31994L0079

SMĚRNICE KOMISE 94/79/ES
ze dne 21. prosince 1994,
kterou se mění směrnice Rady 91/414/EHS o uvádění přípravků na ochranu rostlin na trh

KOMISE EVROPSKÝCH SPOLEČENSTVÍ,

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství,

s ohledem na směrnici Rady 91/414/EHS ze dne 15. července 1991 o uvádění přípravků na ochranu rostlin na trh [1] naposledy pozměněnou směrnicí Komise 94/43/EHS [2], a zejména na čl. 18 odst. 2 uvedené směrnice,

vzhledem k tomu, že v přílohách II a III směrnice 91/414/EHS jsou stanoveny požadavky na dokumentace, které se předkládají pro účely zařazení účinné látky do přílohy I a pro účely povolení přípravku na ochranu rostlin;

vzhledem k tomu, že je nezbytné v přílohách II a III uvést pro žadatele co nejpřesněji všechny podrobnosti o požadovaných informacích, jako jsou okolnosti, podmínky a technické normy, za jakých musí být určité údaje získány; že by tato ustanovení měla být zavedena, jakmile budou k dispozici, aby je mohli žadatelé použít při přípravě svých dokumentací;

vzhledem k tomu, že v současné době lze provést upřesnění, pokud jde o požadavky na údaje týkající se toxikologických a metabolických studií účinné látky podle přílohy II části A oddílu 5;

vzhledem k tomu, že v současné době lze rovněž provést upřesnění, pokud jde o požadavky na údaje týkající toxikologických studií přípravku na ochranu rostlin podle přílohy III části A oddílu 7;

vzhledem k tomu, že opatření této směrnice jsou v souladu se stanoviskem Stálého rostlinolékařského výboru,

PŘIJALA TUTO SMĚRNICI:

Článek 1

Směrnice 91/414/EHS se mění takto:

1. V příloze II části A se oddíl nadepsaný „5. Toxikologické a metabolické studie účinné látky“ nahrazuje přílohou I této směrnice.

2. V příloze III části A se oddíl nadepsaný „7. Toxikologické studie“ nahrazuje přílohou II této směrnice.

3. Bod 1.2 úvodu k přílohám II a III se nahrazuje tímto: „1.2 musí být případně získány podle poslední přijaté verze obecných zásad zkoušek uvedených nebo popsaných v této příloze; v případě studií zahájených před nabytím účinnosti změny této přílohy musí být informace získány pomocí vhodných mezinárodně nebo vnitrostátně uznaných obecných zásad zkoušek nebo, není-li takových, pomocí obecných zásad přijatých příslušným orgánem;“.

4. V bodu 1.3 úvodu k přílohám II a III se na konec připojí následují slova: „zejména pokud je v této příloze uveden odkaz na metodu EHS, která je přejatou metodou vyvinutou mezinárodní organizací (např. OECD), mohou členské státy připustit to, aby požadované informace byly získány podle poslední verze výše uvedené metody, pokud při zahájení studií nebyla metoda EHS ještě aktualizována;“.

Článek 2

Členské státy uvedou v účinnost právní a správní předpisy nezbytné pro dosažení souladu s touto směrnicí nejpozději do 31. ledna 1996. Neprodleně o nich uvědomí Komisi.

Tato opatření přijatá členskými státy musí obsahovat odkaz na tuto směrnici nebo musí být takový odkaz učiněn při jejich úředním vyhlášení. Způsob odkazu si stanoví členské státy.

Článek 3

Tato směrnice vstupuje v platnost 1. února 1995.

Článek 4

Tato směrnice je určena členským státům.

V Bruselu dne 21. prosince 1994.

Za Komisi

René STEICHEN

člen Komise

---

[1] Úř. věst. L 230, 19.8.1991, s. 1.
[2] Úř. věst. L 227, 1.9.1994, s. 31.

PŘÍLOHA I

„5. *TOXIKOLOGICKÉ A METABOLICKÉ STUDIE*

Úvod

i) Poskytnuté informace společně s informacemi poskytnutými pro jeden nebo více přípravků obsahujících účinnou látku musí být dostatečné k tomu, aby umožnily provést vyhodnocení, pokud jde o rizika pro člověka, která souvisejí s manipulací a používáním přípravků na ochranu rostlin obsahujících účinnou látku a pokud jde o riziko pro člověka vyplývající ze stopového množství reziduí zůstávajících v potravinách a vodě. Poskytnuté informace musí být kromě toho dostatečné

— k tomu, aby umožnily učinit rozhodnutí, zda účinnou látku lze či nelze zařadit do přílohy I,

— pro specifikaci vhodných podmínek nebo omezení, které mají být spojeny se zařazením do přílohy I,

— pro klasifikaci účinné látky podle nebezpečí,

— pro stanovení odpovídající úrovně přijatelného denního příjmu (ADI) pro člověka,

— pro stanovení přijatelné úrovně expozice obsluhy (AOEL),

— pro specifikaci symbolů nebezpečnosti, indikace nebezpečí a formulaci příslušných vět označujících specifickou rizikovost a pokynů pro bezpečné nakládání, pokud jde o ochranu lidí, zvířat a životního prostředí, které mají být uvedeny na obalu (nádobách),

— pro identifikaci vhodných opatření pro první pomoc a rovněž vhodná diagnostická a terapeutická opatření, která mají být dodržena v případě otravy osob, a

— k tomu, aby umožnily provést hodnocení povahy a rozsahu rizik pro člověka, zvířata (druhy obvykle krmené a chované nebo konzumované člověkem) a rizik pro jiné necílové druhy obratlovců.

ii) Je třeba zkoumat a uvést všechny potenciálně nepříznivé účinky zjištěné při rutinních toxikologických zkoumáních (včetně účinků na orgány a speciální systémy, jako jsou imunotoxicita a neurotoxicita) a provést a popsat takové dodatečné studie, které mohou být nezbytné pro zkoumání možných mechanismů, stanovit hodnoty NOAEL (nepozorovatelných úrovní nepříznivých účinků) a posoudit významnost těchto účinků. Musí být uvedeny všechny dostupné údaje a informace týkající se biologie, které jsou významné pro posouzení toxikologického profilu zkoušené látky.

iii) V souvislosti s vlivem, který mohou mít nečistoty na toxikologické chování, je podstatné, aby byl v každé předložené studii uveden podrobný popis (specifikace) použitého materiálu, jak je uvedeno v oddíle 1 bodu 11. Zkoušky by měly být provedeny za použití účinné látky takové specifikace, jaká bude použita při výrobě přípravků, jež mají být povoleny, s výjimkou případů, kdy je požadován nebo povolen materiál značený radioizotopy.

iv) Jestliže jsou studie prováděny za použití laboratorně nebo poloprovozně vyrobené účinné látky, musí být studie opakovány za použití technické účinné látky, pokud nelze prokázat, že je použitý zkušební materiál pro účely toxikologického zkoušení a posouzení v podstatě stejný. V případě nejistoty musí být předloženy další doplňovací studie sloužící jako základ pro rozhodnutí o možné potřebě opakování studií.

v) V případě studií, u nichž je dávkování rozloženo v určitém období, by měla být k podávání použita nejlépe jedna jediná šarže účinné látky, pokud to dovoluje stabilita.

vi) U všech studií musí být uvedena skutečná dosažená dávka v mg/kg tělesné hmotnosti a rovněž v jiných vhodných jednotkách. Jestliže je dávkování realizováno prostřednictvím stravy, musí být zkoušená sloučenina rovnoměrně rozptýlena v potravě.

vii) Jestliže konečná rezidua (jimž budou vystaveni spotřebitelé nebo pracovníci, jak jsou definováni v příloze III bodu 7.2.3) jako důsledek metabolismu nebo jiných procesů v ošetřených rostlinách nebo na nich nebo v důsledku zpracování ošetřených produktů obsahují látku, která sama není účinnou látkou a není identifikována jako metabolit v savcích, bude nezbytné provést studie toxicity těchto složek z konečných reziduí, pokud nelze prokázat, že expozice spotřebitelů nebo pracovníků těmto látkám nepředstavuje významné zdravotní riziko. Toxikokinetické studie a studie metabolismu týkající se metabolitů a produktů odbourávání by měly být provedeny pouze tehdy, jestliže zjištění o toxicitě metabolitů nelze zhodnotit pomocí dostupných výsledků týkajících se účinné látky.

viii) Způsob podávání zkoušené látky závisí na hlavních expozičních vstupech. V případech, kdy jde převážně o expozici plynné fázi, může být vhodnější provést namísto studií orálního příjmu studie inhalace.

5.1 **Studie absorpce, distribuce, vylučování a metabolismu u savců**

V této oblasti mohou být požadovány zcela omezené údaje, jak je uvedeno níže, týkající se jen jednoho testovacího druhu (obvykle potkan). Tyto údaje mohou poskytnout užitečné informace při navrhování a interpretaci následných zkoušek toxicity. Musí být však připomenuto, že informace o mezidruhových rozdílech mohou být rozhodující při extrapolaci údajů získaných u zvířat pro člověka a informace o pronikání kůží, absorpci, distribuci, vylučování a metabolismu mohou být užitečné při posuzování rizika pro obsluhu. Není možné specifikovat podrobné požadavky na údaje pro všechny oblasti, neboť exaktní požadavky budou záviset na výsledcích získaných pro každou jednotlivou zkoušenou látku.

Účel zkoušky

Zkoušky by měly poskytnout dostatečné údaje, které umožní:

— vyhodnocení rychlosti a míry absorpce,

— stanovení distribuce v tkáních a rychlosti a míry vylučování zkoušené látky a relevantních metabolitů,

— identifikaci metabolitů a metabolických cest.

Měl by být také zkoumán vliv úrovně dávky na tyto parametry a skutečnost, zda se liší výsledky po jedné jediné dávce oproti výsledkům po opakovaných dávkách.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Musí být provedena a popsána toxikokinetická studie na potkanech s jednorázovou dávkou (orální podání) alespoň při dvou úrovních dávky a rovněž toxikokinetická studie na potkanech s opakovanou dávkou (orální podání) při jedné úrovni dávky. V určitých případech může být nezbytné provést dodatečné studie na dalším druhu (např. na kozách nebo slepicích).

Obecné zásady zkoušky

Směrnice Komise 87/302/EHS ze dne 18. listopadu 1987, kterou se po deváté přizpůsobuje technickému pokroku směrnice Rady 67/548/EHS o sbližování právních a správních předpisů týkajících se klasifikace, balení a označování nebezpečných látek ([1]), část B, Toxikokinetika.

5.2 **Akutní toxicita**

Studie, údaje a informace, které mají být poskytnuty a vyhodnoceny, musí být dostatečné k tomu, aby umožnily identifikaci účinků po jednorázové expozici účinné látce, a zejména aby umožnily stanovit:

— toxicitu účinné látky,

— časový průběh a charakteristiky účinků s vyčerpávajícími podrobnostmi o změnách v chování a možné viditelné postmortální patologické nálezy,

— pokud možno způsob toxického působení a

— relativní nebezpečí spojené s různými vstupy expozice.

Ačkoliv musí být kladen důraz na odhad stupňů toxicity, získané informace musí rovněž umožnit klasifikaci účinné látky podle směrnice Rady 67/548/EHS. Informace získané při zkoušení akutní toxicity jsou cenné zejména při posuzování pravděpodobného nebezpečí při nehodách.

5.2.1 *Orální*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Akutní orální toxicita účinné látky musí být uvedena vždy.

Obecné zásady zkoušky

Zkouška musí být provedena podle přílohy směrnice Komise 92/69/EHS ze dne 31. července 1992, kterou se posedmnácté přizpůsobuje technickému pokroku směrnice Rady 67/548/EHS o sbližování právních a správních předpisů týkajících se klasifikace, balení a označování nebezpečných látek ([2]), metodami B1 nebo B1 bis.

5.2.2 *Perkutánní*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Akutní perkutánní toxicita účinné látky musí být uvedena vždy.

Obecné zásady zkoušky

Musí být zkoumány lokální i systémové účinky. Zkouška musí být provedena podle směrnice 92/69/EHS, metodou B3.

5.2.3 *Inhalační*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Inhalační toxicita účinné látky musí být uvedena, jestliže účinná látka:

— je plyn nebo zkapalněný plyn,

— má být použita jako fumigant,

— má být obsažena v přípravku vyvíjejícím dým nebo aerosol nebo v přípravku uvolňujícím páry,

— má být používaná pomocí zařízení ke zmlžování,

— má tlak par > 1×10^{-2} Pa a má být obsažena v přípravcích, které mají být použity v uzavřených prostorách, jako jsou sklady nebo skleníky,

— má být obsažena v práškových přípravcích obsahujících významný podíl částic o průměru < 50 μm (>; 1 % hmot.), nebo

— má být obsažena v přípravcích, které se aplikují způsobem, při němž se vytváří významný podíl částic nebo kapének o průměru < 50 μm (>; 1 % hmot.).

Obecné zásady zkoušky

Zkouška musí být provedena podle směrnice 92/69/EHS, metodou B2.

5.2.4 *Kožní dráždivost*

Účel zkoušky

Zkouška umožní zjistit potenciál účinné látky dráždit kůži, včetně potenciální vratnosti pozorovaných účinků.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Dráždění kůže účinnou látkou musí být stanoveno vždy kromě případů, kdy je podle obecných zásad zkoušky pravděpodobné, že může dojít k vážným účinkům na kůži, nebo v případě, že tyto účinky lze vyloučit.

Obecné zásady zkoušky

Zkouška akutního kožního dráždění musí být provedena podle směrnice 92/69/EHS, metodou B4.

5.2.5 *Oční dráždivost*

Účel zkoušky

Zkouška umožní zjistit potenciál účinné látky dráždit oči, včetně potenciální vratnosti pozorovaných účinků.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkoušky dráždění očí účinnou látkou musí být provedeny vždy kromě případů, kdy je podle obecných zásad zkoušky pravděpodobné, že může dojít k vážným účinkům na oči.

Obecné zásady zkoušky

Akutní oční dráždivost musí být stanovena podle směrnice 92/69/EHS, metodou B5.

5.2.6 *Senzibilizace kůže*

Účel zkoušky

Zkouška poskytne dostatečné informace pro posouzení potenciálu účinné látky vyvolat reakce senzibilizace kůže.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkouška musí být provedena vždy kromě případů, kdy je látka známa jako senzibilátor.

Obecné zásady zkoušky

Zkouška musí být provedena podle směrnice 92/69/EHS, metodou B6.

5.3 **Krátkodobá toxicita**

Studie krátkodobé toxicity musí být navrženy tak, aby poskytovaly informace o množství účinné látky, které lze tolerovat bez toxických účinků za podmínek studie. Tyto studie poskytují užitečné údaje o nebezpečí pro osoby, které zacházejí s přípravky na ochranu rostlin obsahujícími danou účinnou látku a tyto přípravky používají. Zejména krátkodobé studie poskytují základní pohled na možné kumulativní účinky účinné látky a na rizika pro pracovníky, kteří jim mohou být intenzivně vystaveni. Kromě toho krátkodobé studie poskytují užitečné informace pro navrhování studií chronické toxicity.

Studie, údaje a informace, které mají být poskytnuty a vyhodnoceny musí být dostatečné k tomu, aby umožnily identifikaci účinků po opakované expozici účinné látce, a zejména aby dále umožnily stanovit:

— vztah mezi dávkou a nepříznivými účinky,

— toxicitu účinné látky včetně NOAEL, je-li to možné,

— popřípadě cílové orgány,

— časový průběh a charakteristiky otrav s vyčerpávajícími podrobnostmi o změnách v chování a možných postmortálních patologických nálezech,

— specifické toxické účinky a vyvolané patologické změny,

— popřípadě přetrvávání a vratnost určitých pozorovaných toxických účinků po přerušení podávání dávek,

— pokud možno způsob toxického působení,

— relativní nebezpečí spojené s různými expozičními vstupy.

5.3.1 *Studie orální toxicity – 28denní*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Ačkoliv není provedení 28denních krátkodobých studií povinné, tyto studie mohou být užitečné jako orientační zkoušky. Jestliže jsou provedeny, musí být popsány, protože by výsledky mohly být zvláště cenné při identifikaci adaptačních odpovědí, které mohou být ve studiích chronické toxicity maskovány.

Obecné zásady zkoušky

Zkouška musí být provedena podle směrnice 2/69/EHS, metodou B7.

5.3.2 *Studie orální toxicity – 90denní*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Vždy musí být uvedena krátkodobá (90denní) studie orální toxicity účinné látky jak pro potkany, tak i pro psy. Jestliže existují důkazy, že pes je významně citlivější, a jestliže je pravděpodobné, že tyto údaje budou významné při extrapolaci získaných výsledků pro člověka, musí být provedena a uvedena 12měsíční studie toxicity na psech.

Obecné zásady zkoušky

Směrnice 87/302/EHS, část B, zkouška subchronické orální toxicity.

5.3.3 *Další způsoby příjmu*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Pro posouzení expozice obsluhy mohou být užitečné další studie perkutánní toxicity.

U těkavých látek (tlak par >; 10^{-2} Pa) se vyžaduje odborný posudek, aby bylo možné rozhodnout, zda musí být provedeny krátkodobé studie orální nebo inhalační expozice.

Obecné zásady zkoušek

— 28denní studie dermální toxicity: směrnice 92/69/EHS, metoda B 9,

— 90denní studie dermální toxicity: směrnice 87/302/EHS, část B, studie subchronické dermální toxicity,

— 28denní studie inhalační toxicity: směrnice 92/69/EHS, metoda B8,

— 90denní studie inhalační toxicity: směrnice 87/302/EHS, část B, studie subchronické inhalační toxicity.

5.4 **Zkoušky genotoxicity**

Účel zkoušky

Tyto studie jsou cenné pro:

— předpověď potenciálu genotoxicity,

— včasnou identifikaci genotoxických karcinogenů,

— objasnění mechanismu účinku určitých karcinogenů.

Aby nedošlo k odpovědím, které jsou artefakty zkušebního systému, nesmí být ve zkouškách mutagenity *in vitro* nebo *in vivo* použity nadměrně toxické dávky. Tento přístup by měl být považován za hlavní vodítko. Je důležité, aby byl přijat flexibilní přístup s výběrem dalších zkoušek závislým na interpretaci výsledků v jednotlivých etapách.

5.4.1 *Studie in vitro*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkoušky mutagenity *in vitro* (zkouška genových mutací na bakteriích, zkouška klastogenicity na buňkách savců a zkouška genových mutací na buňkách savců) musí být provedeny vždy.

Obecné zásady zkoušek

Přijatelnými obecnými zásadami zkoušek jsou:

Směrnice 92/69/EHS, Metoda B14 – zkouška reverzních mutací na druhu *Salmonella typhimurinum*

Směrnice 92/69/EHS, Metoda B10 – cytogenetická zkouška *in vitro* na buňkách savců

Směrnice 87/302/EHS, Část B – zkouška genových mutací *in vitro* na buňkách savců

5.4.2 *Studie in vivo na somatických buňkách*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Jsou-li všechny výsledky studií *in vitro* negativní, musí být provedeno další zkoušení s uvážením všech dalších dostupných důležitých informací (včetně údajů týkajících se toxikokinetiky, toxikodynamiky a fyzikální chemie a údajů o analogických látkách). Studiemi mohou být *in vivo* studie nebo *in vitro* studie za použití metabolického systému odlišného od dříve použitého metabolického systému (metabolických systémů).

Jestliže je cytogenetická zkouška *in vitro* pozitivní, musí být provedena zkouška *in vivo* na somatických buňkách (analýza metafáze kostní dřeně hlodavců nebo mikronukleus test na hlodavcích).

Jestliže jsou obě zkoušky genové mutace *in vitro* pozitivní, musí být provedena zkouška *in vivo* pro zjištění neplánované syntézy DNA nebo spottest na myších.

Obecné zásady zkoušek

Přijatelnými obecnými zásadami zkoušek jsou:

Směrnice 92/69/EHS, Metoda B12 – Mikronukleus test

Směrnice 87/302/EHS, Část B – Spot test na myších

Směrnice 92/69/EHS, Metoda B11 – Cytogenetická zkouška *in vivo* na buňkách kostní dřeně u savců, analýza chromozomů.

5.4.3 *Studie in vivo na zárodečných buňkách*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Jestliže je některý z výsledků studie na somatických buňkách *in vivo* pozitivní, může být odůvodněná zkouška účinků na zárodečných buňkách *in vivo*. Nezbytnost provést tyto zkoušky bude muset být zvážena pro každý jednotlivý případ na základě informací týkajících se toxikokinetiky, použití a předpokládané expozice. Vhodné zkoušky by vyžadovaly zkoumat interakci s DNA (jako je zkouška dominantní letality), potenciál dědičných vlivů a podle možnosti provést kvantitativní posouzení dědičných vlivů. Uznává se, že s ohledem na jejich složitost by použití kvantitativních studií vyžadovalo pádné odůvodnění.

5.5 **Dlouhodobá toxicita a karcinogenita**

Účel zkoušky

Provedené a uvedené dlouhodobé studie společně s dalšími důležitými údaji a informacemi o účinné látce musí být dostatečné k tomu, aby umožnily identifikaci účinků, k nimž dochází po opakované expozici účinné látce, a zejména musí být dostatečné pro:

— identifikaci nepříznivých účinků vyplývajících z expozice účinné látce,

— identifikaci případných cílových orgánů,

— stanovení vztahu mezi dávkou a odpovědí,

— identifikaci pozorovaných změn příznaků toxicity a jejich projevů a

— stanovení NOAEL.

Obdobně musí být studie karcinogenity společně s dalšími důležitými údaji a informacemi o účinné látce dostatečné k tomu, aby umožnily posoudit nebezpečí pro člověka po opakované expozici účinné látce, a zejména musí být dostatečné pro:

— identifikaci karcinogenních účinků vyplývajících z expozice účinné látce,

— stanovení druhové a orgánové specifičnosti vyvolaných novotvarů,

— stanovení vztahu mezi dávkou a odpovědí a

— identifikaci maximální dávky negenotoxických karcinogenů nevyvolávající nepříznivý účinek (prahová dávka).

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Dlouhodobá studie toxicity a karcinogenity musí být provedena u všech účinných látek. Jestliže je za výjimečných okolností konstatováno, že toto zkoušení není nezbytné, musí být toto konstatování plně odůvodněno, např. tím, že údaje týkající se toxikokinetiky ukazují, že nedochází k absorpci účinné látky ze střeva, kůží nebo dýchacím systémem.

Podmínky zkoušky

Studie dlouhodobé orální toxicity a studie karcinogenity (dvouleté) účinné látky musí být provedeny na potkanech jako testovacím druhu; tyto studie lze kombinovat.

Studie karcinogenity účinné látky musí být provedena také na myších jako testovacím druhu.

Jestliže se předpokládá negenotoxický mechanismus karcinogenity, musí být uveden dobře prokázaný případ podložený relevantními experimentálními údaji včetně údajů nezbytných pro objasnění možného mechanismu.

Zatímco standardní referenční údaje o odpovědích na ošetření jsou současnými kontrolními údaji, mohou být historické kontrolní údaje užitečné při interpretaci jednotlivých studií karcinogenity. Jestliže jsou předloženy historické kontrolní údaje, měly by být získány na stejném druhu a kmeni udržovaném za obdobných podmínek a měly by pocházet ze soudobých studií. Uvedené informace o historických kontrolních údajích musí obsahovat:

— identifikaci druhu a kmene, jméno dodavatele a identifikaci specifické lokality, má-li dodavatel více než jedno sídlo,

— název laboratoře a data, kdy byla studie prováděna,

— popis všeobecných podmínek, za nichž byla zvířata chována, včetně typu nebo obchodní značky krmiva a, je-li to možné, spotřeby krmiva,

— přibližné stáří kontrolních zvířat ve dnech na počátku studie a v den jejich usmrcení nebo uhynutí,

— popis charakteru mortality kontrolní skupiny pozorované v průběhu nebo na konci studie a dalších souvisejících pozorování (např. nemocí, infekcí),

— název laboratoře a jména hodnotících vědců odpovědných za soustřeďování a interpretaci patologických dat ze studie a

— specifikaci charakteru nádorů, které mohly být kombinovány, aby se získaly všechny údaje o výskytu.

Zkoušené dávky včetně nejvyšší zkoušené dávky musí být zvoleny na základě výsledků krátkodobých zkoušek a na základě dat metabolismu a toxikokinetiky, pokud jsou při plánování dotyčných studií k dispozici. Nejvyšší úroveň dávky ve studii karcinogenity by měla vyvolat příznaky minimální toxicity, jako je mírné snížení přírůstku tělesné hmotnosti (menší než 10 %), bez způsobení nekrózy tkáně nebo metabolické saturace a bez podstatného ovlivnění obvyklé délkyživota jinými účinky, než jsou nádory. Jestliže se provádí dlouhodobá

studie toxicity odděleně, měla by nejvyšší úroveň dávky vyvolat určité výrazné příznaky toxicity, aniž by způsobila nadměrný úhyn. Pro hodnocení se vyšší dávky způsobující nadměrnou toxicitu nepovažují za relevantní.

Při shromažďování údajů a sestavování zpráv se nesmí spojovat výskyt nezhoubných a zhoubných nádorů, pokud se jasně neprokáže, že se časem z nezhoubných nádorů vyvíjejí zhoubné nádory. Obdobně nesmějí být pro účely zprávy spojovány rozdílné neasociované nádory, zhoubné či nezhoubné, vyskytující se na tomtéž orgánu. Aby nedošlo k záměně, měla by být při pojmenování a popisování nádorů používána terminologie vypracovaná Americkou společností toxikologických patologů ([3]) nebo terminologie uvedená v Hannoverském registru nádorů (RENI). Musí být uveden použitý systém.

Podstatné je, aby zvolený biologický materiál pro histopatologické zkoumání zahrnoval materiál zvolený pro poskytnutí dalších informací o poškozeních identifikovaných při makropatologickém hodnocení. Pokud je to důležité pro objasnění mechanismu působení a dostupné, musí být provedeny a uvedeny speciální histologické (barvicí) techniky, histochemické techniky a zkoumání elektronovým mikroskopem.

Obecné zásady zkoušky

Studie musí být provedeny podle směrnice 87/302/EHS, část B – Zkouška chronické toxicity, zkouška karcinogenity nebo kombinovaná zkouška chronické toxicity/karcinogenity.

5.6 **Reprodukční toxicita**

Nepříznivé účinky na reprodukci jsou dvojího typu:

— poškození samčí nebo samičí fertility a

— účinky na normální vývoj potomstva (vývojová toxicita).

Musí být prozkoumány a uvedeny možné účinky na všechny aspekty fyziologie reprodukce samců i samic, stejně jako možné účinky na prenatální a postnatální vývoj. Jestliže je za výjimečných okolností konstatováno, že takovéto zkoušení není nezbytné, musí být toto konstatování plně odůvodněno.

Zatímco standardní referenční údaje o odpovědích na ošetření jsou současnými kontrolními údaji, mohou být historické kontrolní údaje užitečné při interpretaci jednotlivých studií reprodukce. Jestliže jsou předloženy historické kontrolní údaje, měly by být získány na stejném druhu a kmeni udržovaném za obdobných podmínek a měly by pocházet ze soudobých studií. Uvedené informace o historických kontrolních údajích musí obsahovat:

— identifikaci druhu a kmene, jméno dodavatele a identifikaci specifické lokality, má-li dodavatel více než jedno sídlo,

— název laboratoře a data, kdy byla studie prováděna,

— popis všeobecných podmínek, za nichž byla zvířata chována, včetně typu nebo obchodní značky krmiva a, je-li to možné, spotřeby krmiva,

— přibližné stáří kontrolních zvířat ve dnech na počátku studie a v den jejich usmrcení nebo uhynutí,

— popis charakteru mortality kontrolní skupiny pozorované v průběhu a na konci studie a dalších souvisejících pozorování (např. nemoci, infekce) a

— název laboratoře a jména hodnotících vědců odpovědných za soustřeďování a interpretaci toxikologických dat ze studie.

5.6.1 *Vícegenerační studie*

Účel zkoušky

Uvedené studie společně s dalšími důležitými údaji a informacemi o účinné látce musí být dostatečné k tomu, aby umožnily identifikaci účinků na reprodukci, k nimž dochází po opakované expozici účinné látce, a zejména musí být dostatečné pro:

— identifikaci přímých a nepřímých účinků na rozmnožování vyplývajících z expozice účinné látce,

— identifikaci jakéhokoliv zvýšení obecných toxických účinků (zaznamenaných při zkoušení krátkodobé a chronické toxicity),

— stanovení vztahu mezi dávkou a odpovědí, identifikaci pozorovaných změn příznaků toxicity a pozorovaných projevů,

— stanovení NOAEL.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Studie reprodukční toxicity na potkanech po dobu nejméně dvou generací musí být uvedena vždy.

Obecné zásady zkoušky

Zkoušky musí být provedeny podle směrnice 87/302/EHS, část B, dvougenerační zkouška reprodukční toxicity. Rovněž musí být uvedena hmotnost reprodukčních orgánů.

Doplňkové studie

Jestliže to je nezbytné pro lepší interpretaci účinků na reprodukci a pokud nejsou tyto informace dosud k dispozici, může být nezbytné provést doplňkové studie s cílem poskytnout následující informace:

— oddělené studie na samcích a samicích,

— studie ve třech etapách (segmentech),

— zkouška dominantní letality samčí fertility,

— křížení ošetřených samců s neošetřenými samicemi a naopak,

— účinky na spermatogenezi,

— účinky na ovogenezi,

— účinky na motilitu, mobilitu a morfologii spermií a

— zkoumání hormonální aktivity.

5.6.2 *Studie vývojové toxicity*

Účel zkoušky

Uvedené studie společně s dalšími důležitými údaji a informacemi o účinné látce musí být dostatečné k tomu, aby umožnily posoudit účinky na vývoj embrya a plodu, k nimž dochází po opakované expozici účinné látce, a zejména musí být dostatečné pro:

— identifikaci přímých a nepřímých účinků na vývoj embrya a plodu vyplývajících z expozice účinné látce,

— identifikaci jakékoliv toxicity pro matku,

— stanovení vztahu mezi pozorovanými odpověďmi a dávkou jak u matky, tak u potomstva,

— identifikaci pozorovaných změn příznaků toxicity a pozorovaných projevů a

— stanovení NOAEL.

Dále musí zkoušky poskytnout dodatečné informace o jakémkoliv zvýšení obecných toxických účinků na březí zvířata.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Tyto zkoušky musí být provedeny vždy.

Podmínky zkoušky

Vývojová toxicita musí být stanovena na potkanech i na králících po orálním expozičním vstupu. Malformace a variace by měly být uvedeny odděleně. Ve zprávě musí být uveden terminologický slovník a diagnostické zásady pro malformace a variace.

Obecné zásady zkoušky

Zkoušky musí být provedeny podle směrnice 87/302/EHS, část B, Zkouška teratogenity – hlodavci a nehlodavci.

5.7 **Studie opožděné neurotoxicity**

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout dostatečné údaje pro vyhodnocení, zda po akutní expozici může účinná látka vyvolat opožděnou neurotoxicitu.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Těmto studiím musí být podrobeny látky, které mají podobnou nebo příbuznou strukturu jako látky, které jsou schopny vyvolat opožděnou neurotoxicitu, např. organofosfáty.

Obecné zásady zkoušky

Zkouška musí být provedena podle Pokynů 418 OECD.

5.8 **Jiné toxikologické studie**

5.8.1 *Studie toxicity metabolitů podle bodu vii) v úvodu*

Doplňkové studie, které se vztahují k jiným látkám, než je účinná látka, nejsou běžně požadovány.

Rozhodnutí o potřebě provést doplňkové studie musí být provedeno jednotlivě pro každý případ.

5.8.2 *Doplňkové studie účinné látky*

V určitých případech může být nezbytné provést doplňkové studie za účelem dalšího objasnění pozorovaných účinků. Tyto studie mohou zahrnovat:

— studie absorpce, distribuce, vylučování a metabolismu,

— studie potenciálu neurotoxicity,

— studie imunotoxikologického potenciálu,

— studie jiných způsobů podání.

Rozhodnutí týkající se potřeby doplňkových studií musí být provedena pro jednotlivé případy při zvážení výsledků dostupných toxikologických studií a studií metabolismu a nejdůležitějších expozičních vstupů.

Požadované studie musí být navrženy jednotlivě ve světle specifických parametrů, které mají být zkoumány, a cílů, jichž má být dosaženo.

5.9 **Lékařské údaje**

Aniž je dotčen článek 5 směrnice Rady 80/1107/EHS ze dne 27. listopadu 1980 o ochraně pracovníků před riziky spojenými s expozicí chemickým, fyzikálním a biologickým činitelům při práci [4], musí být předloženy praktické údaje a informace důležité pro rozeznání symptomů otravy a údaje o účinnosti první pomoci a o terapeutických opatřeních, jsou-li k dispozici. Měly by být poskytnuty specifičtější odkazy na farmakologický výzkum protijedů nebo léčebných prostředků na zvířatech. Jestliže je to důležité, měla by být zkoumána a popsána účinnost potenciálních protijedů.

Údaje a informace o účincích na člověka při expozici člověka, pokud jsou dostupné a pokud mají nezbytnou kvalitu, jsou cenné zejména při potvrzení platnosti provedených extrapolací a dosažených závěrů, pokud jde o cílové orgány, vztahy mezi dávkou a odpovědí a vratnost toxických účinků. Tyto údaje lze získat při nehodách nebo při pracovní expozici.

5.9.1 *Lékařský dohled nad pracovníky výrobního závodu*

Musí být předloženy zprávy o programech dohledu nad zdravím pracovníků podložené podrobnými informacemi o návrhu programu, o expozici účinné látce a expozici dalším chemickým látkám. Tyto zprávy by měly podle možnosti obsahovat údaje týkající se mechanismu působení účinné látky. Tyto zprávy musí, pokud jsou k dispozici, zahrnovat dostupné údaje získané u osob exponovaných ve výrobních závodech nebo po aplikaci účinné látky (např. pokusech zjišťování účinnosti).

Musí být uvedeny dostupné informace o senzibilizaci včetně alergické odpovědi u pracovníků a jiných osob vystavených účinné látce. Tyto informace musí obsahovat případné podrobné údaje o jakémkoliv výskytu hypersenzibility. Poskytnuté informace by měly zahrnovat podrobné údaje o četnosti, úrovni a délce trvání expozice, o pozorovaných příznacích a další významné klinické informace.

5.9.2 *Přímá pozorování, např. klinické případy a výskyt otrav*

Musí být předloženy dostupné zprávy z literatury, které se týkají klinických případů a výskytů otrav, pokud jsou uvedeny v odborných časopisech nebo oficiálních zprávách, spolu se zprávami o všech provedených následných studiích. Tyto zprávy by měly obsahovat úplný popis povahy, úrovně a délky trvání expozice a rovněž pozorovaných klinických symptomů, poskytnuté první pomoci a provedených terapeutických opatření a provedených pozorování. Shrnutí a stručné informace nejsou dostačující.

Jestliže je tato dokumentace podložena nezbytnými podrobnostmi, může být cenná zejména při potvrzení platnosti extrapolací údajů získaných u zvířat pro člověka a při identifikaci neočekávaných nepříznivých účinků specifických pro člověka.

5.9.3 *Pozorování týkající se expozice celkové populace a případně epidemiologické studie*

Jestliže jsou epidemiologické studie k dispozici a jestliže jsou podloženy údaji o úrovních a délce trvání expozice a jsou provedeny podle uznaných standardů ([5]), jsou velmi cenné a musí být předloženy.

5.9.4 *Diagnostika otrav (stanovení účinné látky, metabolitů), specifické příznaky otrav, klinické zkoušky*

Jestliže je dostupný, musí být uveden podrobný popis klinických příznaků a symptomů otrav včetně počátečních příznaků a symptomů a veškeré podrobnosti klinických zkoušek užitečných pro diagnostické účely. Popis musí zahrnovat veškeré podrobnosti včetně časových průběhů při požití, dermální expozici nebo inhalaci různých množství účinné látky.

5.9.5 *Navržené ošetření: první pomoc, protijedy, lékařské ošetření*

Musí být uvedena opatření při první pomoci, která mají být učiněna v případě otravy (skutečné nebo při podezření) a v případě zasažení očí.

Musí být podrobně popsány terapeutické režimy pro případ otravy nebo zasažení očí včetně použití dostupných protijedů. Musí být uvedeny informace o praktických zkušenostech, pokud existují a jsou dostupné, v ostatních případech informace o teoretických poznatcích týkajících se účinnosti alternativních léčebných režimů, pokud jsou důležité. Musí být popsány kontraindikace spojené s konkrétními režimy, zejména kontraindikace týkající se ‚obecných lékařských problémů' a podmínek.

5.9.6 *Očekávané účinky otravy*

Jsou-li známy, musí být popsány očekávané účinky a délka trvání těchto účinků po otravě a musí být zahrnuty tyto aspekty:

— povaha, úroveň a délka trvání expozice nebo ingesce,

— různé časové úseky mezi expozicí nebo ingescí a zahájením ošetření.

5.10 **Shrnutí údajů o toxicitě pro savce a celkové vyhodnocení**

Musí být předložen souhrn všech údajů a informací podle bodů 5.l až 5.10 včetně podrobného a kritického posouzení těchto údajů v souvislosti s relevantními kritérii a metodami pro hodnocení a rozhodování, zejména pokud jde o nebezpečí pro člověka a zvířata, ke kterému může dojít nebo dochází, včetně rozsahu, kvality a spolehlivosti souboru údajů.

Kde je to důležité, musí být ve světle poznatků na základě analytického profilu šarží účinné látky (bod 1.11) a všech provedených doplňovacích studií (bod 5 podbod iv) diskutován význam údajů předložených pro posouzení toxikologického profilu technické účinné látky.

Na základě posouzení souboru údajů a relevantních kritérií pro rozhodování a obecných zásad musí být u každé relevantní studie předloženo odůvodnění navržených hodnot NOAEL.

Na základě těchto údajů musí být předloženy vědecky odůvodněné návrhy na stanovení hodnot ADI a AOEL pro účinnou látku.

([1]) Úř. věst. L 133, 30.5.1988, s. 1.
([2]) Úř. věst. L 383A, 29.12.1992, s. 1.
([3]) *Standardized System for Nomenclature and Diagnostic Criteria — Guides for Toxicologic Pathology*
([4]) Úř. věst. L 327, 3.12.1980, s. 8.
([5]) *Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research, developed by the Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, a. s. part of the Epidemiology Resource and Information Centre (ERIC), Pilot Project, 1991.*"

PŘÍLOHA II

„7. TOXIKOLOGICKÉ STUDIE

Pro správné hodnocení toxicity přípravků by měly být k dispozici dostatečné informace o akutní toxicitě účinné látky, o dráždivosti a senzibilizaci, kterou účinná látka způsobuje. Pokud je to možné, měly by být předloženy další informace o způsobu toxického působení, o toxikologickém profilu a o všech dalších známých toxikologických aspektech účinné látky.

V souvislosti s vlivem, který mohou mít nečistoty a jiné složky na toxikologické chování, je podstatné, aby byl v každé předložené studii uveden podrobný popis (specifikace) použitého materiálu. Zkoušky musí být provedeny za použití přípravku na ochranu rostlin, pro nějž se žádá o povolení.

7.1 **Akutní toxicita**

Studie, údaje a informace, které mají být poskytnuty a vyhodnoceny, musí být dostatečné k tomu, aby umožnily identifikaci účinků po jednorázové expozici přípravku na ochranu rostlin, který má být posouzen, a zejména aby umožnily stanovit a/nebo indikovat:

— toxicitu přípravků na ochranu rostlin,

— toxicitu přípravku na ochranu rostlin vzhledem k účinné látce,

— časový průběh a charakteristiky účinku s vyčerpávajícími podrobnostmi o změnách chování a o možných postmortálních makroskopických patologických nálezech,

— pokud možno způsob toxického působení a

— relativní nebezpečí spojené s různými expozičními vstupy.

Ačkoliv musí být kladen důraz na odhad stupňů toxicity, získané informace musí rovněž umožnit klasifikaci přípravku na ochranu rostlin podle směrnice Rady 78/631/EHS. Informace získané při zkoušení akutní toxicity jsou cenné zejména při posuzování nebezpečí, které pravděpodobně nastane při nehodách.

7.1.1 *Orální*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkouška akutní orální toxicity by měla být provedena vždy, pokud žadatel nemůže uspokojivě odůvodnit příslušnému orgánu, že lze uplatnit čl. 3 odst. 2 směrnice Rady 78/631/EHS.

Obecné zásady zkoušek

Zkouška musí být provedena podle směrnice 92/69/EHS, metodami B1 nebo B1 bis.

7.1.2 *Perkutánní*

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkouška akutní perkutánní toxicity by měla být provedena vždy, pokud žadatel nemůže uspokojivě odůvodnit příslušnému orgánu, že lze uplatnit čl. 3 odst. 2 směrnice Rady 78/631/EHS.

Obecné zásady zkoušky

Zkouška musí být provedena podle směrnice 92/69/EHS, metodou B3.

7.1.3 *Inhalační*

Účel zkoušky

Zkouška poskytne údaje o inhalační toxicitě přípravku na ochranu rostlin pro potkany nebo o inhalační toxicitě dýmu, který uvolňuje.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkouška musí být provedena, jestliže přípravek na ochranu rostlin:

— je plyn nebo zkapalněný plyn,

— je formulací vyvíjející dým nebo fumigant,

— je používán zařízením ke zmlžování,

— je přípravek uvolňující páry,

— je aerosol,

— je prášek obsahující významný podíl částic o průměru < 50 μm (> 1 % hmot.),

— má být aplikován letecky, pokud je inhalační expozice relevantní,

— obsahuje účinnou látku o tlaku par > 1×10^{-2} Pa a má být použit v uzavřených prostorách, jako jsou sklady nebo skleníky,

— má být aplikován způsobem, při kterém se vyvíjí významný podíl částic nebo kapének o průměru < 50 μm (> 1 % hmot.).

Obecné zásady zkoušky

Zkouška musí být provedena podle směrnice 92/69/EHS, metodou B2.

7.1.4 *Kožní dráždivost*

Účel zkoušky

Zkouška umožní určit potenciál přípravku na ochranu rostlin dráždit kůži, včetně potenciální vratnosti pozorovaných účinků.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Schopnost přípravku na ochranu rostlin dráždit kůži musí být určena vždy, kromě případů, kdy je podle obecných zásad zkoušky pravděpodobné, že může dojít k vážným účinkům na kůži, nebo v případě, že lze tyto účinky vyloučit.

Obecné zásady zkoušky

Zkouška musí být provedena podle směrnice 92/69/EHS, metodou B4.

7.1.5 *Oční dráždivost*

Účel zkoušky

Zkouška umožní určit potenciál přípravku na ochranu rostlin dráždit oči, včetně potenciální vratnosti pozorovaných účinků.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkoušky dráždění očí účinnou látkou musí být provedeny vždy kromě případů, kdy je podle obecných zásad zkoušky pravděpodobné, že může dojít k vážným účinkům na oči.

Obecné zásady zkoušky

Zkouška dráždění očí musí být provedena podle směrnice 92/69/EHS, metodou B5.

7.1.6 *Senzibilizace kůže*

Účel zkoušky

Zkouška poskytne dostatečné informace pro posouzení potenciálu přípravku na ochranu rostlin vyvolat reakce senzibilizace kůže.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Zkoušky musí být provedeny vždy, kromě případů, kdy je známo, že účinná látka (účinné látky) nebo formulační přísady mají schopnost senzibilizace.

Obecné zásady zkoušky

Zkoušky musí být provedeny podle směrnice 92/69/EHS, metodou B6.

7.1.7 *Doplňkové studie pro kombinace přípravků na ochranu rostlin*

Účel zkoušky

V určitých případech může být nezbytné provést studie podle bodů 7.1.1 až 7.1.6 pro kombinace přípravků na ochranu rostlin, jestliže jsou na etiketě přípravku uvedeny požadavky, aby byl přípravek na ochranu rostlin použit s jinými přípravky na ochranu rostlin a/nebo s adjuvanty jako ‚tank-mix'. Rozhodnutí týkající se potřeby doplňkových studií musí být učiněna pro jednotlivé případy s přihlédnutím k výsledkům studií akutní toxicity jednotlivých přípravků na ochranu rostlin, k možnosti expozice kombinaci dotyčných přípravků a k dostupným informacím nebo praktickým zkušenostem s dotyčnými přípravky nebo s obdobnými přípravky.

7.2 **Údaje o expozici**

7.2.1 *Expozice obsluhy*

Rizika pro osoby používající přípravky na ochranu rostlin závisejí na fyzikálních, chemických a toxikologických vlastnostech přípravku na ochranu rostlin, na typu přípravku (neředěný/ředěný) a na vstupu, stupni a délce trvání expozice. Musí být získány a uvedeny informace a údaje dostatečné k tomu, aby umožnily posoudit míru expozice účinné látce (látkám) a/nebo toxikologicky relevantním sloučeninám v přípravku na ochranu rostlin, ke které pravděpodobně dojde za navržených podmínek použití. Musí rovněž poskytnout základ pro volbu vhodných ochranných opatření včetně osobních ochranných prostředků, které má obsluha použít a které mají být specifikovány na etiketě.

7.2.1.1 *Odhad expozice obsluhy*

Účel odhadu

S použitím vhodného výpočetního modelu, pokud existuje, musí být proveden odhad, aby bylo možné zhodnotit expozici obsluhy, ke které za navržených podmínek použití pravděpodobně dojde.

Okolnosti, za kterých je odhad požadován

Odhad expozice obsluhy musí být proveden vždy.

Podmínky provedení odhadu

Odhad musí být proveden pro každý typ aplikační metody a aplikačního zařízení, které jsou navržené pro použití přípravku na ochranu rostlin, při zvážení jak požadavků vyplývajících z provedení ustanovení směrnice 78/631/EHS týkajících se klasifikace a označování, pokud jde o zacházení s neředěným nebo ředěným přípravkem, tak různých typů a velikostí nádob, které mají být použity, operací míchání a plnění, aplikace přípravku na ochranu rostlin, klimatických podmínek a čištění a běžné údržby aplikačních zařízení.

Nejprve musí být proveden odhad při předpokladu, že obsluha nepoužije žádný osobní ochranný prostředek.

Podle vhodnosti se provede druhý odhad při předpokladu, že obsluha použije účinný a snadno dosažitelný ochranný prostředek, jehož použití je pro obsluhu snadné. Jestliže jsou na etiketě uvedena ochranná opatření, budou při odhadu vzata do úvahy.

7.2.1.2 *Měření expozice obsluhy*

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout údaje dostatečné k tomu, aby umožnily vyhodnocení expozice obsluhy, ke které může dojít za navržených podmínek použití.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Údaje o skutečné expozici pro relevantní expoziční vstup (vstupy) musí být uvedeny v případě, že posouzení rizika naznačuje, že je překročena mezní hodnota ochrany zdraví. K tomu dojde například tehdy, jestliže výsledky odhadu expozice obsluhy podle bodu 7.2.1.1 naznačují, že:

— přijatelná úroveň (přijatelné úrovně) expozice obsluhy (AOEL) stanovená (stanovené) v souvislosti se zařazením účinné látky (účinných látek) do přílohy I a/nebo

— limitní hodnoty stanovené pro účinnou látku a/nebo toxikologicky relevantní sloučeninu (sloučeniny) přípravku na ochranu rostlin podle směrnice Rady 80/1107/EHS a směrnice Rady 90/394/EHS ze dne 28. června 1990 o ochraně pracovníků před nebezpečím spojeným s expozicí karcinogenům při práci [1]

mohou být překročeny.

Údaje o skutečné expozici musí být rovněž uvedeny v případě, že neexistuje žádný vhodný výpočetní model nebo nejsou k dispozici žádné vhodné údaje k provedení odhadu podle bodu 7.2.1.1.

V případech, kdy je nejdůležitějším expozičním vstupem dermální expozice, může být zkouška dermální absorpce nebo výsledky studie subakutní dermální toxicity, pokud již nejsou k dispozici, užitečnou alternativou pro získání údajů za účelem upřesnění odhadu podle bodu 7.2.1.1.

Podmínky zkoušky

Zkouška musí být provedena za reálných podmínek expozice zohledňujících navržené podmínky použití.

7.2.2 *Expozice okolních osob*

Během aplikace přípravků na ochranu rostlin mohou být exponovány okolní osoby. Musí být uvedeny dostatečné informace a údaje, aby poskytly podklad pro výběr vhodných podmínek použití, včetně vyloučení okolních osob z ošetřovaných prostor a včetně stanovení bezpečných vzdáleností.

Účel odhadu

S použitím vhodného výpočetního modelu, pokud je dostupný, musí být proveden odhad, aby bylo možné zhodnotit expozici okolních osob, ke které za navržených podmínek použití pravděpodobně dojde.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Odhad expozice okolních osob musí být proveden vždy.

Podmínky provedení odhadu

Odhad expozice okolních osob musí být proveden pro každý typ aplikační metody. Odhad musí být proveden při předpokladu, že okolní osoby nepoužívají žádný osobní ochranný prostředek.

Měření expozice okolních osob může být požadováno, jestliže jsou odhady důvodem ke znepokojení.

7.2.3 *Expozice pracovníků*

Pracovníci mohou být po aplikaci přípravků na ochranu rostlin exponováni, jestliže vstoupí na ošetřená pole nebo ošetřených prostor nebo jestliže zacházejí s ošetřenými rostlinami nebo rostlinnými produkty, na nichž zůstala rezidua. Musí být uvedeny dostatečné informace a údaje, aby poskytly podklad pro výběr vhodných ochranných opatření, včetně čekacích lhůt a lhůt před vstupem.

7.2.3.1 *Odhad expozice pracovníků*

Účel odhadu

S použitím vhodného výpočetního modelu, pokud je dostupný, musí být proveden odhad, aby bylo možné zhodnotit expozici pracovníků, ke které za navržených podmínek použití pravděpodobně dojde.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Odhad expozice pracovníků musí být proveden vždy.

Podmínky provedení odhadu

Odhad expozice pracovníků musí být proveden pro každou plodinu a pro každou práci, která má být prováděna.

Nejprve musí být odhad proveden za použití dostupných údajů o expozici, kterou lze očekávat při předpokladu, že pracovník nepoužívá žádný osobní ochranný prostředek.

V případě potřeby se provede druhý odhad při předpokladu, že pracovníci použijí účinný a snadno dosažitelný ochranný prostředek, jehož použití je pro ně snadné.

V případě potřeby se provede další odhad za použití údajů o množství reziduí, která se mohou uvolnit za navržených podmínek použití.

7.2.3.2 *Měření expozice pracovníků*

Účel zkoušky

Zkouška musí poskytnout údaje dostatečné k tomu, aby umožnily vyhodnocení expozice pracovníků, ke které za navržených podmínek použití pravděpodobně dojde.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Údaje o skutečné expozici pro relevantní expoziční vstup (vstupy) musí být uvedeny v případě, že posouzení rizika naznačuje, že je překročena mezní hodnota ochrany zdraví. K tomu dojde například tehdy, jestliže výsledky odhadu expozice pracovníků podle bodu 7.2.3.1 naznačují, že:

— úroveň (úrovně) AOEL stanovená (stanovené) v souvislosti se zařazením účinné látky (účinných látek) do přílohy I

a/nebo

— limitní hodnoty stanovené pro účinnou látku a/nebo toxikologicky relevantní sloučeninu (sloučeniny) přípravku na ochranu rostlin podle směrnic Rady 80/1107/EHS a 90/394/EHS

mohou být překročeny.

Údaje o skutečné expozici musí být rovněž uvedeny v případě, že neexistuje žádný vhodný výpočetní model nebo nejsou k dispozici žádné vhodné údaje k provedení odhadu podle bodu 7.2.3.1.

V případech, kdy je nejdůležitějším expozičním vstupem dermální expozice, může být zkouška dermální absorpce, pokud již není k dispozici, užitečnou alternativní zkouškou pro získání údajů za účelem upřesnění odhadu podle bodu 7.2.3.1.

Podmínky zkoušky

Zkouška musí být provedena za reálných podmínek expozice zohledňujících navržené podmínky použití.

7.3 **Dermální absorpce**

Účel zkoušky

Účelem zkoušky je změření absorpce účinné látky a toxikologicky významných sloučenin kůží.

Okolnosti, za kterých je zkouška požadována

Studie musí být provedena v případě, že je dermální expozice významným expozičním vstupem, a v případě, že posouzení nebezpečí ukazuje, že je překročena mezní hodnota ochrany zdraví. K tomu dojde například tehdy, jestliže výsledky odhadu nebo měření expozice obsluhy podle bodů 7.2.1.1 nebo 7.2.1.2. naznačují, že:

— úroveň (úrovně) AOEL stanovená (stanovené) v souvislosti se zařazením účinné látky (účinných látek) do přílohy I

a/nebo

— limitní hodnoty stanovené pro účinnou látku a/nebo toxikologicky relevantní sloučeninu (sloučeniny) přípravku na ochranu rostlin podle směrnic Rady 80/1107/EHS a 90/394/EHS mohou být překročeny.

Podmínky pro zkoušku

V zásadě musí být uvedeny údaje ze studie dermální absorpce *in vivo* na potkanech. Jestliže po zahrnutí výsledků odhadu provedeného za použití těchto údajů o dermální absorpci *in vivo* do posouzení rizika existují náznaky nadměrné expozice, může být nezbytné provést porovnávací studii dermální absorpce *in vivo* na potkanech a na lidské kůži.

Podmínky zkoušky

Použijí se příslušné části Pokynů 417 OECD. Pro navržení studie může být nezbytné vzít v úvahu výsledky studií dermální absorpce účinné látky (účinných látek).

7.4 **Dostupné toxikologické údaje týkající se látek, které nejsou účinnými látkami**

Jestliže jsou k dispozici, musí být pro každou formulační přísadu předloženy kopie notifikace a bezpečnostní list podle směrnice 67/548/EHS a směrnice Komise 91/155/EHS ze dne 5. března 1991, kterou se k provedení článku 10 směrnice 88/379/EHS vymezují a stanoví podrobnosti o systému specifických informací pro nebezpečné přípravky ([2]). Měly by být předloženy všechny jiné dostupné informace.

([1]) Úř. věst. L 196, 26.7.1990, s. 1.
([2]) Úř. věst. L 76, 22.3.1991, s. 35.“