di incertezza, devono essere presentati opportuni studi di connessione in base ai quali si possa decidere circa la necessità o meno di ripetere gli studi.

v) Qualora si tratti di studi in cui il dosaggio dev'essere somministrato in un certo periodo, si dovrebbe utilizzare preferibilmente un'unica partita di sostanza attiva, sempreché la stabilità lo consenta.

vi) In tutti gli studi deve essere indicata la dose reale massima somministrata, espressa in mg/kg di peso corporeo e in altre unità adeguate. Se le dosi vengono somministrate con la dieta, la sostanza in esame deve essere uniformemente distribuita nella dieta stessa.

vii) Se, a seguito del metabolismo o di altri processi in o su piante trattate oppure a seguito della trasformazione di prodotti trattati, il residuo finale (a cui saranno esposti i consumatori o i lavoratori, come definito all'allegato III, punto 7.2.3) contiene sostanze diverse dalla sostanza attiva stessa e non identificate come metaboliti presenti nei mammiferi, occorrerà effettuare studi di tossicità su questi componenti del residuo finale, a meno che si possa dimostrare che l'esposizione dei consumatori o dei lavoratori a queste sostanze non costituisce un rischio considerevole per la salute. Occorre effettuare studi di tossicocinetica e sul metabolismo dei metaboliti e dei prodotti di degradazione solo se non è possibile valutare le conclusioni sulla tossicità del metabolita sulla base dei risultati disponibili sulla sostanza attiva.

viii) La scelta della via di somministrazione della sostanza in esame dipende dalle principali vie di esposizione. Nel caso in cui l'esposizione avviene essenzialmente in fase gassosa, può essere più adeguato effettuare studi di assorbimento per via inalatoria anziché per via orale.

5.1. **Studi sull'assorbimento, sulla distribuzione, sull'escrezione e sul metabolismo nei mammiferi**

A questo riguardo, sono necessari soltanto dati abbastanza limitati, come descritto in appresso, e su di una sola specie animale (normalmente il ratto). Questi dati possono fornire utili informazioni per l'organizzazione e l'interpretazione di test successivi di tossicità. Tuttavia, occorre tener presente che i dati sulle differenze interspecie possono essere essenziali nelle estrapolazioni all'uomo e che le informazioni sulla penetrazione dermica, sull'assorbimento, sulla distribuzione, sull'escrezione e sul metabolismo possono essere utili ai fini delle valutazioni del rischio per gli operatori. Non è possibile specificare requisiti particolareggiati per ciascun settore poiché i requisiti specifici dipenderanno dai risultati ottenuti per ciascuna particolare sostanza in esame.

Scopo del test

I test devono fornire dati sufficienti per poter

— valutare la velocità e il grado di assorbimento,

— la distribuzione tissutale nonché la velocità e il livello dell'escrezione della sostanza e dei suoi metaboliti;

— identificare i metaboliti e la via metabolica.

Occorrerebbe inoltre studiare l'effetto della dose su questi parametri ed analizzare se i risultati differiscono in caso di somministrazione unica o ripetuta della dose.

Circostanze di necessità dei test

Occorre svolgere, riportandone i risultati, uno studio tossicocinetico di somministrazione in dose unica nel ratto (per via orale) ad almeno due livelli di dosaggio nonché uno studio tossicocinetico di somministrazione in dosi ripetute nel ratto (per via orale) ad un solo livello di dosaggio. Può essere necessario, in taluni casi, effettuare studi supplementari su un'altra specie (ad esempio, capra o pollo).

Disciplinare per le prove

Direttiva 87/302/CEE della Commissione, del 18 novembre 1987, recante nono adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose [1] — Allegato, parte B, tossicocinetica.

5.2. **Tossicità acuta**

Gli studi e i dati da fornire devono essere sufficienti per poter individuare gli effetti di una esposizione unica alla sostanza attiva e, in particolare, stabilire o indicare

— la tossicità della sostanza attiva;

— il decorso e le caratteristiche degli effetti, con dettagli completi sui mutamenti comportamentali ed eventuali reperti macropatologici post mortem;

— ove possibile, il modo dell'azione tossica;

— il relativo rischio associato a vie differenti di esposizione.

Sebbene l'interesse principale debba riguardare la possibilità di valutare i livelli di tossicità, i dati ottenuti devono anche consentire di classificare la sostanza attiva in conformità della direttiva 67/548/CEE del Consiglio. I dati ottenuti dai test di tossicità acuta sono di particolare utilità per valutare i possibili rischi conseguenti ad incidenti.

5.2.1. *Orale*

Circostanze di necessità dei test

Deve sempre essere indicata la tossicità acuta per via orale della sostanza attiva.

Disciplinare per le prove

Il test deve essere effettuato conformemente all'allegato della direttiva 92/69/CEE della Commissione, del 31 luglio 1992, recante diciassettesimo adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose [2] — metodo B1 o B1 bis.

[1] GU n. L 133 del 30. 5. 1988, pag. 1.
[2] GU n. L 383A del 29. 12. 1992, pag. 1.

5.2.2. *Cutanea*

Circostanze di necessità dei test

Deve sempre essere indicata la tossicità cutanea acuta della sostanza attiva.

Disciplinare per le prove

Devono essere studiati gli effetti sia locali che sistemici. Il test deve essere effettuato conformemente alla direttiva 92/69/CEE, metodo B3.

5.2.3. *Inalatoria*

Circostanze di necessità del test

Deve essere indicata la tossicità inalatoria della sostanza attiva quando quest'ultima

— è un gas o un gas liquefatto;

— deve essere utilizzata come fumigante;

— deve essere incorporata in un preparato fumigante o aerosol o di vapore;

— deve essere utilizzata con apparecchiature di nebulizzazione;

— ha una pressione di vapore maggiore di 1×10^{-2} Pa e deve essere incorporata in preparati che vengono utilizzati in spazi chiusi, come serre o magazzini;

— deve essere incorporata in preparati costituiti da polveri contenenti una considerevole percentuale di particelle di diametro minore di 50 μm (più dell'1 % in peso);

— deve essere incorporata in preparati che, quando vengono utilizzati, producono una considerevole percentuale di particelle o goccioline di diametro minore di 50 μm (più dell'1 % in peso).

Disciplinare per le prove

Il test deve essere effettuato conformemente alla direttiva 92/69/CEE, metodo B2.

5.2.4. *Irritazione cutanea*

Scopo del test

Il test deve condurre a stabilire l'irritabilità cutanea della sostanza attiva ed anche l'eventuale reversibilità degli effetti osservati.

Circostanze di necessità del test

Deve essere determinata l'irritabilità cutanea della sostanza attiva, salvo nel caso in cui è probabile, come indicato nella disciplinare per le prove, che si possano produrre gravi effetti cutanei o che si possano escludere effetti.

Disciplinare per le prove

Il test di irritazione dermica acuta deve essere effettuato conformemente alla direttiva 92/69/CEE, metodo B4.

5.2.5. *Irritazione oculare*

Scopo del test

Il test deve poter stabilire l'irritabilità oculare della sostanza attiva e l'eventuale reversibilità degli effetti osservati.

Circostanze di necessità del test

Il test di irritabilità oculare deve essere effettuato salvo nel caso in cui risulta probabile, come indicato nella disciplinare per le prove, che si possano produrre gravi effetti sugli occhi.

Disciplinare per le prove

Il test di irritazione oculare acuta deve essere effettuato conformemente alla direttiva 92/69/CEE, metodo B5.

5.2.6. *Sensibilizzazione cutanea*

Scopo del test

Il test deve fornire dati sufficienti per poter valutare la probabilità che la sostanza attiva provochi reazioni di sensibilizzazione cutanea.

Circostanze di necessità del test

Il test deve essere effettuato sempre, salvo se la sostanza è un noto sensibilizzante.

Disciplinare per le prove

Il test deve essere effettuato conformemente alla direttiva 92/69/CEE, metodo B6.

5.3. **Tossicità a breve termine**

Devono essere approntati studi sulla tossicità a breve termine che forniscano dati sulla quantità tollerabile di sostanza attiva senza effetti tossici nelle condizioni dello studio. Questi studi forniscono dati utili sui rischi per i manipolatori e gli utilizzatori di preparati contenenti la sostanza attiva. In particolare, gli studi di tossicità a breve termine forniscono un quadro essenziale delle eventuali azioni cumulative della sostanza attiva e sui rischi per i lavoratori che vi possono essere esposti intensivamente. Da questi studi si ottengono inoltre utili informazioni per l'approntamento di studi sulla tossicità cronica.

Gli studi e i dati da fornire devono essere sufficienti per poter individuare gli effetti dell'esposizione ripetuta e, in particolare, stabilire o indicare

— il rapporto tra dose ed effetti nocivi;

— la tossicità della sostanza attiva, ivi incluso, se possible, il NOAEL;

— gli organi bersaglio, se del caso;

— il decorso e le caratteristiche dell'avvelenamento con dettagli completi sui mutamenti comportamentali e le eventuali constatazioni patologiche post mortem;

— gli effetti tossici specifici e i mutamenti patologici prodotti;

— se del caso, la persistenza e la reversibilità di certi effetti tossici osservati, dopo sospensione del dosaggio;

— se del caso, il modo dell'azione tossica;

— il relativo rischio associato alle vie differenti di esposizione.

5.3.1. *Studio di tossicità orale a 28 giorni*

Circostanze di necessità del test

Gli studi a breve termine a 28 giorni, sebbene non obbligatori, possono essere utili come test circa l'estensione del campo d'interesse. Qualora vengano effettuati, i relativi risultati devono essere indicati poiché potrebbero essere di particolare utilità per l'individuazione di risposte adattative eventualmente mascherate negli studi di tossicità cronica.

Disciplinare per le prove

Il test deve essere effettuato conformemente alla direttiva 92/69/CEE, metodo B7.

5.3.2. *Studio di tossicità orale a 90 giorni*

Circostanze di necessità del test

Deve sempre essere riportata la tossicità orale a breve termine (90 giorni) della sostanza attiva sul ratto e sul cane. Qualora risulti che il cane è considerevolmente più sensibile e che probabilmente tali dati sono utili nell'estrapolazione dei risultati all'uomo, occorre effettuare uno studio di tossicità a 12 mesi sul cane e riportarne i risultati.

Disciplinare per le prove

Direttiva 87/302/CEE, allegato, parte B, saggio di tossicità orale subcronica.

5.3.3. *Altre vie*

Circostanze di necessità dei test

Per la valutazione dell'esposizione degli operatori, possono risultare utili altri studi di tossicità dermica.

Per le sostanze volatili (pressione di vapore maggiore di 10^{-2} Pa) occorre il parere di esperti per decidere se gli studi a breve termine debbano essere effettuati con esposizione per via orale o inalatoria.

Guide per i test

— dermica, a 28 giorni: direttiva 92/69/CEE, metodo B9,

— dermica, a 90 giorni: direttiva 87/302/CEE, allegato, parte B, saggio di tossicità dermica subcronica,

— inalatoria, a 28 giorni: direttiva 92/69/CEE, metodo B8,

— inalatoria, a 90 giorni: direttiva 87/302/CEE, allegato, parte B, saggio di tossicità subcronica inalatoria.

5.4. **Genotossicità**

Scopo del test

Questi studi sono utili per

— predire il potenziale genotossico,

— individuare precocemente gli agenti cancerogeni genotossici,

— chiarire il meccanismo d'azione di alcuni agenti cancerogeni.

Per evitare risposte artefatte del sistema in esame, non devono essere utilizzate dosi estremamente tossiche nelle prove di mutagenesi in vitro o in vivo. Questo approccio deve essere considerato come orientamento generale. È importante che venga adottato un approccio flessibile e che si decida di effettuare ulteriori test in base all'interpretazione dei risultati di ogni fase.

5.4.1. *Studi in vitro*

Circostanze di necessità dei test

I test di mutagenesi in vitro (prova batterica di mutazione genica, test di clastogenesi in cellule di mammiferi e test di mutazione genica in cellule di mammiferi) devono essere effettuati sempre.

Disciplinare per le prove

Esempi di test accettabili:

direttiva 92/69/CEE, metodo B14 — Saggio di reversione nella Salmonella Typhimurium

direttiva 92/69/CEE, metodo B10 — Saggio citogenetico "in vitro" nei mammiferi

direttiva 87/302/CEE, allegato, parte B — Cellule di mammiferi in vitro: saggio di mutazione genica

5.4.2. *Studi in vivo su cellule somatiche*

Circostanze di necessità dei test

Se tutti i risultati dei test in vitro sono negativi, dev'essere effettuata un'ulteriore sperimentazione prendendo in considerazione altri dati pertinenti disponibili (ivi compresi dati tossicocinetici, tossicodinamici e chimico-fisici, nonché dati su sostanze analoghe), la prova può consistere in uno studio in vivo o in vitro, effettuato utilizzando un sistema con metabolismo differente da quello/quelli utilizzati precedentemente.

Se l'esito del test di citogenesi in vitro è positivo, deve essere effettuato un test in vivo utilizzando cellule somatiche (analisi della metafase nel midollo osseo di roditori o test del micronucleo in roditori).

Se l'esito di almeno uno dei test di mutazione genica in vitro è positivo, occorre effettuare un test in vivo della sintesi non programmata del DNA o un test delle macchie (spot test) sul topo.

Disciplinare per le prove

Test accettabili:

direttiva 92/69/CEE, metodo B12 — Saggio del micronucleo

direttiva 87/302/CEE, allegato, parte B — Saggio delle macchie (spot test)

direttiva 92/69/CEE, metodo B11 — Saggio citogenetico "in vivo" del midollo osseo nei mammiferi; analisi cromosomica.

5.4.3. *Studi "in vivo" su gonoblasti*

Circostanze di necessità dei test

Se l'esito di uno studio in vivo su cellule somatiche è positivo, può essere giustificato eseguire test in vivo per determinare gli effetti sui gonoblasti. La necessità o meno di questi test sarà valutata caso per caso, tenendo conto dei dati tossicocinetici, dell'utilizzazione e dell'esposizione prevista. Sarebbero necessari test opportuni per esaminare l'interazione con il DNA (ad esempio, il saggio dei letali dominanti) e le potenzialità di effetti ereditari con un'eventuale valutazione quantitativa. Data la loro complessità, si ammette che gli studi quantitativi siano necessari solo se fortemente motivati.

5.5. **Tossicità a lungo termine e cancerogenesi**

Scopo dei test

Gli studi a lungo termine, considerati congiuntamente ad altri dati sulla sostanza attiva, devono essere sufficienti per poter individuare gli effetti di un'esposizione ripetuta alla sostanza attiva e, in particolare, per

— individuare gli effetti dannosi dell'esposizione alla sostanza attiva;

— individuare gli organi bersaglio, se del caso;

— stabilire il rapporto dose/risposta;

— individuare i mutamenti dei segni e delle manifestazioni di tossicità osservati;

— stabilire il NOAEL.

Analogamente, gli studi di cancerogenesi, congiuntamente con altri dati sulla sostanza attiva, devono essere sufficienti per valutare i rischi per l'uomo conseguenti ad esposizione ripetuta alla sostanza attiva e, in particolare, per

— individuare gli effetti cancerogeni dell'esposizione alla sostanza attiva;

— determinare la specificità dei tumori indotti riguardo specie ed organi;

— stabilire il rapporto dose/risposta;

— per quanto riguarda gli agenti cancerogeni non genotossici, determinare la dose massima che non provoca effetti dannosi (dose soglia).

Circostanze di necessità dei test

Devono essere determinate la tossicità a lungo termine e la cancerogenesi di tutte le sostanze attive. Se si ritiene che, in casi eccezionali, non sia necessario procedere ai test, occorre darne chiara giustificazione e cioè dai dati tossicocinetici deve risultare che la sostanza attiva non viene assorbita attraverso l'intestino, la pelle o il sistema respiratorio.

Condizioni sperimentali

Deve essere effettuato uno studio di tossicità per via orale e di cancerogenesi a lungo termine (due anni) della sostanza attiva sul ratto; questi studi possono essere associati.

Dev'essere effettuato uno studio di cancerogenesi della sostanza attiva sul topo.

Qualora si supponga la probabilità di un meccanismo genotossico di cancerogenesi, occorre presentare uno studio molto circostanziato, con relativi dati sperimentali nonché le informazioni necessarie per chiarire il probabile meccanismo ipotizzato.

Sebbene gli elementi di riferimento standard per le risposte al trattamento siano dati di controllo concomitanti, possono rivelarsi utili dei dati di controllo storici per l'interpretazione di particolari studi di cancerogenesi. I dati di controllo storici eventualmente presentati devono riguardare la stessa specie e lo stesso ceppo, conservato in condizioni simili, e devono essere ottenuti da studi contemporanei. Le informazioni sui dati di controllo storici devono comprendere:

— l'identificazione della specie e del ceppo, il nome del fornitore e l'identificazione della colonia specifica, qualora l'ubicazione geografica del fornitore non sia unica;

— il nome del laboratorio e la data di esecuzione dello studio;

— la descrizione delle condizioni generali di mantenimento degli animali, ivi inclusi il tipo e la qualità della dieta e, ove possibile, la quantità consumata;

— l'età approssimativa (in giorni) degli animali di controllo all'inizio dello studio e al momento della soppressione o della morte;

— la descrizione dell'andamento osservato della mortalità del gruppo di controllo nel corso o al termine dello studio nonché altre osservazioni utili (ad esempio, malattie, infezioni);

— il nome del laboratorio e dei responsabili della raccolta e dell'interpretazione dei dati patologici ottenuti dallo studio;

— la specificazione della natura dei tumori che, in associazione, possono aver avuto rilevanza sull'incidenza.

Le dosi da somministrare, ivi inclusa quella più elevata, devono essere scelte in base ai risultati di test a breve termine e, se possibile, al momento della programmazione degli studi in questione, sulla base di dati metabolici e tossicocinetici. Nello studio di cancerogenesi, il livello di dosaggio più elevato deve provocare segni di tossicità minima, come il leggero calo dell'aumento del peso corporeo (meno del 10 %) senza causare necrosi tissutale o saturazione metabolica e senza alterare

sostanzialmente la normale durata di vita per cause non tumorali. Se viene effettuato separatamente uno studio di tossicità a lungo termine, il livello di dosaggio più elevato deve provocare determinati segni di tossicità senza causare una mortalità eccessiva. Dosi più elevate provocanti tossicità eccessiva non sono considerate di rilievo ai fini delle valutazioni da effettuare.

Nella raccolta dei dati e nella compilazione delle relazioni di studio, non devono essere combinate le incidenze di tumori benigni e di tumori maligni, a meno che non vi sia chiara prova che tumori benigni si trasformino, col passare del tempo, in tumori maligni.

Analogamente, nelle relazioni di studio non devono essere combinati tumori dissimili e non associati (sia benigni che maligni) che si producono nello stesso organo. Per evitare confusioni, nella nomenclatura e nelle relazioni sui tumori dev'essere utilizzata la terminologia approntata dall'"American Society of Toxicologic Patologists" [1] o dall'"Hannover Tumor Registry (RENI)". Occorre specificare il sistema terminologico utilizzato.

È essenziale che tra i materiali biologici selezionati per l'esame istopatologico siano compresi materiali atti a fornire ulteriori informazioni sulle lesioni rilevate nell'esame macropatologico. Qualora utili per chiarire il meccanismo d'azione e qualora siano disponibili le relative tecniche, occorre svolgere, riportandone i risultati, studi istologici speciali (colorazione), studi istochimici ed esami al microscopio elettronico.

Disciplinare per le prove

Gli studi devono essere effettuati conformemente alla direttiva 87/302/CEE, allegato, parte B, saggio di tossicità cronica, saggio di cancerogenesi o saggio combinato di tossicità cronica/cancerogenesi.

5.6. Tossicità sulla riproduzione

Gli effetti dannosi sulla riproduzione sono principalmente di due tipi:

— danno della fertilità del maschio o della femmina;

— incidenze sullo sviluppo normale della progenie (tossicità sullo sviluppo).

Devono essere studiati ed indicati gli eventuali effetti su tutti gli aspetti della fisiologia della riproduzione sia nei maschi che nelle femmine nonché gli eventuali effetti sullo sviluppo pre e post natale. Qualora, in casi eccezionali, si ritenga che il test non sia necessario, occorre darne chiara e completa motivazione.

Sebbene gli elementi di riferimento standard per le risposte al trattamento siano dati di controllo concomitanti, possono rivelarsi utili dei dati di controllo storici per l'interpretazione di particolari studi sulla riproduzione. I dati di controllo storici eventualmente presentati devono riguardare la stessa specie e lo stesso ceppo, conservato in condizioni simili, e devono essere ottenuti da studi contemporanei. Le informazioni sui dati di controllo storici devono comprendere:

— l'identificazione della specie e del ceppo, il nome del fornitore e l'identificazione della colonia specifica, qualora l'ubicazione geografica del fornitore non sia unica;

— il nome del laboratorio e la data di esecuzione dello studio;

— la descrizione delle condizioni generali di mantenimento degli animali, ivi inclusi il tipo e la qualità della dieta e, ove possibile, la quantità consumata;

— l'età approssimativa (in giorni) degli animali di controllo all'inizio dello studio e al momento della soppressione o della morte;

— la descrizione dell'andamento osservato della mortalità del gruppo di controllo nel corso o al termine dello studio nonché altre osservazioni utili (ad esempio, malattie, infezioni);

— il nome del laboratorio e dei responsabili della raccolta e dell'interpretazione dei dati tossicologici ottenuti dallo studio.

5.6.1. *Studi multigenerazionali*

Scopo dei test

Gli studi, congiuntamente con altri dati sulla sostanza attiva, devono essere sufficienti per poter individuare gli effetti sulla riproduzione conseguenti ad esposizione ripetuta alla sostanza attiva e, in particolare, per

[1] Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria — Guides for Toxicologic Pathology.

— individuare gli effetti diretti ed indiretti sulla riproduzione conseguenti all'esposizione alla sostanza attiva;

— individuare l'eventuale aumento di effetti tossici generali (osservati nei test di tossicità a breve termine e cronica);

— stabilire il rapporto dose/risposta;

— individuare le variazioni delle manifestazioni e dei segni tossici osservati;

— stabilire il NOAEL.

Circostanze di necessità dei test

Occore sempre presentare una relazione di studio della tossicità sulla riproduzione nel ratto su almeno due generazioni.

Disciplinare per le prove

I test devono essere effettuati conformemente alla direttiva 87/302/CEE, allegato, parte B, saggio di tossicità sulla riproduzione: due generazioni. Occorre inoltre indicare il peso degli organi riproduttivi.

Studi supplementari

Per una migliore interpretazione degli effetti sulla riproduzione potrebbe essere necessario effettuare gli studi supplementari seguenti (sempreché non siano già disponibili i relativi dati):

— studi separati su maschio e su femmina;

— modelli trisegmentali;

— saggio dei letali dominanti per la fertilità del maschio;

— accoppiamenti incrociati di maschi trattati con femmine non trattate e viceversa;

— effetto sulla spermatogenesi;

— effetti sulla oogenesi;

— motilità, mobilità e morfologia dello sperma;

— esame dell'attività ormonale.

5.6.2. *Studi di tossicità sullo sviluppo*

Scopo dei test

Le relazioni sugli studi effettuati, congiuntamente con altri dati sulla sostanza attiva, devono essere sufficienti per poter valutare gli effetti sullo sviluppo embionale e fetale conseguenti ad esposizione ripetuta alla sostanza attiva e, in particolare, per

— individuare gli effetti diretti e indiretti sullo sviluppo embrionale e fetale derivanti da esposizione alla sostanza attiva;

— evidenziare l'eventuale tossicità materna;

— stabilire il rapporto tra risposte osservate e dose nella genitrice e nella figliata;

— individuare le variazioni delle manifestazioni e dei segni tossici osservati;

— stabilire il NOAEL.

Inoltre, i test forniranno altre informazioni su eventuali aumenti degli effetti tossici generali nelle femmine gravide.

Circostanze di necessità dei test

I test di teratogenesi devono essere effettuati sempre.

Condizioni sperimentali

Deve essere stabilita la tossicità sullo sviluppo, sia nel ratto che nel coniglio, per via orale. Dovrebbero essere descritte separatamente le malformazioni e le alterazioni. Nella relazione deve essere indicato un glossario terminologico e i principi diagnostici riguardo a tutte le malformazioni e le alterazioni.

Disciplinare per le prove

I test devono essere effettuati conformemente alla direttiva 87/302/CEE, allegato, parte B, saggio di teratogenesi: roditori e non roditori.

5.7. **Studi di neurotossicità tardiva**

Scopo dei test

I test devono fornire dati sufficienti per valutare se la sostanza attiva può provocare neurotossicità tardiva dopo esposizione acuta.

Circostanze di necessità dei test

Questi studi devono essere effettuati per sostanze con struttura simile o connessa con quella di sostanze che possono indurre neurotossicità tardiva, come gli organofosfati.

Disciplinare per le prove

I test devono essere effettuati conformemente agli orientamenti OCSE 418.

5.8. **Altri studi tossicologici**

5.8.1. *Studi di tossicità dei metaboliti: punto vii) dell'introduzione*

Non è necessario eseguire normalmente studi supplementari riguardanti sostanze diverse dalla sostanza attiva.

Una decisione sulla necessità o meno di eseguire questi studi deve essere presa caso per caso.

5.8.2. *Studi supplementari sulla sostanza attiva*

In taluni casi può essere necessario effettuare studi supplementari per chiarire maggiormente gli effetti osservati. Ad esempio:

— studi sull'assorbimento, la distribuzione, l'escrezione e il metabolismo;

— studi sul potenziale neurotossico;

— studi sul potenziale immunotossicologico;

— studi su altre vie di somministrazione.

La decisione circa la necessità o meno di svolgere studi supplementari deve essere presa caso per caso, tenendo conto dei risultati degli studi disponibili tossicologici e sul metabolismo nonché delle più importanti vie di esposizione.

Questi studi devono essere progettati singolarmente, sulla base dei parametri particolari di interesse e degli obiettivi da conseguire.

5.9. **Dati clinici**

Se disponibili e fatte salve le disposizioni dell'articolo 5 della direttiva 80/1107/CEE del Consiglio, del 27 novembre 1980, sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro [1], devono essere forniti informazioni e dati sperimentali utili per il riconoscimento dei sintomi di avvelenamento e riguardanti l'efficacia delle misure terapeutiche e di primo intervento. Dovrebbero essere forniti riferimenti più specifici per lo studio degli antidoti e dei farmaci di sicurezza. Se del caso, dovrebbe essere studiata, riportandone i risultati, l'efficacia dei possibili antagonisti dell'avvelenamento.

Se disponibili e se sufficientemente attendibili, sono di particolare utilità dati e informazioni inerenti agli effetti dell'esposizione dell'uomo, per confermare la validità delle estrapolazioni e delle conclusioni concernenti gli organi bersaglio, i rapporti dose/risposta e la reversibilità degli effetti tossici. Questi dati possono essere ottenuti a seguito di esposizione professionale o da incidente.

5.9.1. *Controllo medico sul personale degli impianti di fabbricazione*

Devono essere presentate relazioni sui programmi di controllo sanitario sui lavoratori del settore, con informazioni particolareggiate sulla strutturazione del programma, sull'esposizione alla sostanza attiva e ad altri prodotti chimici. Tali relazioni dovrebbero contenere, ove possibile, dati sul meccanismo d'azione della sostanza attiva e devono riportare dati, se disponibili, relativi a persone esposte negli impianti di fabbricazione o dopo applicazione della sostanza attiva (ad esempio in prove di efficacia).

Devono essere fornite le informazioni disponibili sulla sensibilizzazione e sulla risposta allergenica di lavoratori e di altre persone esposte alla sostanza attiva; se del caso, queste informazioni devono contenere dettagli sull'eventuale incidenza di casi di ipersensibilità nonché sulla frequenza, sul livello e sulla durata dell'esposizione, i sintomi osservati ed altre informazioni cliniche pertinenti.

[1] GU n. L 327 del 3. 12. 1980, pag. 8.

5.9.2. *Osservazione diretta — ad esempio casi clinici e di avvelenamento*

Devono essere presentate le relazioni disponibili, tratte dalla letteratura, su casi clinici e di avvelenamento tratti da pubblicazioni scientifiche o da rapporti ufficiali, unitamente alle relazioni su eventuali studi d'analisi successivi. Esse dovrebbero contenere descrizioni complete della natura, del livello e della durata dell'esposizione, dei sintomi clinici osservati, delle misure terapeutiche e di primo intervento applicate nonché le misurazioni e le osservazioni fatte. Non sono di particolare utilità informazioni sintetiche e riassunti.

Questa documentazione, se sufficientemente dettagliata, può essere di particolare utilità per confermare o meno la validità delle estrapolazioni dall'animale all'uomo e per individuare effetti dannosi non previsti specifici dell'uomo.

5.9.3. *Osservazioni sull'esposizione della popolazione in generale e studi epidemiologici, se del caso*

Sono di particolare utilità e devono essere presentati studi epidemiologici, se disponibili, se corredati da dati sui livelli e sulla durata dell'esposizione e se effettuati secondo norme e metodi riconosciuti [1].

5.9.4. *Diagnosi dell'avvelenamento (determinazione della sostanza attiva e dei metaboliti), segni specifici di avvelenamento, test clinici*

Dev'essere fornita una descrizione particolareggiata dei segni e dei sintomi clinici dell'avvelenamento (ivi inclusi quelli precoci) con dettagli completi dei test clinici utili ai fini diagnostici, se disponibili. Occorre inoltre fornire informazioni particolareggiate sui relativi decorsi e concernenti l'ingestione, l'esposizione dermica o l'inalazione di quantità variabili della sostanza attiva.

5.9.5. *Trattamento proposto: misure di pronto soccorso, antidoti, trattamento medico*

Devono essere indicate le misure di pronto soccorso in caso di avvelenamento (reale o sospetto) e in caso di contaminazione degli occhi.

Devono essere descritti dettagliatamente i regimi terapeutici in caso di avvelenamento o di contaminazione degli occhi e gli eventuali antidoti disponibili. Devono essere fornite informazioni — basate sull'esperienza pratica, se disponibili, o su fondamenti teorici, in caso contrario — sull'efficacia di trattamenti alternativi. Devono essere decritte le controindicazioni associate a particolari regimi, soprattutto in relazione a "problemi medici generali" — e le relative condizioni.

5.9.6. *Effetti previsti dell'avvelenamento*

Occorre descrivere, se noti, gli effetti previsti dell'avvelenamento e la loro durata; inoltre:

— il tipo, il livello e la durata dell'esposizione o dell'ingestione,

— i vari periodi di tempo tra esposizione o ingestione e inizio del trattamento.

5.10. **Sintesi della tossicità nei mammiferi e valutazione complessiva**

Dev'essere presentata una sintesi di tutti i dati di cui dal punto 5.1 al punto 5.10, con una loro valutazione particolareggiata e critica tenendo presente i pertinenti criteri e orientamenti valutativi e decisionali, con particolare riferimento ai rischi, reali o eventuali, per l'uomo e per gli animali, unitamente ad indicazioni sull'estensione, la qualità e l'affidabilità della base di dati.

Dev'essere discussa la pertinenza e l'importanza dei dati presentati, se del caso, per quanto riguarda la valutazione del profilo tossicologico della sostanza attiva quale viene fabbricata, alla luce delle conclusioni relative al profilo analitico dei lotti della sostanza attiva (punto 1.11) e degli eventuali studi di connessione effettuati [punto 5 iv)].

Devono essere specificate le motivazioni di scelta dei NOAEL proposti in ciascuno studio, sulla base di una valutazione dei dati e dei pertinenti criteri ed orientamenti decisionali.

In base a tali dati, devono essere presentate proposte, scientificamente motivate, di fissazione di valori ADI e AOEL per la sostanza attiva.

---

[1] Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research; Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group — Epidemiology Resource and Information Center (ERIC) Progetto pilota, 1991.»

ALLEGATO II

«7. STUDI TOSSICOLOGICI

Per una corretta valutazione della tossicità dei preparati devono essere disponibili informazioni sufficienti sulla tossicità acuta, sull'irritazione e sulla sensibilizzazione della sostanza attiva. Se possibile, occorre presentare altre informazioni sul modo dell'azione tossica, sul profilo tossicologico e su tutti gli altri aspetti tossicologici della sostanza attiva.

Per quanto riguarda la possibile incidenza delle impurezze e degli altri componenti sul comportamento tossicologico, è essenziale che in ogni studio presentato venga fatta una descrizione particolareggiata (specifiche) del materiale utilizzato. I test devono essere effettuati utilizzando il prodotto fitosanitario da autorizzare.

7.1. **Tossicità acuta**

Gli studi e i dati da fornire devono essere sufficienti per poter individuare gli effetti di un'esposizione unica al prodotto fitosanitario e, in particolare, stabilire o indicare

— la tossicità del prodotto fitosanitario;

— la tossicità del prodotto fitosanitario in relazione alla sostanza attiva;

— il decorso e le caratteristiche degli effetti, con dettagli completi sui mutamenti comportamentali ed eventuali conclusioni macropatologiche post mortem;

— ove possibile, il modo dell'azione tossica;

— il relativo rischio associato a vie differenti di esposizione.

Sebbene l'interesse principale debba riguardare la possibilità di valutare i livelli di tossicità, i dati ottenuti devono anche consentire di classificare il prodotto fitosanitario in conformità della direttiva 78/631/CEE. I dati ottenuti dai test di tossicità acuta sono di particolare utilità per valutare i possibili rischi conseguenti ad incidenti.

7.1.1. *Orale*

Circostanze di necessità del test

Per i prodotti fitosanitari contenenti una sostanza attiva deve sempre essere effettuato un test di tossicità acuta orale, a meno che il richiedente motivi debitamente, con pieno convincimento dell'autorità competente, che può essere invocato l'articolo 3, paragrafo 2, della direttiva 78/631/CEE.

Disciplinare per le prove

Il test dev'essere effettuato conformemente alla direttiva 92/69/CEE, metodo B1 o B1 bis.

7.1.2. *Cutanea*

Circostanze di necessità del test

Per i prodotti fitosanitari contenenti una sostanza attiva deve sempre essere effettuato un test di tossicità cutanea acuta, a meno che il richiedente motivi debitamente, con pieno convincimento della competente autorità, che può essere invocato l'articolo 3, paragrafo 2, della direttiva 78/631/CEE.

Disciplinare per le prove

Il test dev'essere effettuato conformemente alla direttiva 92/69/CEE, metodo B3.

7.1.3. *Inalatoria*

Scopo del test

Dal test si dovrà ottenere la tossicità inalatoria nel ratto del prodotto fitosanitario o dei fumi da esso provocati.

Circostanze di necessità del test

Il test dev'essere effettuato se il prodotto fitosanitario

— è un gas o un gas liquefatto;

— è una formulazione che produce fumi o è un fumigante;

— è utilizzato con apparecchiature di nebulizzazione;

— è un preparato che genera vapori;

— è un aerosol;

— è una polvere contenente una considerevole percentuale di particelle di diametro < 50 μm (> 1 % in peso);

— deve essere applicato a partire da aeromobili, se l'esposizione per via inalatoria è possibile;

— qualora contenga una sostanza attiva con pressione di vapore > 1×10^{-2} Pa e viene utilizzato in spazi chiusi come serre o magazzini;

— viene utilizzato in modo tale che produce una considerevole percentuale di particelle o goccioline di diametro < 50 μm (> 1 % in peso).

Disciplinare per le prove

Il test dev'essere effettuato conformemente alla direttiva 92/69/CEE, metodo B2.

7.1.4. *Irritazione cutanea*

Scopo del test

Il test deve condurre a stabilire l'irritabilità cutanea del prodotto fitosanitario e l'eventuale reversibilità degli effetti osservati.

Circostanze di necessità del test

L'irritabilità cutanea del prodotto fitosanitario deve essere determinata, salvo nei casi in cui è probabile, come indicato nella disciplinare per le prove, che si possano produrre gravi effetti cutanei o che si possano escludere effetti.

Disciplinare per le prove

Il test dev'essere effettuato conformemente alla direttiva 92/69/CEE, metodo B4.

7.1.5. *Irritazione oculare*

Scopo del test

Il test deve poter stabilire l'irritabilità oculare del prodotto fitosanitario e l'eventuale reversibilità degli effetti osservati.

Circostanze di necessità del test

Il test di irritabilità oculare deve essere effettuato, salvo qualora risulti probabile, come indicato nella disciplinare per le prove, che si possono produrre gravi effetti sugli occhi.

Disciplinare per le prove

Il test di irritabilità oculare deve essere effettuato conformemente alla direttiva 92/69/CEE, metodo B5.

7.1.6. *Sensibilizzazione cutanea*

Scopo del test

Il test deve fornire dati sufficienti per poter valutare il potenziale del prodotto fitosanitario a provocare reazioni di sensibilizzazione cutanea.

Circostanze di necessità del test

Il test dev'essere effettuato sempre, salvo nel caso in cui la sostanza o le sostanze attive o i coformulanti abbiano notoriamente proprietà di sensibilizzazione.

Disciplinare per le prove

Il test dev'essere effettuato conformemente alla direttiva 92/69/CEE, metodo B6.

7.1.7. *Studi complementari sull'utilizzazione di più prodotti fitosanitari associati*

Scopo dei test

In taluni casi può essere necessario effettuare gli studi indicati dal punto 7.1.1 al punto 7.1.6 per l'utilizzazione combinata di prodotti fitosanitari qualora sull'etichetta del prodotto siano indicati dei requisiti di utilizzazione in associazione con altri prodotti fitosanitari e/o con attrezzature ausiliarie come, ad esempio, contenitori di miscelazione. Le decisioni circa la necessità di effettuare studi comlementari devono essere prese caso per caso, tenendo conto dei risultati degli studi di tossicità acuta sui singoli prodotti fitosanitari, della possibilità di esposizione all'associazione dei prodotti in questione e dei dati disponibili o dell'esperienza pratica di questi prodotti o di prodotti analoghi.

7.2. **Dati sull'esposizione**

7.2.1. *Esposizione degli operatori*

I rischi per gli utilizzatori di prodotti fitosanitari dipendono dalle loro proprietà fisiche, chimiche e tossicologiche nonché dal tipo di prodotto stesso (diluito/non diluito) e dalla via, dal grado e dalla durata dell'esposizione. È necessario ottenere ed indicare dati ed informazioni sufficienti per poter valutare il grado dell'esposizione probabile (nelle condizioni proposte di utilizzazione) alle sostanze attive e/o ai composti di interesse tossicologico presenti nel prodotto fitosanitario. Occorre inoltre fornire degli elementi di base per poter stabilire le opportune misure di protezione, ivi incluse le adeguate attrezzature di protezione personale che devono essere utilizzate dagli operatori e quindi specificate sull'etichetta.

7.2.1.1. *Valutazione dell'esposizione degli operatori*

Scopo della valutazione

Occorre presentare una valutazione della probabile esposizione degli operatori nelle condizioni proposte di utilizzazione, applicando, se disponibile, un adeguato modello di calcolo.

Circostanze di necessità della valutazione

La valutazione dell'esposizione degli operatori deve essere effettuata sempre.

Condizioni di esecuzione della valutazione

Per ciascun tipo di metodo e di apparecchiatura d'applicazione proposti per il prodotto fitosanitario deve essere fatta una valutazione dell'esposizione, tenendo conto dei requisiti derivanti dall'applicazione delle disposizioni relative alla classificazione e all'etichettatura della direttiva 78/631/CEE, per quanto riguarda la manipolazione del prodotto diluito o non diluito, nonché tenendo conto dei vari tipi e dimensioni dei contenitori da utilizzare, delle operazioni di miscelazione e di caricamento, dell'applicazione del prodotto fitosanitario, delle condizioni climatiche ed eventualmente anche delle operazioni di pulizia e di manutenzione abituale dell'apparecchiatura utilizzata per l'applicazione.

In primo luogo dev'essere fatta una valutazione nell'ipotesi che l'operatore non utilizzi alcuna attrezzatura di protezione personale.

Se del caso, occorre fare una seconda valutazione nell'ipotesi che l'operatore utilizzi un'attrezzatura efficace, facilmente reperibile e di utilizzazione pratica. Per tale valutazione, occorrerà tener conto anche delle eventuali misure di protezione indicate sull'etichetta.

7.2.1.2. *Misurazione dell'esposizione degli operatori*

Scopo del test

Il test deve fornire dati sufficienti per poter valutare l'esposizione probabile degli operatori nelle condizioni di utilizzazione proposte.

Circostanze di necessità del test

Devono essere riportati dati sull'esposizione reale attraverso le relative vie di esposizione, se dalla valutazione del rischio risulta superato un valore limite relativo alla sanità e cioè, ad esempio, se i risultati della valutazione dell'esposizione degli operatori di cui al punto 7.2.1.1 indicano:

— possibilità di superamento dei livelli ammissibili di esposizione degli operatori (AOEL) stabiliti ai fini dell'inclusione delle sostanze attive nell'allegato I, e/o

— possibilità di superamento dei valori limite stabiliti per la sostanza attiva e/o i composti di rilevanza tossicologica del prodotto fitosanitario in conformità della direttiva 80/1107/CEE nonché della direttiva 90/394/CEE del Consiglio, del 28 giugno 1990, sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni durante il lavoro [1].

Devono essere riportati dati sull'esposizione reale anche quando non sono disponibili opportuni modelli di calcolo o dati adeguati per la valutazione di cui al punto 7.2.1.1.

Nei casi in cui la via di esposizione più importante è quella dermica, occorre effettuare un test di assorbimento cutaneo o uno studio dermico sub-acuto (qualora non già disponibili) poiché si tratta di utili test alternativi per affinare la valutazione di cui al punto 7.2.1.1.

[1] GU n. L 196 del 26. 7. 1990, pag. 1.

Condizioni sperimentali

Il test dev'essere effettuato in condizioni realistiche di esposizione tenendo conto delle condizioni di utilizzazione proposte.

7.2.2. *Esposizione degli astanti*

Durante l'applicazione dei prodotti fitosanitari, possono esservi esposte anche altre persone presenti in loco occasionalmente. Devono essere riportati dati e informazioni di base sufficienti per poter specificare le opportune condizioni di utilizzazione, ivi inclusda l'esclusione di altre persone dalle zone di applicazione dei prodotti, e le opportune distanze di sicurezza.

Scopo della valutazione

Occorre effettuare una valutazione della probabile esposizione degli astanti, nelle condizioni di utilizzazione proposte, applicando, se disponibile, un opportuno modello di calcolo.

Circostanze di necessità della valutazione

La valutazione dell'esposizione degli astanti dev'essere effettuata sempre.

Condizioni di esecuzione della valutazione

Per ogni tipo di metodo d'applicazione, deve essere fatta una valutazione dell'esposizione degli astanti. Tale valutazione dev'essere effettuata assumendo l'ipotesi che gli astanti non utilizzino attrezzature di protezione personale.

Possono essere necessarie misurazioni dell'esposizione tipo degli astanti quando dalle valutazioni risultino motivi di preoccupazione.

7.2.3. *Esposizione dei lavoratori*

Dopo l'applicazione di prodotti fitosanitari, certi lavoratori possono esservi esposti quando operano in locali o su terreni trattati con questi prodotti o manipolano piante o prodotti vegetali trattati e su cui permangono residui di prodotti fitosanitari. Occorre riportare dati e informazioni di base sufficienti per definire opportune misure di protezione, ivi inclusi i periodi di attesa.

7.2.3.1. *Valutazione dell'esposizione dei lavoratori*

Scopo della valutazione

Occorre effettuare una valutazione della probabile esposizione dei lavoratori, nelle condizioni di utilizzazione proposte, applicando, se disponibile, un opportuno modello di calcolo.

Circostanze di necessità della valutazione

La valutazione dell'esposizione dei lavoratori deve essere effettuata sempre.

Condizioni di esecuzione della valutazione

Per ciascuna coltura e mansione lavorativa deve essere fatta una valutazione dell'esposizione dei lavoratori.

In primo luogo, la valutazione dev'essere fatta utilizzando dati disponibili sull'esposizione probabile assumendo l'ipotesi che il lavoratore non utilizzi attrezzature di protezione personale.

Se del caso, occorre effettuare una seconda valutazione nell'ipotesi che il lavoratore utilizzi attrezzature efficaci, facilmente reperibili e di pratica utilizzazione.

Se del caso, occorre effettuare un'altra valutazione utilizzando dati ottenuti sulla quantità di residui che possono essere rimossi, nelle condizioni di utilizzazione proposte.

7.2.3.2. *Misurazione dell'esposizione dei lavoratori*

Scopo del test

Il test deve fornire dati sufficienti per valutare l'esposizione probabile dei lavoratori nelle condizioni di utilizzazione proposte.

Circostanze di necessità del test

Devono essere riportati dati sull'esposizione reale attraverso le relative vie di esposizione se dalla valutazione del rischio risulta superato un valore limite relativo alla sanità e cioè, ad esempio, se i risultati della valutazione dell'esposizione dei lavoratori di cui al punto 7.2.3.1 indicano

— possibilità di superamento degli AOEL stabiliti ai fini dell'inclusione delle sostanze attive nell'allegato I

e/o

— possibilità di superamento dei valori limite stabiliti per la sostanza attiva e/o per i composti di rilevanza tossicologica del prodotto fitosanitario in conformità delle direttive 80/1107/CEE e 90/394/CEE.

Devono essere riportati anche dati sull'esposizione reale qualora non siano disponibili un adeguato modello di calcolo o dati utili per la valutazione di cui al punto 7.2.3.1.

Se la più importante via di esposizione è quella dermica occorre procedere ad un test di assorbimento dermico — se non già disponibile — quale test alternativo utile per affinare la valutazione di cui al punto 7.2.3.1.

Condizioni sperimentali

Il test dev'essere effettuato in condizioni di esposizione realistiche tenendo conto delle condizioni di utilizzazione proposte.

7.3. **Assorbimento cutaneo**

Scopo del test

Il test deve fornire una misura dell'assorbimento della sostanza attiva e dei composti di rilevanza tossicologica attraverso la pelle.

Circostanze di necessità del test

Lo studio dev'essere effettuato se l'esposizione per via dermica risulta significativa e se la valutazione del rischio indica il superamento di un valore limite relativo alla sanità e cioè, ad esempio, se i risultati della valutazione o della misurazione dell'esposizione degli operatori di cui ai punti 7.2.1.1 o, rispettivamente, 7.2.1.2 indicano

— possibilità di superamento degli AOEL fissati ai fini dell'inclusione delle sostanze attive nell'allegato I

e/o

— possibilità di superamento dei valori limite fissati per la sostanza attiva e/o per i composti di rilevanza tossicologica del prodotto fitosanitario in conformità delle direttive 80/1107/CEE e 90/394/CEE.

Condizioni sperimentali

Di norma, devono essere riportati i dati di uno studio dell'assorbimento cutaneo sul ratto in vivo. Se, inglobando nella valutazione del rischio i risultati della stima basata sui suddetti dati, permangono risultanze di esposizione eccessiva, può essere necessario eseguire uno studio di assorbimento comparativo in vitro sul ratto e sulla pelle umana.

Disciplinare per le prove

Occorre basarsi sugli opportuni elementi degli orientamenti OCSE 417. Per l'impostazione degli studi può essere necessario tener conto dei risultati degli studi di assorbimento dermico delle sostanze attive.

7.4. **Dati tossicologici disponibili riguardanti le sostanze non attive**

Se disponibili, devono essere fornite, per ogni formulante, una copia della notifica e una copia della scheda dei dati di sicurezza presentate nel quadro della direttiva 67/548/CEE del Consiglio e della direttiva 91/155/CEE della Commissione, del 5 marzo 1991, che definisce e fissa, in applicazione dell'articolo 10 della direttiva 88/379/CEE del Consiglio, le modalità del sistema di informazione specifica concernente i preparati pericolosi [1]. Occorre inoltre presentare tutte le altre informazioni esistenti.

---

[1] GU n. L 76 del 22. 3. 1991, pag. 35.»