DIRECTIVA 94/79/CE DA COMISSÃO

de 21 de Dezembro de 1994

que altera a Directiva 91/414/CEE, relativa à colocação dos produtos fitofarmacêuticos no mercado

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia,

Tendo em conta a Directiva 91/414/CEE do Conselho, de 15 de Julho de 1991, relativa à colocação dos produtos fitofarmacêuticos no mercado [1], com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 94/43/CE [2], e, nomeadamente, o nº 2 do seu artigo 18º,

Considerando que os anexos II e III da Directiva 91/414/CEE prevêem os requisitos que devem ser satisfeitos pelo processo a apresentar pelos requerentes, respectivamente, para a inclusão de uma substância activa no anexo I e para a autorização de um produto fitofarmacêutico;

Considerando que é necessário indicar nos anexos II e III, de modo tão preciso quanto possível, todas as informações exigidas aos requerentes, tais como as circunstâncias, condições e protocolos técnicos na base dos quais certos dados têm de ser produzidos; que essas disposições devem ser introduzidas assim que estejam disponíveis, para permitir que os requerentes as utilizem na preparação dos seus processos;

Considerando que é possível introduzir agora mais especificações relativamente aos dados exigidos quanto aos estudos toxicológicos e de metabolismo da substância activa previstos na parte A, secção 5, do anexo II;

Considerando que é também possível introduzir mais especificações relativamente aos dados exigidos quanto aos estudos toxicológicos do produto fitofarmacêutico previstos na parte A, secção 7, do anexo III;

Considerando que as medidas previstas na presente directiva estão em conformidade com o parecer do Comité fitossanitário permanente,

ADOPTOU A PRESENTE DIRECTIVA:

Artigo 1º

A Directiva 91/414/CEE é alterada do seguinte modo:

1. Na parte A do anexo II, a secção intitulada «5. Estudos toxicológicos e de metabolismo relativos à substância activa» é substituída pelo anexo I da presente directiva.
2. Na parte A do anexo III, a secção intitulada «7. Estudos toxicológicos» é substituída pelo anexo II da presente directiva.
3. O ponto 1.2 da introdução dos anexos II e III passa a ter a seguinte redacção:

   «1.2. Se for caso disso, ser obtida com base na versão adoptada mais recente dos métodos de ensaio referidos ou descritos no presente anexo; no caso dos estudos iniciados antes da entrada em vigor da alteração do presente anexo, a informação deve ter sido obtida com base em métodos de ensaio adequados validados a nível internacional ou nacional ou, na sua ausência, em métodos aceites pela autoridade competente.».
4. Ao ponto 1.3 da introdução dos anexos II e III é aditado o seguinte texto:

   «Designadamente, sempre que seja feita referência no presente anexo a um método CEE que consista na transposição de um método criado por uma organização internacional (por exemplo, a OCDE), os Estados-membros podem aceitar que a informação exigida seja obtida com base na versão mais recente do referido método se, no início dos estudos, o método CEE ainda não tiver sido actualizado.».

Artigo 2º

Os Estados-membros porão em vigor as disposições legislativas, regulamentares e administrativas necessárias para dar cumprimento à presente directiva até 31 de Janeiro de 1996. Do facto informarão imediatamente a Comissão.

As disposições adoptadas pelos Estados-membros devem conter uma referência à presente directiva ou ser acompanhadas dessa referência aquando da sua publicação oficial. Os Estados-membros determinarão o modo como tal referência será feita.

Artigo 3º

A presente directiva entra em vigor em 1 de Fevereiro de 1995.

Artigo 4º

Os Estados-membros são os destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas, em 21 de Dezembro de 1994.

Pela Comissão
René STEICHEN
Membro da Comissão

---

[1] JO nº L 230 de 19. 8. 1991, p. 1.
[2] JO nº L 227 de 1. 9. 1994, p. 31.

ANEXO I

«5. ESTUDOS TOXICOLÓGICOS E DE METABOLISMO

Introdução

i) As informações fornecidas, juntamente com as relativas a uma ou mais preparações que contenham a substância activa, devem ser suficientes para permitir uma avaliação dos riscos, para o homem, associados à manipulação e utilização dos produtos fitofarmacêuticos que contenham a substância activa, bem como dos resultantes dos resíduos que permaneçam nos alimentos e na água. Além disso, as informações fornecidas devem ser suficientes para:

— permitir uma decisão quanto à inclusão ou não de uma substância activa no anexo I,

— especificar as condições adequadas ou restrições a associar a uma eventual inclusão no anexo I,

— classificar a substância activa relativamente aos riscos,

— estabelecer uma ingestão diária aceitável (IDA) para o homem,

— estabelecer o ou os níveis aceitáveis de exposição do operador (NAEO),

— especificar os símbolos de risco, as indicações de perigo, as frases relativas à natureza dos riscos e os conselhos de prudência no que se refere à protecção do homem, dos animais e do ambiente, a incluir na embalagem (recipiente),

— identificar as medidas de primeiros socorros, bem como as medidas adequadas de diagnóstico e tratamento a tomar em caso de envenenamento, no homem

e

— permitir a avaliação da natureza e extensão dos riscos para o homem, os animais (espécies normalmente alimentadas e criadas ou consumidas pelo homem) e outras espécies não visadas de vertebrados.

ii) É necessário investigar e relatar todos os efeitos potencialmente nocivos detectados no decurso dos estudos toxicológicos de rotina (incluindo efeitos em órgãos e sistemas específicos, tais como a imunotoxicidade e a neurotoxicidade) e realizar os estudos adicionais que possam ser necessários para identificar os mecanismos provavelmente implicados, determinar os níveis sem efeitos adversos observáveis (NSEAO) e avaliar a importância desses efeitos. Todos os dados biológicos disponíveis e as informações relevantes para a avaliação do perfil toxicológico da substância ensaiada devem ser comunicados.

iii) Atendendo à influência que as impurezas podem ter no comportamento toxicológico, é essencial que seja fornecida, para cada estudo apresentado, uma descrição pormenorizada (especificação) do material utilizado, em conformidade com o ponto 11 da secção 1. A especificação da substância activa utilizada nos ensaios deve ser a mesma daquela a utilizar no fabrico de preparações a autorizar, excepto nos casos em que seja exigido ou permitido o uso de material marcado com isótopos radioactivos.

iv) Sempre que sejam realizados com uma substância activa produzida no laboratório ou num sistema-piloto de produção, os estudos devem ser repetidos com a substância activa produzida à escala industrial, excepto se for possível demonstrar que, para efeitos de ensaio e avaliação toxicológica, o material utilizado no ensaio é essencialmente o mesmo. Em caso de dúvida, devem ser apresentados estudos complementares adequados que permitam decidir quanto à eventual necessidade de repetição dos estudos.

v) No caso de estudos em que a administração se prolongue por um certo período, deve ser utilizado de preferência um único lote de substância activa, se a estabilidade o permitir.

vi) Em todos os estudos deve ser indicada a dose real obtida, expressa em mg/kg de peso corporal do animal ou noutras unidades convenientes. Sempre que a administração se processe através da alimentação, o composto a testar deve ser distribuído de maneira uniforme nos alimentos.

vii) Sempre que, em resultado do metabolismo ou de outros processos verificados nas plantas tratadas, ou em resultado da transformação dos produtos tratados, o resíduo final (ao qual serão expostos os consumidores ou os trabalhadores tal como definidos no ponto 7.2.3 do anexo III) contenha uma substância diferente da substância activa e que não esteja identificada como um metabolito nos mamíferos, será necessário efectuar estudos de toxicidade relativos a esses constituintes do resíduo final, excepto se for possível demonstrar que a exposição do consumidor ou do trabalhador a essas substâncias não constitui um risco significativo para a saúde. Os estudos toxicocinéticos e de metabolismo relativos aos metabolitos e produtos de degradação só devem ser realizados se não for possível avaliar a toxicidade do metabolito através dos resultados já disponíveis, respeitantes à substância activa.

viii) A via de administração da substância testada depende das principais vias de exposição. Quando a exposição se verifique principalmente através da fase gasosa, pode ser conveniente realizar estudos de inalação em vez de estudos orais.

5.1. **Estudos relativos à absorção, distribuição, excreção e metabolismo, em mamíferos**

Neste domínio podem ser necessários apenas dados muito limitados, indicados a seguir, e relativos a uma única espécie experimental (normalmente o rato). Estes dados podem dar indicações úteis para o delineamento e interpretação de ensaios de toxicidade posteriores. No entanto, é necessário não esquecer que a informação relativa a diferenças entre espécies pode ser fundamental aquando da extrapolação para o homem de dados obtidos com animais e que as informações relativas à penetração percutânea, absorção, distribuição, excreção e metabolismo podem ser úteis na avaliação dos riscos para o operador. É impossível especificar pormenorizadamente os dados a exigir em todos os domínios, já que as necessidades exactas dependerão dos resultados obtidos para cada substância ensaiada.

Objectivo do ensaio:

Os ensaios devem fornecer dados suficientes para permitir:

— uma avaliação da taxa e extensão da absorção,

— a distribuição nos tecidos e a taxa e extensão da excreção da substância ensaiada e dos metabolitos pertinentes,

— a identificação dos metabolitos e do esquema de metabolismo.

O efeito de dose nestes parâmetros, bem como eventuais diferenças nos resultados obtidos com uma dose única ou com doses repetidas, devem também ser analisados.

Circunstâncias em que é exigido

Deve ser realizado um estudo toxicocinético de administração única em ratos (via oral) com pelo menos duas doses diferentes e um estudo toxicocinético de administração repetida em ratos (via oral) com uma dose única, devendo ser comunicados os resultados destes dois estudos. Pode ser necessário, nalguns casos, realizar estudos adicionais com outra espécie (por exemplo, cabras ou galinhas).

Método de ensaio

Directiva 87/302/CEE da Comissão. de 18 de Novembro de 1987, que adapta ao progresso técnico, pela nona vez, a Directiva 67/548/CEE do Conselho, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à classificação, rotulagem e embalagem das substâncias perigosas [1], parte B, toxicocinética.

5.2. **Toxicidade aguda**

Os estudos, dados e informações a fornecer e a avaliar devem ser suficientes para permitir a identificação dos efeitos na sequência de uma exposição única à substância activa, e para determinar ou indicar, em particular:

— a toxicidade da substância activa,

— a evolução e características dos efeitos, com informações pormenorizadas quanto às alterações de comportamento e eventuais alterações patológicas macroscópicas observadas no exame *post mortem*,

— sempre que possível, mecanismo da acção tóxica

e

— risco alternativo associado às diferentes vias de exposição.

Embora deva ser dada especial atenção à avaliação dos níveis de toxicidade registados, a informação obtida deve também permitir a classificação da substância activa nos termos da Directiva 67/548/CEE do Conselho. As informações recolhidas durante os ensaios de toxicidade aguda têm um interesse particular para a avaliação dos riscos prováveis em caso de acidente.

5.2.1. *Oral*

Circunstâncias em que é exigido

A toxicidade aguda da substância activa por via oral deve sempre constar do relatório.

Método de ensaio

O ensaio deve ser efectuado em conformidade com o anexo da Directiva 92/69/CEE da Comissão, de 31 de Julho de 1992, que adapta ao progresso técnico, pela décima sétima vez, a Directiva 67/548/CEE do Conselho, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à classificação, rotulagem e embalagem das substâncias perigosas [2], método B1 ou B1.A.

[1] JO nº L 133 de 30. 5. 1988, p. 1.
[2] JO nº L 383 A de 29. 12. 1992, p. 1.

5.2.2. *Cutânea*

Circunstâncias em que é exigido

A toxicidade aguda da substância activa por via oral deve sempre constar do relatório.

Método de ensaio

Devem ser investigados os efeitos tópicos e sistémicos. O ensaio deve ser realizado em conformidade com o método B3 da Directiva 92/69/CEE.

5.2.3. *Inalação*

Circunstâncias em que é exigido

A toxicidade por inalação da substância activa deve constar do relatório nos casos em que a substância activa:

— seja um gás ou um gás liquefeito,

— seja destinada a ser utilizada como fumigante,

— seja destinada a ser incluída numa preparação fumigante, para aplicação em aerosol ou por vaporização,

— seja destinada a ser aplicada com nebulizadores,

— tenha uma pressão de vapor superior a 1×10^{-2} Pa e seja destinada a ser incluída em preparações a utilizar em espaços fechados, tais como armazéns ou estufas,

— seja destinada a ser utilizada na formulação de pós com uma proporção significativa de partículas de diâmetro < 50 μm ($> 1\%$ em peso)

ou

— seja destinada a ser incluída em preparações cuja aplicação dê origem a uma proporção significativa de partículas ou gotículas de diâmetro < 50 μm ($> 1\%$ em peso).

Método de ensaio

O ensaio deve ser efectuado em conformidade com o método B2 da Directiva 92/69/CEE.

5.2.4. *Irritação cutânea*

Objectivo do ensaio

O ensaio destina-se a determinar o potencial irritante da substância activa para a pele, incluindo a reversibilidade potencial dos efeitos observados.

Circunstâncias em que é exigido

O potencial irritante da substância activa para a pele deve ser sempre determinado, salvo nos casos em que, nos termos do método de ensaio, sejam previsíveis efeitos graves para a pele, ou nos casos em que possam ser excluídos quaisquer efeitos.

Método de ensaio

O ensaio de irritação cutânea deve ser realizado em conformidade com o método B4 da Directiva 92/69/CEE.

5.2.5. *Irritação ocular*

Objectivo do ensaio

O ensaio destina-se a determinar o potencial irritante da substância activa para os olhos, incluindo a reversibilidade potencial dos efeitos observados.

Circunstâncias em que é exigido

Os ensaios de irritação ocular devem ser sempre realizados excepto nos casos em que, nos termos do método de ensaio, sejam previsíveis efeitos oculares graves.

Método de ensaio

A irritação ocular aguda deve ser determinada em conformidade com o método B5 da Directiva 92/69/CEE.

5.2.6. *Sensibilização cutânea*

Objectivo do ensaio

O ensaio destina-se a fornecer informações suficientes para avaliar a capacidade da substância activa de provocar reacções de sensibilização da pele.

Circunstâncias em que é exigido

Este ensaio deve ser sempre realizado, salvo nos casos em que a substância seja um sensibilizante conhecido.

Método de ensaio

O ensaio deve ser realizado em conformidade com o método B6 da Directiva 92/69/CEE.

5.3. **Toxicidade a curto prazo**

Os estudos de toxicidade a curto prazo devem ser delineados de forma a fornecer informações quanto à quantidade de substância activa que pode ser tolerada sem efeitos tóxicos, nas condições do ensaio. Estes estudos fornecem informações úteis sobre os riscos para aqueles que manipulam e utilizam preparações que contêm a substância activa. Os estudos a curto prazo proporcionam, nomeadamente, indicações essenciais quanto a eventuais acções cumulativas da substância activa e quanto aos riscos para os trabalhadores susceptíveis de uma exposição intensiva. Além disso, as informações fornecidas pelos estudos a curto prazo são úteis para o delineamento dos estudos de toxicidade crónica.

Os estudos, dados e informações a fornecer e analisar devem ser suficientes para permitir a identificação dos efeitos da exposição repetida à substância activa e, em particular, determinar ou indicar:

— a relação entre a dose e os efeitos adversos,

— a toxicidade da substância activa, incluindo, sempre que possível, o NSEAO,

— os órgãos alvo, se for caso disso,

— a evolução no tempo e as características do envenenamento, com informações completas quanto às alterações de comportamento e a eventuais alterações patológicas detectadas no exame *post mortem*,

— efeitos tóxicos específicos e alterações patológicas produzidas,

— quando for relevante, a persistência e irreversibilidade de determinados efeitos tóxicos observados, após interrupção da administração,

— sempre que possível, o mecanismo da acção tóxica

e

— o risco relativo decorrente das diversas vias de exposição.

5.3.1. *Estudo de toxicidade por via oral de 28 dias*

Circunstâncias em que é exigido

Os estudos a curto prazo (28 dias), embora não obrigatórios, podem ser úteis para a determinação do intervalo de concentrações a ensaiar. Se forem realizados, os estudos devem constar do relatório, uma vez que os resultados podem ser particularmente importantes para a identificação de respostas adaptativas, nem sempre detectáveis em estudos de toxicidade crónica.

Método de ensaio

O ensaio deve ser realizado em conformidade com o método B7 da Directiva 92/69/CEE.

5.3.2. *Estudo de toxicidade por via oral de 90 dias*

Circunstâncias em que é exigido

A toxicidade a curto prazo (90 dias) da substância activa por via oral, quer no rato quer no cão, deve constar sempre do relatório. Sempre que se verifique que a sensibilidade do cão é significativamente maior, e que seja provável que esta informação possa ser útil na extrapolação dos resultados obtidos para o homem, deve ser realizado um estudo de toxicidade de 12 meses com cães, devendo os respectivos resultados constar do relatório.

Método de ensaio

Directiva 87/302/CEE, parte B, teste da toxicidade oral subcrónica.

5.3.3. *Outras vias*

Circunstâncias em que é exigido

Para a avaliação da exposição do operador podem ser necessários estudos adicionais de absorção cutânea.

Para as substâncias voláteis (pressão de vapor $> 10^{-2}$ Pa), é necessário um parecer especializado para decidir se os estudos a curto prazo devem ser realizados com exposição oral ou por inalação.

Método de ensaio

— Estudo de 28 dias, exposição cutânea: Directiva 92/69/CEE, método B9.

— Estudo de 90 dias, exposição cutânea: Directiva 87/302/CEE, parte B, estudo de toxicidade dérmica subcrónica.

— Estudo de 28 dias, por inalação: Directiva 92/69/CEE, método B8.

— Estudo de 90 dias, por inalação: Directiva 87/302/CEE, parte B, estudo de toxicidade subcrónica por inalação.

5.4. **Teste de genotoxicidade**

Objectivo do ensaio

Estes estudos são importantes para:

— a previsão do potencial genotóxico,

— a identificação precoce de substâncias cancerígenas genotóxicas,

— o esclarecimento do mecanismo de acção de algumas substâncias cancerígenas.

Para evitar artefactos devidos aos sistemas de ensaio, não devem ser utilizadas doses excessivamente tóxicas nos ensaios de mutagenia, quer *in vitro* quer *in vivo*. Este princípio deve ser considerado como uma orientação geral. É importante manter uma atitude flexível, dependendo a escolha dos ensaios a realizar em cada etapa da interpretação dos resultados obtidos na etapa anterior.

5.4.1. *Estudos in vitro*

Circunstâncias em que são exigidos

Os ensaios de mutagenia *in vitro* (ensaio bacteriano de mutação de genes, ensaio de clastogénese em células de mamíferos e ensaio de mutação de genes em células de mamíferos) devem ser sempre realizados.

Método de ensaio

São aceites os seguintes testes:

— Directiva 92/69/CEE, método B14, teste de mutação reversa em *Salmonella Typhimurium*,

— Directiva 92/69/CEE, método B10, teste citogenético *in vitro* em células de mamíferos,

— Directiva 87/302/CEE, parte B, teste de mutação génica com células de mamíferos *in vitro*.

5.4.2. *Estudos in vivo em células somáticas*

Circunstâncias em que é exigido

Se todos os resultados dos estudos *in vitro* forem negativos, os estudos a realizar posteriormente terão que ser feitos tendo em consideração outra informação relevante disponível (incluindo dados de toxicocinética, toxicodinâmica e físico-químicos e dados relativos a substâncias análogas). Os estudos podem ser *in vivo* ou *in vitro* utilizando um sistema diferente de metabolização do/dos anteriormente utilizados.

Se o teste citogenético *in vitro* for positivo, deve fazer-se sempre um teste *in vivo* com células somáticas (análise da metafase em medula óssea de roedores ou teste do micronúcleo em roedores).

Quando qualquer dos dois testes de mutação génica *in vitro* for positivo, deve efectuar-se um teste *in vivo* para detecção de síntese não programada de ADN, ou um teste das malhas ("spot-test") no ratinho.

Método de ensaio

São aceites os seguintes métodos de ensaio:

— Directiva 92/69/CEE, método B12, teste de micronúcleo,

— Directiva 87/302/CEE, parte B, teste das malhas ("spot-test") no ratinho,

— Directiva 92/69/CEE, método B11, teste citogenético *in vivo* em medula óssea de mamíferos, análise cromossómica.

5.4.3. *Estudos in vivo em células germinativas*

Circunstâncias em que é exigido

Se o resultado de qualquer dos ensaios *in vivo* efectuados em células somáticas for positivo, pode justificar-se a realização de testes *in vivo* para a detecção de efeitos em células germinativas. A necessidade de realizar estes testes será avaliada caso a caso, tendo em consideração informações relativas à toxicocinética, utilização e exposição previsível. Os testes, para serem adequados, devem incluir a análise da interacção com o ADN (tal como o ensaio de dominância letal), estudar possíveis efeitos hereditários e, eventualmente, proceder a uma avaliação quantitativa desses efeitos. Dada a sua grande complexidade, estes estudos quantitativos só serão realizados quando existir uma forte justificação.

5.5. **Toxicidade a longo prazo e carcinogenia**

Objectivo do ensaio

Os estudos a longo prazo realizados e incluídos no relatório devem, juntamente com outras informações relevantes sobre a substância activa, ser suficientes para permitir a identificação dos efeitos decorrentes de uma exposição repetida à substância activa e, nomeadamente, para:

— identificar os efeitos adversos resultantes da exposição à substância activa,

— identificar os órgãos alvo, caso existam,

— determinar a relação dose-resposta,

— identificar alterações nos sinais tóxicos e manifestações observadas

e

— determinar o NSEAO.

Da mesma forma, os estudos de carcinogenia devem, juntamente com outras informações pertinentes sobre a substância activa, ser suficientes para permitir a avaliação dos riscos para o homem em resultado de uma exposição repetida à substância activa, nomeadamente:

— identificar os efeitos carcinogénicos resultantes da exposição à substância activa,

— determinar a especificidade, ao nível da espécie e ao nível dos órgãos, dos tumores induzidos,

— determinar a relação dose-resposta

e

— para os agentes cancerígenos não genotóxicos, identificar a dose máxima que não induz qualquer efeito adverso (dose limiar).

Circunstâncias em que é exigido

A toxicidade e o carácter cancerígeno a longo prazo devem ser determinados para todas as substâncias activas. Caso, em circunstâncias excepcionais, seja afirmado que tais testes são desnecessários, essa afirmação deve ser devidamente fundamentada, nomeadamente com dados de toxicocinética que demonstrem que a substância activa não é absorvida no intestino, nem através da pele ou do sistema pulmonar.

Condições de ensaio

Deve ser efectuado um estudo a longo prazo (dois anos) da toxicidade e da carcinogenia por via oral da substância activa em ratos; estes estudos podem ser combinados.

Deve ser efectuado um estudo de carcinogenia da substância activa em ratinhos.

Quando for sugerido um mecanismo de carcinogenia não genotóxico, esta sugestão deve ser bem fundamentada e corroborada pelos dados experimentais pertinentes, incluindo os necessários para elucidar o possível mecanismo interveniente.

Embora os pontos de referência a utilizar para a determinação da resposta ao tratamento devam ser resultantes de um controlo concomitante, os dados de controlos históricos podem ser úteis para a interpretação de determinados estudos de carcinogenia. Caso sejam apresentados, os dados de controlos históricos devem referir-se a estudos contemporâneos realizados com a mesma espécie e estirpe, mantida em condições semelhantes. As informações a fornecer no que se refere aos dados de controlos históricos devem incluir:

— a identificação da espécie e da estirpe, o nome do fornecedor e a identificação específica do estabelecimento, caso o fornecedor tenha mais do que uma localização geográfica,

— o nome do laboratório e datas de realização do estudo,

— a descrição das condições gerais em que os animais foram mantidos, incluindo o tipo ou marca dos alimentos e, sempre que possível, a quantidade consumida,

— a idade aproximada, em dias, dos animais de controlo no início do estudo e no momento do sacrifício ou morte,

— a descrição do padrão de mortalidade observado no grupo de controlo, durante o estudo ou no seu termo, e outras observações pertinentes (por exemplo, doenças, infecções),

— o nome do laboratório e dos investigadores encarregues do exame e responsáveis pela colheita e interpretação dos dados patológicos do estudo

e

— uma declaração da natureza dos tumores que possam ter sido combinados para produzir dados de incidência.

As doses a testar, incluindo a mais elevada, devem ser seleccionadas com base nos resultados dos testes de curta duração, bem como nos dados referentes ao metabolismo e à toxicocinética, sempre que estes estejam disponíveis aquando da planificação dos estudos em questão. A dose máxima no estudo de carcinogenia deve provocar manifestações mínimas de toxicidade, tais como um ligeiro decréscimo (inferior a 10 %) da progressão do peso do corpo, sem provocar necrose dos tecidos nem saturação metabólica e sem alterar substancialmente o tempo de vida normal devido a efeitos

diferentes dos tumores. Se for efectuado um estudo separado de toxicidade a longo prazo, a dose máxima deve provocar sinais inequívocos de toxicidade, sem provocar uma letalidade excessiva. Doses mais elevadas, causando toxicidade excessiva, não são consideradas relevantes para as avaliações previstas.

A incidência de tumores benignos e malignos não deve ser considerada em conjunto, nem na colheita de dados nem na elaboração dos relatórios, a não ser que existam provas inequívocas de que os tumores benignos se tornam malignos com o tempo. Da mesma forma, tumores distintos e não associados, quer benignos quer malignos, que ocorram no mesmo órgão, não devem ser considerados em conjunto no relatório. Para evitar equívocos, deve ser utilizada na classificação e registo dos tumores a terminologia da American Society of Toxicologic Pathologists (1) ou do Hannover Tumour Registry (RENI), por exemplo. O sistema utilizado deve ser indicado.

É essencial incluir no material biológico, seleccionado para exame histopatológico, material susceptível de fornecer informações adicionais sobre lesões identificadas durante o exame macroscópico. Sempre que estejam disponíveis e que possam ser úteis para elucidar o mecanimso de acção, devem ser utilizadas e constar do relatório técnicas histológicas especiais (de coloração), técnicas histoquímicas e observações ao microscópio electrónico.

Métodos de ensaio

Os estudos devem ser efectuados em conformidade com os seguintes métodos, constantes da Directiva 87/302/CEE, parte B: teste de toxicidade crónica, teste de carcinogénese ou teste combinado de toxicidade crónica/carcinogénese.

5.6. **Toxicidade para a reprodução**

Os efeitos adversos no que diz respeito à reprodução dividem-se em duas categorias principais:

— distúrbios da fertilidade masculina ou feminina

e

— repercussões no desenvolvimento normal da descendência (toxicidade para o desenvolvimento).

Devem ser estudados e mencionados no relatório os efeitos possíveis em todos os aspectos da fisiologia da reprodução, quer nos machos quer nas fêmeas, bem como possíveis efeitos ao nível de desenvolvimento pré-natal e pós-natal. Caso, em circunstâncias excepcionais, seja afirmado que os testes são desnecessários, essa afirmação deve ser devidamente fundamentada. Embora os pontos de referência a utilizar na determinação da resposta ao tratamento devam ser resultantes de um controlo concomitante, os dados de controlos históricos podem ser úteis para a interpretação de determinados estudos de reprodução. Os dados de controlos históricos apresentados devem referir-se a estudos contemporâneos realizados com a mesma espécie e estirpe, mantida em condições semelhantes. As informações a fornecer no que se refere aos dados de controlos históricos devem incluir:

— a identificação da espécie e da estirpe, o nome do fornecedor e a identificação específica do estabelecimento, caso o fornecedor tenha mais do que uma localização geográfica,

— o nome do laboratório e datas de realização do estudo,

— a descrição das condições gerais em que os animais foram mantidos, incluindo o tipo ou marca dos alimentos e, sempre que possível, a quantidade consumida,

— a idade aproximada, em dias, dos animais de controlo no início do estudo e no momento do sacrifício ou morte,

— a descrição do padrão de mortalidade observado no grupo de controlo, durante o estudo ou no seu termo, e outras observações pertinentes (por exemplo, doenças, infecções),

— o nome do laboratório e dos investigadores encarregues do exame e responsáveis pela colheita e interpretação dos dados toxicológicos do estudo.

5.6.1. *Estudos multigerações*

Objectivos do ensaio

Os estudos incluídos no relatório devem, juntamente com outras informações relevantes sobre a substância activa, ser suficientes para permitir a identificação dos efeitos, no que se refere à reprodução, decorrentes de uma exposição repetida à substância activa, nomeadamente:

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

— identificar os efeitos directos e indirectos da exposição à substância activa na reprodução,

— identificar um eventual aumento dos efeitos tóxicos gerais (observado durante os testes de toxicidade crónica e a curto prazo),

— determinar a relação dose-resposta,

— identificar alterações nos sinais tóxicos e manifestações observadas

e

— determinar o NSEAO.

Circunstâncias em que é exigido

O relatório deve sempre incluir um estudo da toxicidade para a reprodução em ratos, pelo menos em duas gerações.

Método de ensaio

Os testes devem ser efectuados em conformidade com a parte B da Directiva 87/302/CEE — teste de toxicidade sobre a reprodução de duas gerações. Além disso, o relatório deve mencionar o peso dos órgãos reprodutivos.

Estudos complementares

Quando for necessário para uma melhor interpretação dos efeitos ao nível da reprodução, e caso não estejam disponíveis tais informações, poderá ser útil realizar os seguintes estudos complementares:

— estudos independentes de machos e fêmeas,

— delineamentos com três níveis de dose,

— teste da dominância letal para a fertilidade dos machos,

— acasalamento de machos tratados com fêmeas não tratadas e vice-versa,

— influência na espermatogénese,

— influência na oogénese,

— motilidade, mobilidade e morfologia dos espermatozóides

e

— estudo da actividade hormonal.

5.6.2. *Estudos de toxicidade para o desenvolvimento*

Objectivo dos ensaios

Os estudos a incluir no relatório devem, juntamente com outras informações pertinentes sobre a substância activa, ser suficientes para permitir a avaliação dos efeitos de uma exposição repetida à substância activa no desenvolvimento embrionário e fetal, nomeadamente para:

— identificar os efeitos directos e indirectos da exposição à substância activa no desenvolvimento embrionário e fetal,

— identificar uma eventual toxicidade materna,

— determinar a relação entre as respostas observadas e a dose, tanto nas fêmeas progenitoras, como na descendência,

— identificar alterações dos sinais tóxicos e manifestações observadas

e

— determinar o NSEAO.

Além disso, os ensaios fornecerão informações adicionais sobre um eventual aumento dos efeitos tóxicos gerais nas fêmeas grávidas.

Circunstâncias em que são exigidos

Estes testes devem ser sempre realizados.

Condições do ensaio

Os testes de toxicidade para o desenvolvimento devem ser efectuados em ratos e em coelhos, por via oral. As malformações e as variações devem ser registadas separadamente. O relatório deve incluir um glossário da terminologia e especificar os princípios de diagnóstico de todas as malformações e variações.

Método de ensaio

Os testes devem ser efectuados em conformidade com a parte B da Directiva 87/302/CEE — teste de teratogénese — roedores e não roedores.

5.7. **Estudos de neurotoxicidade retardada**

Objectivos do ensaio

O ensaio deve fornecer dados suficientes para determinar se uma exposição aguda à substância activa pode provocar neurotoxicidade retardada.

Circunstâncias em que são exigidos

Estes estudos devem ser realizados para as substâncias com estrutura semelhante ou aparentada à das substâncias capazes de produzir neurotoxicidade retardada, tais como os organofosforados.

Método de ensaio

Os ensaios devem ser realizados em conformidade com a norma de ensaio 418 da OCDE.

5.8. **Outros estudos toxicológicos**

5.8.1. *Estudos de toxicidade dos metabolitos referidos na alínea vii) da introdução*

Os estudos complementares relativos a substâncias diferentes da substância activa não são sistematicamente exigidos.

A necessidade de estudos complementares deve ser determinada caso a caso.

5.8.2. *Estudos complementares da substância activa*

Em certos casos pode ser necessário efectuar estudos complementares a fim de esclarecer os efeitos observados. Estes estudos podem incluir:

— estudos de absorção, distribuição, excreção e metabolismo,

— estudos do potencial neurotóxico,

— estudos do potencial imunotóxico,

— estudos com outras vias de administração.

A necessidade de estudos complementares deve ser determinada caso a caso, tomando em consideração os resultados dos estudos toxicológicos e de metabolismo já efectuados e as vias mais importantes de exposição.

Os estudos exigidos devem ser delineados individualmente, atendendo aos parâmetros específicos a investigar e aos objectivos a atingir.

5.9. **Dados clínicos**

Sem prejuízo do disposto no artigo 5º da Directiva 80/1107/CEE do Conselho, de 27 de Novembro de 1980, relativa à protecção dos trabalhadores contra os riscos ligados à exposição a agentes químicos, físicos e biológicos durante o trabalho [1], devem ser apresentados os dados práticos e informações disponíveis, pertinentes para o reconhecimento dos sintomas de envenenamento, bem como os relacionados com a eficácia das medidas de primeiros socorros e terapêuticas. Devem também ser fornecidas referências mais específicas a estudos farmacológicos com animais nos domínios da pesquisa de antídotos e da segurança. Quando for apropriado, devem ser aprofundados e incluídos no relatório dados quanto à eficiência de antagonistas potenciais.

Os dados e informações pertinentes no que se refere aos efeitos da exposição no ser humano, sempre que estejam disponíveis e possuam a qualidade necessária, são particularmente importantes para confirmação da validade das extrapolações efectuadas e das conclusões alcançadas no que se refere aos órgãos alvo, às relações dose-resposta e à reversibilidade dos efeitos tóxicos. Esses dados podem ser obtidos na sequência de casos de exposição acidental ou por motivos profissionais.

5.9.1. *Vigilância médica do pessoal das instalações fabris*

Devem ser apresentados os relatórios dos programas de vigilância existentes no âmbito da medicina do trabalho e relativos à exposição à substância activa e a outros produtos químicos, devendo ser acompanhados de informações pormenorizadas quanto ao delineamento do programa. Estes relatórios devem, sempre que possível, incluir dados relativos ao mecanismo de acção da substância activa. Os relatórios devem incluir os dados disponíveis relativos a pessoas expostas à substância activa nas fábricas ou aquando de aplicações (por exemplo, em ensaios de eficácia).

Devem ser fornecidas as informações disponíveis quanto à sensibilização, incluindo respostas alérgicas de trabalhadores e outros indivíduos expostos à substância activa e, se for caso disso, informações quanto à incidência de hipersensibilidade. Devem ser indicados a frequência, nível e duração da exposição, os sintomas observados e outras informações clínicas pertinentes.

[1] JO nº L 327 de 3. 12. 1980, p. 8.

5.9.2. *Observação directa, por exemplo, casos clínicos e casos de envenenamento*

Devem ser apresentados, juntamente com os relatórios de eventuais estudos de acompanhamento, os relatórios relativos a casos clínicos e de envenenamento, desde que tenham sido publicados em revistas técnicas ou em relatórios oficiais. Esses relatórios devem incluir a descrição completa da natureza, intensidade e duração da exposição, bem como os sintomas clínicos observados, as medidas de primeiros socorros e terapêuticas aplicadas e as medições e observações efectuadas. Os resumos não são aceites.

Sempre que devidamente suportada por informação suficientemente pormenorizada, a documentação referida pode ser particularmente importante para confirmação da validade da extrapolação ao homem dos dados obtidos com animais e para identificação de efeitos adversos inesperados, específicos ao homem.

5.9.3. *Observações relativas à exposição da população em geral e, ser for adequado, estudos epidemiológicos*

Os estudos epidemiológicos disponíveis são particularmente importantes e devem ser apresentados, desde que sejam acompanhados de informações relativas à intensidade e duração da exposição e tenham sido realizados em conformidade com normas reconhecidas [1].

5.9.4. *Diagnóstico de envenenamento (determinação da substância activa, metabolitos), sintomas específicos de envenenamento, testes clínicos*

Deve ser apresentada uma descrição pormenorizada dos sinais clínicos e dos sintomas de envenenamento, incluindo sinais e sintomas precoces, e uma descrição pormenorizada dos testes clínicos que possam ser utilizados no diagnóstico, caso existam; devem também ser incluídas informações completas quanto aos intervalos de tempo relevantes para a ingestão, exposição cutânea ou inalação de diferentes quantidades da substância activa.

5.9.5. *Tratamento proposto: medidas de primeiros socorros, antídotos, tratamento clínico*

Devem ser indicadas as medidas de primeiros socorros a utilizar em caso de envenenamento (verificado ou suspeito) e em caso de contacto com os olhos.

Deve ser feita uma descrição completa dos regimes terapêuticos a utilizar no caso de intoxicação ou de contacto com os olhos incluindo, se possível, o uso de antídotos. Devem ser fornecidas informações, quer com base na experiência prática, sempre que existam e que estejam disponíveis, quer baseada em fundamentos teóricos, relativas à eficácia de eventuais regimes de tratamento alternativos. Devem ser descritas as contra-indicações associadas a regimes específicos, particularmente os relacionados com insuficiências e doenças crónicas.

5.9.6. *Efeitos previsíveis do envenenamento*

Caso sejam conhecidos, devem ser descritos os efeitos previsíveis do envenenamento e a respectiva duração, devendo ser mencionada a influência:

— do tipo, intensidade e duração da exposição, ou da ingestão

e

— de diferentes intervalos de tempo entre a exposição ou a ingestão e o início do tratamento.

5.10. **Resumo da toxicidade em mamíferos e avaliação global**

Deve ser apresentado um resumo de todos os dados e informações fornecidos nos termos dos pontos 5.1 a 5.10, incluindo uma avaliação pormenorizada e crítica dos dados atendendo aos critérios e normas relevantes de avaliação e decisão, em especial no que se refere aos riscos reais ou potenciais para o homem e os animais, e à extensão, qualidade e fiabilidade dos dados de base.

Sempre que necessário, à luz das observações relativas ao perfil analítico dos lotes de substância activa (ponto 1.11) e de eventuais estudos complementares realizados [ponto 5, alínea iv)], deve ser discutida a pertinência da utilização dos dados apresentados na avaliação do perfil toxicológico da substância activa produzida à escala industrial.

Com base numa avaliação dos dados de base, e nos critérios e normas pertinentes de decisão, os NSEAO propostos para cada um dos estudos devem ser justificados.

Com base nestes dados, devem ser apresentadas propostas cientificamente fundamentadas para o estabelecimento da IDA e do(s) NAEO para a substância activa.»

---

[1] "Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research", elaboradas pelo Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group no âmbito do Epidemiology Resource and Information Center (ERIC) Pilot Project, 1991.

ANEXO II

«7. ESTUDOS TOXICOLÓGICOS

Para avaliar correctamente a toxicidade das preparações é necessário dispor de informações suficientes quanto à toxicidade aguda, irritação e sensibilização provocadas pela substância activa. Se possível devem também ser apresentadas informações adicionais quanto ao mecanismo da toxicidade, ao perfil toxicológico e a todos os outros aspectos toxicológicos conhecidos da substância activa.

Dada a influência que as impurezas e outros constituintes podem ter no comportamento toxicológico, é essencial fornecer para cada estudo apresentado uma descrição pormenorizada (especificação) do material usado. Os ensaios devem ser realizados com o produto fitofarmacêutico a autorizar.

7.1. **Toxicidade aguda**

Os estudos, dados e informações a fornecer e a avaliar devem ser suficientes para permitir a identificação dos efeitos decorrentes de uma exposição única à substância activa, e para determinar ou indicar, em particular:

— a toxicidade do produto fitofarmacêutico,

— a toxicidade do produto fitofarmacêutico relativamente à substância activa,

— a evolução e características dos efeitos, com informações pormenorizadas quanto às alterações de comportamento e eventuais alterações patológicas macroscópicas detectadas no exame *post mortem*,

— mecanismo da acção tóxica, sempre que possível

e

— risco relativo associado às diferentes vias de exposição.

Embora deva ser dada especial atenção à avaliação dos níveis de toxicidade registados, a informação obtida deve também permitir a classificação do produto fitofarmacêutico nos termos da Directiva 78/631/CEE do Conselho. As informações recolhidas durante os ensaios de toxicidade aguda têm um interesse particular para a avaliação dos riscos prováveis em caso de acidente.

7.1.1. *Oral*

Circunstâncias em que é exigido

A toxicidade aguda por via oral deve ser sempre ensaiada, excepto nos casos em que o requerente possa justificar perante a autoridade competente o recurso ao nº 2 do artigo 3º da Directiva 78/631/CEE do Conselho.

Método de ensaio

O ensaio deve ser efectuado em conformidade com o método B1 ou B1.A da Directiva 92/69/CEE.

7.1.2. *Cutânea*

Circunstâncias em que é exigido

A toxicidade aguda por via cutânea deve ser sempre ensaiada, excepto nos casos em que o requerente possa justificar perante a autoridade competente o recurso ao nº 2 do artigo 3º da Directiva 78/631/CEE do Conselho.

Método de ensaio

O ensaio deve ser efectuado em conformidade com o método B3 da Directiva 92/69/CEE.

7.1.3. *Inalação*

Objectivo do ensaio

O ensaio deve determinar a toxicidade por inalação, no rato, do produto fitofarmacêutico ou do fumo por ele produzido.

Circunstâncias em que é exigido

O ensaio deve ser efectuado nos casos em que o produto fitofarmacêutico:

— seja um gás ou um gás liquefeito,

— seja formulado como um produto gerador de fumos ou como fumigante,

— seja aplicado com um nebulizador,

— seja uma preparação aplicável por vaporização,

— seja um aerosol,

— seja um pó que contenha uma proporção significativa de partículas de diâmetro < 50 μm (> 1 % em peso),

— seja destinado a aplicações aéreas, se a exposição por inalação for pertinente,

— contenha uma substância activa com uma pressão de vapor superior a 1×10^{-2} Pa e seja destinada a ser utilizada em espaços fechados, tais como armazéns ou estufas,

— seja destinada a ser aplicada de forma a gerar uma proporção significativa de partículas ou gotículas de diâmetro inferior a 50 μm (> 1 % em peso).

Método de ensaio

O teste deve ser efectuado em conformidade com o método B2 da Directiva 92/69/CEE.

7.1.4. *Irritação cutânea*

Objectivo do ensaio

O ensaio destina-se a determinar o potencial irritante da substância activa para a pele, incluindo a reversibilidade potencial dos efeitos observados.

Circunstâncias em que é exigido

O potencial do produto fitofarmacêutico de provocar irritação cutânea deve ser sempre determinado, salvo nos casos em que, nos termos do método de ensaio, sejam previsíveis efeitos graves para a pele, ou nos casos em que possam ser excluídos quaisquer efeitos.

Método de ensaio

O ensaio deve ser efectuado em conformidade com o método B4 da Directiva 92/69/CEE.

7.1.5. *Irritação ocular*

Objectivo do ensaio

O ensaio destina-se a determinar o potencial irritante do produto fitofarmacêutico para os olhos, bem como a reversibilidade potencial dos efeitos observados.

Circunstâncias em que é exigido

Os testes de irritação ocular devem sempre ser efectuados, excepto nos casos em que, nos termos do método de ensaio, sejam de prever efeitos oculares graves.

Método de ensaio

O teste de irritação ocular deve ser efectuado em conformidade com o método B5 da Directiva 92/69/CEE.

7.1.6. *Sensibilização cutânea*

Objectivo do ensaio

O ensaio destina-se a fornecer informações suficientes para avaliar a capacidade do produto fitofarmacêutico de provocar reacções de sensibilização cutânea.

Circunstâncias em que é exigido

Os ensaios devem sempre ser efectuados, excepto nos casos em que a substância activa ou os adjuvantes possuam propriedades sensibilizadoras conhecidas.

Método de ensaio

Os ensaios devem ser efectuados em conformidade com o método B6 da Directiva 92/69/CEE.

7.1.7. *Estudos complementares para misturas de produtos fitofarmacêuticos*

Objectivo do ensaio

Nalguns casos pode ser necessário efectuar os estudos indicados nos pontos 7.1.1 a 7.1.6 com uma mistura de produtos fitofarmacêuticos que, de acordo com as indicações do rótulo, devam ser misturados com outros produtos fitofarmacêuticos e/ou com adjuvantes, aquando da preparação da calda. A necessidade de estudos complementares deve ser avaliada caso a caso, tendo em consideração os resultados dos estudos de toxicidade aguda dos produtos fitofarmacêuticos individuais, a possibilidade de exposição à combinação de produtos em questão e as informações disponíveis ou experiência prática existente no que se refere aos produtos em causa ou a produtos semelhantes.

7.2. **Dados relativos à exposição**

7.2.1. *Exposição do operador*

Os riscos que incorrem aqueles que utilizam produtos fitofarmacêuticos dependem das propriedades físicas, químicas e toxicológicas do produto fitofarmacêutico, mas também do tipo de produto (diluído ou não), e da via, grau e duração da exposição. O relatório deve incluir informações suficientes para permitir avaliar a extensão provável da exposição à(s) substância(s) activa(s) e/ou aos compostos tóxicos relevantes existentes no produto fitofarmacêutico, nas condições propostas de utilização. As informações devem também servir de base para a determinação das medidas de protecção adequadas, incluindo a escolha do equipamento de protecção pessoal a utilizar pelos operadores e a indicar no rótulo.

7.2.1.1. *Estimativa da exposição do operador*

Objectivo da estimativa

Deve ser feita uma estimativa, se possível baseada num modelo de cálculo adequado, que permita avaliar o nível de exposição provável do operador nas condições propostas de utilização.

Circunstâncias em que é exigido

Deve ser sempre feita uma estimativa da exposição do operador.

Condições da estimativa

Deve ser feita uma estimativa para cada tipo de método e de equipamento proposto para a aplicação do produto fitofarmacêutico, tendo em conta as exigências decorrentes da aplicação das disposições relativas à classificação e rotulagem constantes da Directiva 78/631/CEE para o manuseamento de produtos diluídos ou não diluídos, bem como os diversos tipos e dimensões de recipientes a utilizar, as operações de preparação da calda e de carregamento, a aplicação do produto fitofarmacêutico, as condições climáticas e as operações correntes de limpeza e manutenção do equipamento de aplicação.

A estimativa inicial deve ser feita partindo do princípio que o operador não utiliza qualquer equipamento de protecção pessoal.

Se for adequado, será feita uma segunda estimativa partindo do princípio de que o operador utiliza um equipamento de protecção eficaz, de fácil obtenção e cuja utilização seja viável. Sempre que sejam indicadas medidas de protecção no rótulo, a estimativa será feita tendo em conta essas indicações.

7.2.1.2. *Determinação da exposição do operador*

Objectivo do ensaio

O ensaio deve fornecer dados suficientes para permitir avaliar a exposição provável do operador nas condições de utilização propostas.

Circunstâncias em que é exigido

Devem ser apresentados dados relativos à exposição real, para a(s) via(s) pertinente(s), sempre que a avaliação dos riscos indicar que foi excedido um limite fixado por razões de saúde — por exemplo, caso os resultados da estimativa da exposição do operador prevista no ponto 7.2.1.1 indiquem que:

— o nível aceitável de exposição do operador (NAEO), estabelecido no âmbito da inclusão da ou das substâncias activas no anexo I

e/ou

— os valores limite para a substância activa e/ou para o(s) composto(s) de interesse toxicológico contido(s) no produto fitofarmacêutico, estabelecidos nos termos da Directiva 80/1107/CEE do Conselho e da Directiva 90/394/CEE do Conselho, de 28 de Junho de 1990, relativa à protecção dos trabalhadores contra riscos ligados à exposição a agentes cancerígenos durante o trabalho [1]

podem ser excedidos.

Os dados relativos à exposição real devem também ser fornecidos quando não estejam disponíveis os modelos de cálculo ou dados necessários para a estimativa prevista no ponto 7.2.1.1.

Caso a via cutânea seja a via de exposição mais importante, o teste de absorção cutânea ou o estudo de toxicidade cutânea subaguda podem, se não tiverem sido realizados anteriormente, constituir testes alternativos úteis para a obtenção de dados que permitam tornar mais precisa a estimativa prevista no ponto 7.2.1.1.

[1] JO nº L 196 de 26. 7. 1990, p. 1.

Condições de ensaio

O ensaio deve ser realizado em condições de exposição realistas, atendendo às condições de utilização propostas.

7.2.2. *Exposição de pessoas estranhas*

Pode acontecer que pessoas estranhas se encontrem expostas aquando da aplicação de produtos fitofarmacêuticos. Devem ser fornecidas informações suficientes para permitir a escolha de condições adequadas de utilização, incluindo a interdição de permanência de pessoas estranhas nas áreas em tratamento e a determinação de distâncias a respeitar.

Objectivo da estimativa

A estimativa destina-se a avaliar, sempre que possível através de um modelo de cálculo adequado, o nível provável de exposição das pessoas estranhas, nas condições propostas de utilização.

Circunstâncias em que é exigida

Deve ser sempre efectuada uma estimativa da exposição das pessoas estranhas.

Condições da estimativa

A estimativa da exposição das pessoas estranhas deve ser feita para cada tipo de método de aplicação. A estimativa será feita partindo do princípio de que os estranhos não utilizam qualquer equipamento de protecção pessoal.

Caso a estimativa indique existirem motivos para preocupação, pode ser exigida a determinação da exposição real das pessoas estranhas.

7.2.3. *Exposição dos trabalhadores*

Após a aplicação de produtos fitofarmacêuticos, também o pessoal que trabalha nos campos ou nas instalações tratadas, ou que manipula as plantas ou produtos vegetais tratados em cuja superfície subsistem resíduos do produto, pode estar exposto. Devem ser fornecidas informações suficientes para permitir a escolha de medidas de protecção adequadas, incluindo intervalos de espera e de reentrada.

7.2.3.1. *Estimativa da exposição dos trabalhadores*

Objectivo da estimativa

A estimativa destina-se a avaliar, sempre que possível através de um modelo de cálculo adequado, o nível provável de exposição das pessoas estranhas, nas condições propostas de utilização.

Circunstâncias em que é exigida

Deve ser sempre efectuada uma estimativa da exposição dos trabalhadores.

Condições da estimativa

Deve ser feita uma estimativa da exposição dos trabalhadores para cada cultura e para cada operação a efectuar.

A primeira estimativa será feita utilizando dados disponíveis quanto à exposição previsível, partindo do princípio que o trabalhador não utiliza qualquer equipamento de protecção pessoal.

Quando for adequado, será feita uma segunda estimativa partindo do princípio de que o trabalhador utiliza um equipamento de protecção eficaz, de fácil obtenção e cuja utilização seja viável.

Se necessário, será feita ainda uma estimativa com base nos dados obtidos, relativamente à quantidade de resíduos desalojáveis nas condições de utilização propostas.

7.2.3.2. *Determinação da exposição dos trabalhadores*

Objectivo do ensaio

O ensaio destina-se a fornecer dados suficientes para permitir uma avaliação do nível provável de exposição dos trabalhadores nas condições de utilização propostas.

Circunstâncias em que é exigido

Devem ser incluídos no relatório dados relativos à exposição real, pela(s) via(s) de exposição pertinentes, sempre que a avaliação dos riscos indicar que foi excedido um limite fixado por razões

de saúde — por exemplo, caso os resultados da estimativa da exposição dos trabalhadores prevista no ponto 7.2.3.1. indiquem que:

— o nível aceitável de exposição do operador (NAEO), estabelecido no âmbito da inclusão das substância(s) activa(s) no anexo I

e/ou

— os valores limite para a substância activa e/ou para o(s) composto(s) de interesse toxicológico contido(s) no produto fitofarmacêutico, estabelecidos nos termos das Directivas 80/1107/CEE e 90/394/CEE do Conselho

podem ser excedidos.

Os dados relativos à exposição real devem também ser fornecidos quando não estejam disponíveis os modelos de cálculo ou dados necessários para a estimativa prevista no ponto 7.2.3.1.

Caso a exposição cutânea seja a via de exposição mais importante, o teste de absorção cutânea, caso não esteja já disponível, pode constituir um teste alternativo útil para a obtenção de dados que permitam tornar mais precisa a estimativa prevista no ponto 7.2.3.1.

Condições de ensaio

O ensaio deve ser realizado em condições de exposição realistas, tendo em conta as condições de utilização propostas.

7.3. **Absorção cutânea**

Objectivo do ensaio

O ensaio destina-se a medir a absorção da substância activa e dos compostos com importância toxicológica através da pele.

Circunstâncias em que é exigido

O estudo deve ser realizado sempre que a exposição cutânea constitua uma via de exposição significativa e que a avaliação dos riscos indique que foi excedido um limite fixado por razões de saúde — por exemplo, caso os resultados da estimativa ou da determinação da exposição do operador, previstas nos pontos 7.2.1.1 e 7.2.1.2., sugiram que:

— o ou os níveis aceitáveis de exposição do operador (NAEO), estabelecido(s) no âmbito da inclusão das substância(s) activa(s) no anexo I

e/ou

— os valores limite para a substância activa e/ou para o(s) composto(s) de interesse toxicológico contido(s) no produto fitofarmacêutico, estabelecidos nos termos das Directivas 80/1107/CEE e 90/394/CEE do Conselho

podem ser excedidos.

Condições de ensaio

Em princípio, devem ser incluídos no relatório os resultados de um estudo de absorção cutânea *in vivo* em ratos. Se, após a inclusão dos resultados da estimativa com base nos dados do estudo de absorção cutânea *in vivo*, persistirem indícios de exposição excessiva, pode ser necessário realizar um estudo de absorção comparativo *in vitro*, em pele de rato e em pele humana.

Método de ensaio

Devem ser utilizados os elementos adequados da norma de ensaio 417 da OCDE. Para o delineamento destes ensaios pode ser necessário ter em consideração os resultados dos estudos de absorção cutânea efectuados com a(s) substância(s) activa(s).

7.4. **Dados toxicológicos disponíveis relativos a substâncias inertes**

Deve ser apresentada cópia da notificação e ficha de segurança apresentadas para cada adjuvante, nos termos da Directiva 67/548/CEE e da Directiva 91/155/CEE da Comissão, de 5 de Março de 1991, que define e estabelece, nos termos do artigo 10º da Directiva 88/379/CEE do Conselho, as modalidades do sistema de informação específico relativo às preparações perigosas [1]. Devem também ser apresentadas todas as outras informações disponíveis.

---

[1] JO nº L 76 de 22. 3. 1991, p. 35.»