31994L0079

KOMISIJAS DIREKTĪVA 94/79/EK
(1994. gada 21. decembris),
kas groza Direktīvu 91/414/EEK par augu aizsardzības līdzekļu laišanu tirgū

EIROPAS KOPIENU KOMISIJA,

ņemot vērā Eiropas Kopienas dibināšanas līgumu,

ņemot vērā Padomes 1991. gada 15. jūlija Direktīvu 91/414/EEK par augu aizsardzības līdzekļu laišanu tirgū [1], kurā jaunākie grozījumi izdarīti ar Direktīvu 94/43/EK [2], un jo īpaši tās 18. panta 2. punktu,

tā kā Direktīvas 91/414/EEK II un III pielikums nosaka prasības attiecībā uz dosjē, kas pieteikuma iesniedzējiem jāiesniedz, lai iekļautu aktīvo vielu I pielikumā un saņemtu augu aizsardzības līdzekļa licenci;

tā kā pieteikuma iesniedzējiem ir nepieciešams norādīt pēc iespējas precīzākas detaļas par pieprasīto informāciju; II un III pielikumā, piemēram, par apstākļiem, nosacījumiem un tehniskajiem protokoliem, kuros ir atrodami noteikti dati, un tā kā šie noteikumi ir jāievieš pēc iespējas ātrāk, lai pieteikuma iesniedzēji tos varētu izmantot savu dokumentu sagatavošanā;

tā kā šobrīd var labāk precizēt prasības attiecībā uz II pielikuma A daļas 5. iedaļā paredzētajiem datiem par aktīvās vielas toksikoloģiskajiem un metabolisma pētījumiem;

tā kā šobrīd var labāk precizēt arī prasības attiecībā uz II pielikuma A daļas 7. iedaļā paredzētajiem datiem par augu aizsardzības līdzekļa toksikoloģiskajiem pētījumiem;

tā kā šajā direktīvā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar Pastāvīgās augu veselības komitejas atzinumu,

IR PIEŅĒMUSI ŠO DIREKTĪVU.

1. pants

Direktīvā 91/414/EEK izdara šādus grozījumus.

1. II pielikuma A daļā iedaļu ar nosaukumu "5. Toksikoloģiskie un metabolisma pētījumi attiecībā uz aktīvo vielu" aizstāj ar šīs direktīvas I pielikuma tekstu.

2. III pielikuma A daļā iedaļu ar nosaukumu "7. Toksikoloģiskie pētījumi" aizstāj ar šīs direktīvas II pielikuma tekstu.

3. II un III pielikuma ievada 1.2. punktu aizstāj ar šādu tekstu: "1.2. Ja nepieciešams, iegūst, izmantojot testu vadlīnijas saskaņā ar šajā pielikumā minēto vai aprakstīto jaunāko pieņemto variantu; gadījumā, ja pētījumi ir uzsākti pirms šā pielikuma izmaiņu stāšanās spēkā, informāciju iegūst, izmantojot piemērotas starptautiskā vai valsts līmenī atzītas testu vadlīnijas vai, ja tādu nav, kompetentas iestādes pieņemtās testu vadlīnijas."

4. II un III pielikuma ievadā 1.3. punkta beigās pievieno šādu tekstu: "jo īpaši tad, ja šajā pielikumā ir atsauce uz EEK metodi, kas paredz starptautiskas organizācijas (piemēram, *OECD*) izstrādātas metodes transponēšanu, dalībvalsts var pieņemt, ka pieprasīto informāciju iegūst saskaņā ar šīs metodes pēdējo variantu, ja pētījumu uzsākšanas brīdī EEK metode vēl nav bijusi precizēta."

2. pants

Dalībvalstīs stājas spēkā normatīvi un administratīvi akti, kas nepieciešami, lai ne vēlāk, kā līdz 1996. gada 31. janvārim, nodrošinātu atbilstību šai direktīvai. Tās par to nekavējoties informē Komisiju.

Ja dalībvalstis paredz šos pasākumus, tajos iekļauj atsauci uz šo direktīvu vai tiem pievieno šādu atsauci to oficiālās publicēšanas laikā. Dalībvalstis paredz procedūru šādas atsauces izdarīšanai.

3. pants

Šī direktīva stājas spēkā 1995. gada 1. februārī.

4. pants

Šī direktīva ir adresēta dalībvalstīm.

Briselē, 1994. gada 21. decembrī

Komisijas vārdā —

Komisijas loceklis

René STEICHEN

[1] OV L 230, 19.8.1991., 1. lpp.
[2] OV L 227, 1.9.1994., 31. lpp.

I PIELIKUMS

"5. *TOKSIKOLOĢISKIE UN METABOLISMA PĒTĪJUMI*

Ievads

i) Sniegtajai informācijai, ko papildina informācija par vienu vai vairākiem aktīvo vielu saturošiem preparātiem, jābūt pietiekamai, lai ļautu novērtēt cilvēku apdraudējumu, kas saistīts ar aktīvo vielu saturošā augu aizsardzības līdzekļa lietošanu un rīkošanos ar to, kā arī ar cilvēku apdraudējumu, kas saistīts ar pārtikā vai ūdenī palikušajām atliekām. Turklāt sniegtajai informācijai ir jābūt pietiekamai, lai varētu:

— pieņemt lēmumu par to, vai aktīvo vielu var vai nevar iekļaut I pielikumā,

— konkretizēt atbilstošus noteikumus vai ierobežojumus, kas saistās ar vielas iekļaušanu I pielikumā,

— klasificēt aktīvo vielu atkarībā no apdraudējuma,

— noteikt attiecīgo pieļaujamo dienas devu (*AID*) cilvēkam,

— noteikt pieļaujamo saskarsmes līmeni (līmeņus) *(AOEL)* strādniekam,

— konkretizēt uz iesaiņojuma (tvertnēm) uzrādāmos apdraudējuma simbolus, norādes par bīstamību, kā arī apdraudējumu un drošību aprakstošos tekstus cilvēku, dzīvnieku un vides aizsardzībai,

— noteikt attiecīgos pirmās medicīniskās palīdzības pasākumus, kā arī attiecīgās diagnostikas un terapijas metodes, kas jālieto cilvēka saindēšanās gadījumā, un

— novērtēt cilvēku, dzīvnieku (sugas, kuras parasti baro, tur vai patērē cilvēki) apdraudējuma raksturu un pakāpi, kā arī citu to mugurkaulnieku sugu, kuru darbības ierobežošanai attiecīgā viela nav paredzēta, apdraudējumu.

ii) Nepieciešams pētīt un sagatavot ziņojumus par visām iespējamajām negatīvajām sekām, kādas konstatē parasto toksikoloģisko pētījumu laikā (ieskaitot ietekmi uz orgāniem un īpašajām sistēmām, piemēram, imūntoksicitāti un neirotoksicitāti), un veikt un sagatavot ziņojumus par papildu pētījumiem, kādi varētu būt nepieciešami, lai izpētītu iespējamo iesaistīto mehānismu, noteikt *Noael* (negatīvās ietekmes līmenis (līmeņi) nav novēroti) un novērtēt šādu seku nozīmi. Jādara zināmi visi pieejamie bioloģiskie dati un informācija, kas ir būtiska pārbaudāmās vielas toksikoloģiskā profila novērtēšanā.

iii) Runājot par piemaisījumu iespējamo ietekmi uz toksikoloģisko iedarbību, ziņojumā, ko iesniedz par katru pētījumu, ir svarīgi sniegt izmantotā materiāla detalizētu aprakstu (specifikāciju), kā norādīts 1. iedaļas 11. punktā. Testi būtu jāveic, izmantojot tādu aktīvo vielu, kuras specifikācija atbilst tai vielai, ko izmanto licencējamo preparātu ražošanā, izņemot gadījumus, kad pieprasa vai atļauj izmantot ar radioaktīvo izotopu iezīmētos materiālus.

iv) Ja pētījumus veic, izmantojot laboratorijā vai ražotnes eksperimentālajā sistēmā iegūtu aktīvo vielu, pētījumi ir jāatkārto, izmantojot ražošanā lietoto aktīvo vielu, ja nevar sniegt pamatojumu, ka pārbaudēs izmantotais materiāls būtībā ir tāds pats kā toksikoloģiskajos testos un novērtējumā. Neskaidrību gadījumā jāsniedz ziņas par attiecīgiem saistītajiem pētījumiem, kas kalpo par pamatu lēmumam attiecībā uz pētījumu iespējamo atkārtošanu.

v) Tādu pētījumu gadījumā, kuros dozēšana tiek veikta ilgākā laika periodā, būtu vēlams veikt dozēšanu, izmantojot vienu aktīvās vielas partiju, ja to ļauj vielas stabilitāte.

vi) Par visiem pētījumiem jādara zināms faktiskais sasniegtais dozas lielums mg/kg no kopējā svara, kā arī citās atbilstošās vienībās. Ja izmanto dozēšanu ar barības palīdzību, pārbaudāmais savienojums barībā ir jāsadala vienmērīgi.

vii) Ja metabolisma vai citu procesu rezultātā apstrādātajos augos vai uz tiem, vai pēc apstrādāto augu pārstrādes gala atliekas (ar kuru nonāks saskarē patērētāji vai strādnieki saskaņā ar III pielikuma 7.2.3. punktu) satur vielu, kas pati nav aktīvā viela un ko neidentificē kā metabolītu zīdītājos, būs nepieciešams veikt beigu nogulšņu sastāvdaļu toksicitātes pētījumus, ja vien nevar pierādīt, ka saskarsme ar šīm vielām nerada būtisku risku patērētāju vai strādnieku veselībai. Toksikokinētikas un metabolisma pētījumi attiecībā uz metabolītiem un sabrukšanas produktiem būtu jāveic tikai tad, ja metabolīta toksicitātes konstatējumus nevar novērtēt, izmantojot pieejamos rezultātus attiecībā uz aktīvo vielu.

viii) Pārbaudāmās vielas ievadīšanas veids ir atkarīgs no galvenajiem saskarsmes veidiem. Ja saskarsme galvenokārt notiek ar vielu gāzveida stāvoklī, var būt, ka piemērotāk būtu pētīt iedarbību ieelpošanas gadījumā, nevis uzņemot orāli.

5.1. **Absorbcijas, izplatības, ekskrēcijas un metabolisma pētījumi zīdītājos**

Šajā jomā viss, ko pieprasa, varētu būt samērā ierobežoti dati, par kuriem izklāstīts zemāk un kas attiecas uz vienu pārbaudāmo sugu (parasti — žurkām). Šie dati var sniegt informāciju, kas ir noderīga sekojošo toksicitātes testu plānošanā un interpretēšanā. Tomēr jāatceras, ka informācija par starpsugu atšķirībām var būt ļoti svarīga, ekstrapolējot datus par dzīvniekiem uz cilvēkiem. Informācija par uzņemšanu perkutāni, absorbciju, izplatīšanos, ekskrēciju un vielmaiņu var noderēt, novērtējot strādnieku apdraudētību. Nav iespējams konkretizēt detalizētas prasības attiecībā uz datiem visās jomās, jo konkrētās prasības būs atkarīgas no rezultātiem, kas iegūti par katru konkrēto pārbaudāmo vielu.

Testa mērķis

Ar testiem būtu jānodrošina pietiekami daudz datu, lai varētu:

— novērtēt absorbcijas ātrumu un apjomu,

— noteikt sadalījumu audos un pārbaudāmās vielas izdalījumu ātrumu un apjomu, kā arī būtiskos metabolītus,

— identificēt metabolītus un metabolisma veidus.

Būtu jāpēta arī devas līmeņa ietekme uz šiem parametriem un tas, vai rezultāti atšķiras, lietojot dozu vienreiz vai atkārtoti.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Jāveic un jāinformē par toksikokinētiskajiem pētījumiem ar žurkām, izmantojot vienu devu (ievadīšana orāli) vismaz divos devu līmeņos, kā arī par atkārtotiem toksikokinētiskiem pētījumiem ar žurkām (ievadīšana orāli) vienas dozas līmenī. Dažos gadījumos var būt nepieciešams veikt papildu pētījumus ar citām sugām (piemēram, ar kazām vai cāļiem).

Testa vadlīnija

Komisijas 1987. gada 18. novembra Direktīvas 87/302/EEK, ar ko devīto reizi pielāgo Padomes Direktīvu 67/548/EEK par bīstamo vielu klasifikācijas, fasēšanas un marķēšanas normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu tehnikas progresam ([1]), B daļa "Toksikokinētika".

5.2. **Akūtā toksicitāte**

Pētījumiem, datiem un sniegtajai un novērtētajai informācijai ir jābūt pietiekamai, lai ļautu noteikt iedarbību, kādas izraisa vienreizēja saskarsme ar aktīvo vielu, un jo īpaši noteikt vai norādīt:

— aktīvās vielas toksicitāti,

— iedarbības laiku un raksturu, sniedzot pilnu informāciju par izmaiņām uzvedībā un iespējamajiem nozīmīgiem patoloģiskajiem konstatējumiem pēc nāves,

— ja iespējams, toksiskās iedarbības veidu un

— attiecīgo apdraudējumu, kas saistīts ar dažādiem saskarsmes veidiem.

Kaut arī uzsvars ir jāliek uz attiecīgā toksicitātes diapazona novērtēšanu, iegūtajai informācijai jābūt tādai, kas ļautu arī klasificēt aktīvo vielu saskaņā ar Padomes Direktīvu 67/548/EEK. Akūtās toksicitātes testu rezultātā iegūtajai informācijai ir jo īpaša vērtība, nosakot iespējamos apdraudējumus avārijas situācijās.

5.2.1. *Orālā toksicitāte*

Apstākļi, kādos to pieprasa

Vienmēr ir jādara zināms aktīvās vielas akūtā orālā toksicitāte.

Testu vadlīnija

Testi jāveic saskaņā ar Komisijas 1992. gada 31. jūlija Direktīvas 92/69/EEK, ar ko septiņpadsmito reizi pielāgo Padomes Direktīvu 67/548/EEK par bīstamo vielu klasifikācijas, fasēšanas un marķēšanas normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu ([2]), pielikumu, B1 vai B1 bis metodi.

5.2.2. *Perkutānā toksicitāte*

Apstākļi, kādos to pieprasa

Vienmēr ir jādara zināms aktīvās vielas akūtā perkutānā toksicitāte.

Testu vadlīnija

Jāpēta gan lokālā, gan sistēmiskā iedarbība. Testi jāveic saskaņā ar Direktīvas 92/69/EEK B3 metodi.

5.2.3. *Toksicitāte ieelpojot*

Apstākļi, kādos to pieprasa

Vienmēr jādara zināma aktīvās vielas toksicitāte, kas rodas ieelpojot, ja aktīvā viela:

— ir gāze vai sašķidrināta gāze,

— to izmantos kā fumigantu,

— to iekļauj preparātā, kas rada dūmus vai tvaikus, vai aerosolā,

— to izmanto apmiglošanas iekārtās,

— tās tvaika spiediens ir > 1 x 10^{-2} Pa un to iekļauj preparātos, ko paredzēts izmantot slēgtās telpās, piemēram, noliktavās vai siltumnīcās,

— to iekļauj preparātos, kas ir pulveri, kuros ir ievērojams daudzums daļiņu, kuru diametrs > 50 μm (> 1 % uz svara bāzes), vai

— to iekļauj preparātos, kurus paredzēts izmantot tādā veidā, ka tiek radīts ievērojams daudzums daļiņu vai pilienu, kuru diametrs < 50 μM (> 1 % uz svara bāzes).

Testu vadlīnija

Pārbaude jāveic saskaņā ar Direktīvas 92/69/EEK B2 metodi.

5.2.4. *Spēcīgs ādas kairinājums*

Testa mērķis

Pārbaudē nosaka aktīvās vielas izraisīto potenciālo ādas kairinājumu, ieskaitot novērotās iedarbības iespējamo atgriezeniskumu.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Aktīvās vielas izraisītais potenciālais ādas kairinājums jānosaka vienmēr, izņemot gadījumus, ja, kā norādīts testu vadlīnijā, ir iespējama nopietnu ādas bojājumu rašanās vai arī ja šāda iedarbība nav iespējama.

Testu vadlīnija

Akūtā ādas kairinājuma testi jāveic saskaņā ar Direktīvas 92/69/EEK B4 metodi.

5.2.5. *Spēcīgs acu kairinājums*

Testa mērķis

Pārbaudē nosaka aktīvās vielas izraisīto iespējamo acu kairinājumu, ieskaitot novērotās iedarbības iespējamo atgriezeniskumu.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Acu kairinājuma pārbaudi jāveic vienmēr, izņemot gadījumus, ja, kā norādīts testu vadlīnijā, ir iespējama nopietna acu bojājumu rašanās.

Testu vadlīnijas

Akūtais acu kairinājums jānosaka saskaņā ar Direktīvas 92/69/EEK B5 metodi.

5.2.6. *Ādas kairinājums*

Testa mērķis

Pārbaudē iegūst pietiekamu informāciju, lai novērtētu iespējamās aktīvās vielas izraisītās ādas reakcijas.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Pārbaude ir jāveic vienmēr, izņemot gadījumus, ja viela ir vispārzināms ādas kairinātājs.

Testu vadlīnija

Pārbaude jāveic saskaņā ar Direktīvas 92/69/EEK B6 metodi.

5.3. **Īslaicīga toksicitāte**

Īslaicīgas toksicitātes pētījumi ir jāplāno tā, lai iegūtu informāciju par to, cik lielu aktīvās vielas daudzumu ir iespējams uzņemt pētījuma apstākļos, nesākoties toksiskai iedarbībai. Šādi pētījumi sniedz vērtīgus datus par apdraudējumu, kādam ir pakļautas tās personas, kas rīkojas ar aktīvo vielu saturošajiem preparātiem vai izmanto tos. Īstermiņa pētījumi jo īpaši sniedz būtisku priekšstatu par aktīvās vielas iespējamo kumulatīvo darbību, kā arī par to strādnieku apdraudējumu, kuri intensīvi tiek tam pakļauti. Īslaicīgas toksicitātes pētījumi papildus sniedz informāciju, kas noder hroniskas toksicitātes pētījumu plānošanā.

Pētījumiem, datiem un sniegtajai un novērtētajai informācijai ir jābūt pietiekamai, lai ļautu noteikt iedarbību, kādu izraisa atkārtota saskarsme ar aktīvo vielu, un jo īpaši lai turpmāk noteiktu vai norādītu:

— devas un negatīvās iedarbības saistību,

— aktīvās vielas toksicitāti, ja iespējams, ieskaitot *Noael*,

— ja nepieciešams, mērķa orgānus,

— saindēšanās ilgumu un raksturu, kā arī pilnīgu informāciju par uzvedības izmaiņām un iespējamajiem patoloģiskajiem konstatējumiem pēc nāves,

— konkrētas izraisītās toksiskās iedarbības veidus un patoloģiskās izmaiņas,

— ja nepieciešams, noteiktu novēroto toksiskās iedarbības ilgumu un atgriezeniskumu pēc devas lietošanas pārtraukšanas,

— ja iespējams, toksiskās darbības veidu un

— attiecīgo apdraudējumu, kas saistīts ar dažādiem saskarsmes veidiem.

5.3.1. *28 dienu orālās iedarbības pētījumi*

Apstākļi, kādos to pieprasa

Kaut arī nav obligāti veikt 28 dienu īslaicīgos pētījumus, tie var noderēt, nosakot diapazonu. Ja tos veic, tie ir jādara zināmi, jo rezultāti varētu būt īpaši vērtīgi, nosakot adaptīvās reakcijas, kas hroniskās toksicitātes pētījumos var atklāties maskētā veidā.

Testu vadlīnija

Testi jāveic saskaņā ar Direktīvas 92/69/EEK B7 metodi.

5.3.2. *90 dienu orālās iedarbības pētījumi*

Apstākļi, kādos to pieprasa

Vienmēr jādara zināma aktīvās vielas īslaicīgā orālā toksicitāte (90 dienas) gan žurkām, gan suņiem. Ja ir pierādījumi, ka suns ir ievērojami jutīgāks un ja šādi dati varētu būt noderīgi, ekstrapolējot iegūtos rezultātus uz cilvēkiem, jāveic un jādara zināmi 12 mēnešu toksicitātes pētījumi par suņiem.

Testu vadlīnijas

Direktīva 87/302/EEK, B daļa, subhroniskās orālās toksicitātes testi.

5.3.3. *Citi veidi*

Apstākļi, kādos to pieprasa

Lai novērtētu strādnieku apdraudētību, var noderēt papildu perkutānās iedarbības pētījumi.

Par gaistošām vielām (tvaika spiediens $>10^{-2}$ Pa) ir nepieciešams ekspertu slēdziens, lai nolemtu, vai īslaicīgie pētījumi jāveic, pārbaudot orālo apdraudētību vai apdraudētību ieelpojot.

Testu vadlīnijas:

— 28 dienas — dermāli: Direktīva 92/69/EEK, B9 metode,

— 90 dienas — dermāli: Direktīva 87/302/EEK, B daļa, subhroniskās dermālās toksicitātes pētījums,

— 28 dienas — ieelpojot: Direktīva 92/69/EEK, B8 metode,

— 90 dienas — ieelpojot: Direktīva 87/302/EEK, B daļa, subhroniskās toksicitātes pētījums ieelpošanas gadījumā.

5.4. **Gēnu toksicitātes testi**

Testu mērķis

Šie pētījumi ir vērtīgi:

— nosakot genotoksisko potenciālu,

— pēc iespējas agrāk nosakot genotoksiskos kancerogēnus,

— noskaidrojot dažu kancerogēnu darbības mehānismu.

Lai izvairītos no reakcijām, kas nav novērojamas dabiskos apstākļos, pārbaudot mutagenitāti, nedrīkst izmantot pārlieku toksiskas devas ne *in vitro*, ne dzīvos organismos. Šo pieeju vajadzētu uzskatīt par vispārēju vadlīniju. Svarīgi ir izvēlēties elastīgu pieeju, nosakot turpmākos testus atkarībā no katra posma rezultātu interpretācijas.

5.4.1. *Pētījumi (in vitro)*

Apstākļi, kādos to pieprasa

Vienmēr jāveic mutagenitātes pārbaude *in vitro* (gēnu mutāciju mērījumi baktērijās, klastogenitātes pārbaude zīdītāju šūnās un gēnu mutāciju testi zīdītāju šūnās).

Testu vadlīnijas

Pieļaujamās testu vadlīnijas ir šādas:

Direktīvas 92/69/EEK B14 metode — *Salmonella Typhimurium* atgriezenisko mutāciju mērījumi,

Direktīvas 92/69/EEK B10 metode — zīdītāju citoģenētiskie testi *in vitro*,

Direktīvas 87/302/EEK B daļa — zīdītāju šūnu gēnu mutāciju testi *in vitro*.

5.4.2. *Somatisko šūnu pētījumi dzīvos organismos (in vivo)*

Apstākļi, kādos to pieprasa

Ja visu *in vitro* veikto pētījumu rezultāti ir negatīvi, turpmākie pētījumi jāveic, ņemot vērā pārējo pieejamo būtisko informāciju (ieskaitot toksikokinētiskos, toksikodinamiskos un fizikāli ķīmiskos datus, kā arī datus par analogām vielām). Pārbaudi var veikt *in vitro* vai *in vivo*, izmantojot metabolizējošo sistēmu, kas atšķiras no tās/tām, kas izmantotas iepriekš.

Ja citogēniskie testi *in vitro* ir pozitīvi, jāveic testi ar dzīviem organismiem, izmantojot somatiskās šūnas (grauzēju kaula smadzeņu metafāzes analīze vai grauzēju mikronukleārie testi).

Ja viena no gēnu mutāciju pārbaudēm *in vitro* ir pozitīva, jāveic testi ar dzīviem organismiem, lai izpētītu neparedzētu DNS sintēzi, vai arī jāveic testi uz vietas ar pelēm.

Testu vadlīnijas

Pieļaujamās testu vadlīnijas ir šādas:

Direktīvas 92/69/EEK B12 metode — mikronukleārie testi,

Direktīvas 87/302/EEK B daļa — peļu testi uz vietas,

Direktīvas 92/69/EEK B11 metode — zīdītāju kaula smadzeņu citogēniskie testi *in vivo*, hromosomu analīze.

5.4.3. *Dīgļa šūnu pētījumi in vivo*

Apstākļi, kādos to pieprasa

Ja kāds no dzīvo organismu somatisko šūnu pētījumu rezultātiem ir pozitīvs, var būt iemesls pārbaudīt iedarbību uz dīgļšūnām *in vivo*. Testu veikšanas nepieciešamība būs jānosaka atkarībā no konkrētās situācijas, ņemot vērā reģistrēto informāciju par toksikokinētiku, izmantošanu un paredzamo apdraudējumu. Atbilstošās pārbaudēs būtu jāpēta mijiedarbība ar DNS (piemēram, dominējošā letālā iznākuma mērījums), lai noteiktu iespējamās pārmantotās sekas un, iespējams, veiktu pārmantojamo seku kvantitatīvo novērtējumu. Atzīts, ka, ņemot vērā kvantitatīvo pētījumu sarežģītību, to veikšanai ir nepieciešams spēcīgs pamatojums.

5.5. **Ilgtermiņa toksicitāte un kancerogenitāte**

Testa mērķis

Ilgtermiņa pētījumiem, ko veic un par kuriem informē, kopā ar citiem būtiskajiem datiem un informāciju par aktīvo vielu jābūt pietiekamiem, lai ļautu noteikt iedarbību, ko izraisa atkārtota saskarsme ar aktīvo vielu, un jo īpaši, lai:

— noteiktu negatīvo iedarbību, ko izraisa saskarsme ar aktīvo vielu,

— ja nepieciešams, noteikt mērķa orgānus,

— noteikt devas un reakcijas saistību,

— noteikt izmaiņas novērotajās toksicitātes pazīmēs un izpausmēs un

— noteikt *Noael*.

Tāpat arī kancerogenitātes pētījumiem kopā ar citiem būtiskajiem datiem un informāciju par aktīvo vielu ir jābūt pietiekamiem, lai ļautu novērtēt cilvēku apdraudējumu, ko izraisa atkārtota saskare ar aktīvo vielu, un jo īpaši, lai:

— noteiktu kancerogēno iedarbību, ko izraisa saskarsme ar aktīvo vielu,

— noteiktu izraisīto audzēju veidus un skartos orgānus,

— noteiktu devas un reakcijas saistību un

— kancerogēniem, kas nav genotoksiski, noteiktu maksimālo devu, kas neizraisa negatīvu iedarbību ("sliekšņa" devu).

Apstākļi, kādos to pieprasa

Ilglaicīgā toksicitāte un kancerogenitāte ir jānosaka visām aktīvajām vielām. Ja izņēmuma situācijā tiek apgalvots, ka šādi testi ir nevajadzīgi, šis apgalvojums ir jāpamato pilnībā, tas ir, ka toksikokinētiskie dati rāda, ka aktīvās vielas absorbcija nenotiek ne caur gremošanas traktu, ne ādu vai pulmonāro sistēmu.

Testa noteikumi

Ilglaicīgā orālā toksicitāte un kancerogenitātes pētījumi (divi gadi) jāveic ar žurkām kā pārbaudāmo sugu, un šos pētījumus var apvienot.

Aktīvās vielas kancerogenitātes pētījums jāveic ar pelēm kā pārbaudāmo sugu.

Ja tiek norādīts uz tādu kancerogenitātes mehānismu, kas nav genotoksisks, jānodrošina labs materiāls, ko papildina ar būtiskiem eksperimentu datiem, ieskaitot tos, kas nepieciešami, lai izpētītu iespējamo iesaistīto mehānismu.

Tā kā standarta atsauces attiecībā uz apstrādes reakciju ir vienlaikus iegūtie kontroles dati, konkrētos kancerogenitātes pētījumos var noderēt vēsturiskie kontroles dati. Ja tādi tiek iesniegti, šiem vēsturiskajiem kontroles datiem būtu jāattiecas uz to pašu sugu un dzimtu, kas turēta līdzīgos apstākļos, un tiem būtu jābūt iegūtiem mūsdienu pētījumos. Sniegtajā informācijā par vēsturiskajiem kontroles datiem jāietver:

— sugas un dzimtas nosaukums, piegādātāja vārds un konkrētās kolonijas nosaukums, ja piegādātājs atrodas vairākās ģeogrāfiskās vietās,

— tās laboratorijas nosaukums, kurā pētījums tika veikts, un pētījuma izdarīšanas datums,

— to vispārējo apstākļu raksturojums, kādos dzīvnieki tika turēti, ieskaitot uztura veidu un, ja iespējams, patērēto daudzumu,

— izmēģinājuma dzīvnieku aptuvenais vecums dienās pētījuma sākumā un nonāvēšanas vai nāves brīdī,

— mirstība izmēģinājuma dzīvnieku grupā, kas novērota pētījuma laikā vai beigās, apraksts, kā arī citi derīgi novērojumi (piemēram, slimības, infekcijas),

— laboratorijas nosaukums un to zinātnieku vārdi, kuri bija atbildīgi par patoloģiju datu vākšanu un interpretēšanu pētījuma gaitā, un

— pārskats par audzēju veidiem, ko var apvienot, lai sagatavotu datus par sastopamību.

Pārbaudāmās devas, ieskaitot vislielāko pārbaudāmo devu, jāatlasa, pamatojoties uz īslaicīgās testēšanas rezultātiem, kā arī uz metabolisma un toksikokinētiskajiem datiem, ja pētījumu plānošanas laikā tie ir pieejami. Kancerogenitātes pētījumos vislielākajam devas līmenim būtu jāizraisa minimālas toksicitātes pazīmes, piemēram, nelielu kritumu attiecībā uz pieņemšanos svarā (mazāk par 10 %), neizraisot audu nekrozi vai metabolisma piesātinājumu, kā arī ievērojami neietekmējot parasto dzīves ilgumu attiecīgo seku,

izņemot audzējus, dēļ. Ja ilglaicīgie toksicitātes pētījumi tiek veikti atsevišķi, vislielākajam devas līmenim būtu jāizraisa noteiktas toksicitātes pazīmes, neradot nopietnu letalitāti. Lielākas devas, kas izraisa pārliecīgu toksicitāti, neuzskata par būtiskām, izdarot novērtējumu.

Vācot datus un sastādot ziņojumus, nedrīkst apvienot labdabīgo un ļaundabīgo audzēju sastopamību, ja vien nav skaidru pierādījumu tam, ka labdabīgie audzēji ar laiku kļūst ļaundabīgi. Tāpat arī ziņojumā nedrīkst apvienot vienā un tajā pašā orgānā atklātos nevienādos, nesaistītos audzējus, neatkarīgi no tā, vai tie ir ļaundabīgi vai labdabīgi. Lai izvairītos no neskaidrības, nomenklatūrā un ziņojumos par audzējiem būtu jāizmanto, piemēram, tā terminoloģija, ko ir izstrādājusi Amerikas toksopatologu biedrība ([3]) vai Hanoveres audzēju reģistrs (*RENI*). Izmantotā sistēma ir jānorāda.

Svarīgi, lai histopatoloģiskajai pārbaudei atlasītais materiāls ietvertu materiālu, kas atlasīts, lai sniegtu turpmāku informāciju par vispārējo patoloģijas testu rezultātā atklātajiem bojājumiem. Ja tas nepieciešams darbības mehānisma noskaidrošanai un ja tas ir iespējams, jāveic un jāinformē par īpašām histoloģiskām metodēm, histoķīmiskām metodēm un elektronu mikroskopiskajām pārbaudēm.

Testu vadlīnija

Pētījumi jāveic saskaņā ar Direktīvas 87/302/EEK B daļu — hroniskas toksicitātes pārbaudi, kancerogenitātes pārbaudi vai apvienoto hroniskas toksicitātes/kancerogenitātes pārbaudi.

5.6. **Reproduktīvā toksicitāte**

Ir divu veidu negatīvā reproduktīvā iedarbība:

— tēviņu un mātīšu auglības vājināšanās un

— ietekme uz pēcnācēju normālu attīstību (attīstības toksicitāte).

Jāpēta un jādara zināma iespējamā iedarbība uz visiem tēviņu un mātīšu reproduktīvās fizioloģijas aspektiem, kā arī iespējamā iedarbība uz pēcnācēju attīstību pirmsdzemdību, kā arī pēcdzemdību periodā. Ja izņēmuma apstākļos tiek apgalvots, ka šādi testi ir nevajadzīgi, šāds apgalvojums ir pilnībā jāpamato.

Tā kā standarta atsauces attiecībā uz atbildes reakciju ir vienlaikus iegūtie kontroles dati, konkrētos reproduktivitātes pētījumos var noderēt vēsturiskie kontroles dati. Ja tādi tiek iesniegti, šiem vēsturiskajiem kontroles datiem būtu jāattiecas uz to pašu sugu un dzimtu, kas turēta līdzīgos apstākļos, un tiem būtu jābūt iegūtiem mūsdienu pētījumos. Sniegtajā informācijā par vēsturiskajiem kontroles datiem jāietver:

— sugas un dzimtas nosaukums, piegādātāja vārds un konkrētās kolonijas nosaukums, ja piegādātājs atrodas vairākās ģeogrāfiskās vietās,

— tās laboratorijas nosaukums, kurā pētījums tika veikts, un pētījuma izdarīšanas datums,

— to vispārējo apstākļu raksturojums, kādos dzīvnieki tika turēti, ieskaitot uztura veidu un, ja iespējams, patērēto daudzumu,

— izmēģinājuma dzīvnieku aptuvenais vecums dienās pētījuma sākumā un nonāvēšanas vai nāves brīdī,

— mirstība izmēģinājuma dzīvnieku grupā, kas novērota pētījuma laikā vai beigās, apraksts, kā arī citi derīgi novērojumi (piemēram, slimības, infekcijas) un

— laboratorijas nosaukums un to zinātnieku vārdi, kuri bija atbildīgi par toksikoloģisko datu vākšanu un interpretēšanu pētījuma gaitā.

5.6.1. *Vairāku paaudžu pētījumi*

Testa mērķis

Paziņotajiem pētījumu rezultātiem kopā ar pārējiem būtiskajiem datiem un informāciju par aktīvo vielu ir jābūt pietiekamiem, lai varētu noteikt ietekmi uz reproduktivitāti pēc atkārtotas saskares ar aktīvo vielu iedarbībai, un tai jo īpaši ir jābūt pietiekamai, lai:

— noteiktu tiešo un netiešo iedarbību uz reproduktivitāti, kas izriet no saskarsmes ar aktīvo vielu,

— noteiktu vispārējās toksiskās iedarbības pastiprināšanos (ko atklāj īslaicīgā un hroniskas toksicitātes testu laikā),

— noteiktu devas un reakcijas saistību, lai varētu konstatēt izmaiņas novērotajās toksicitātes pazīmēs un izpausmēs, un

— noteiktu *Noael*.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Vienmēr jādara zināms vismaz divu žurku paaudžu reproduktivitātes pētījums.

Testa vadlīnija

Pārbaudi ir jāveic saskaņā ar Direktīvas 87/302/EEK B daļu — divu paaudžu reproduktivitātes toksicitātes testi. Papildus jādara zināms reproduktīvo orgānu svars.

Papildu pētījumi

Ja nepieciešams, lai labāk varētu interpretēt iedarbību uz reproduktivitāti, kā arī, kamēr šī informācija vēl nav pieejama, varētu būt nepieciešams veikt papildu pētījumus, lai sniegtu šādu informāciju:

— atsevišķi mātīšu un tēviņu pētījumi,

— trīs segmentu izstrāde,

— tēviņu auglības dominējošās letalitātes mērījums,

— apstrādāto tēviņu pārošana ar neapstrādātām mātītēm un otrādi,

— iedarbība uz spermatoģenēzi,

— iedarbība uz ooģenēzi,

— spermas kustīgums, mobilitāte un morfoloģija un

— hormonālās aktivitātes izpēte.

5.6.2. *Attīstības toksicitātes pētījums*

Testa mērķis

Paziņotajiem pētījumu rezultātiem kopā ar pārējiem būtiskajiem datiem un informāciju par aktīvo vielu jābūt pietiekamiem, lai varētu novērtēt iedarbību uz embrija un augļa attīstību pēc atkārtotas saskarsmes ar vielu, un tai jo īpaši jābūt pietiekamai, lai:

— noteiktu tiešo un netiešo iedarbību uz embrija un augļa attīstību, kas izriet no saskarsmes ar aktīvo vielu,

— noteiktu jebkādu maternālo toksicitāti,

— noteiktu saistību starp novērotajām reakcijām un devu gan mātei, gan mazulim,

— noteiktu izmaiņas novērotajās toksicitātes pazīmēs un izpausmēs un

— noteiktu *Noael*.

Turklāt pārbaude sniedz papildu informāciju par jebkādu vispārējās toksiskās iedarbības pastiprināšanos uz grūsniem dzīvniekiem.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Testi ir jāveic vienmēr.

Testu nosacījumi

Attīstības toksicitāti vienmēr nosaka gan žurkām, gan trušiem, izmantojot orālo devas ievadīšanas veidu. Par kroplībām un variācijām būtu jāziņo atsevišķi. Ziņojumā ir jāsniedz kroplību un variāciju aprakstīšanā izmantoto terminu un diagnostikas principu skaidrojošā vārdnīca.

Testa vadlīnija

Testu jāveic saskaņā ar Direktīvas 87/302/EEK B daļu — teratoģenēzes tests — grauzēji un tie, kas nav grauzēji.

5.7. **Aizkavētas neirotoksicitātes pētījumi**

Testa mērķis

Testā iegūst pietiekamus datus, lai novērtētu to, vai aktīvā viela varētu izraisīt aizkavētu neirotoksicitāti pēc vielas akūtas iedarbības.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Šie pētījumi ir jāveic ar vielām, kas pēc savas struktūras ir līdzīgas vai saistītas ar vielām, kuras izraisa šādu aizkavētu neirotoksicitāti, piemēram, organiskie fosfāti.

Testa vadlīnijas

Testi jāveic saskaņā ar *OECD* 418. vadlīniju.

5.8. **Citi toksikoloģiskie pētījumi**

5.8.1. *Metabolītu toksicitātes pētījumi, kā norādīts ievada vii) punktā*

Papildu pētījumi, ja tie saistīti ar vielām, kas nav aktīvā viela, parasti netiek pieprasīti.

Lēmumi par nepieciešamību veikt papildu pētījumus jāpieņem katrā konkrētā gadījumā.

5.8.2. *Aktīvās vielas papildu pētījumi*

Noteiktos gadījumos var būt nepieciešams veikt papildu pētījumus, lai sīkāk noskaidrotu novēroto iedarbību. Šie pētījumi var ietvert:

— absorbcijas, izplatīšanās, ekskrēcijas un metabolisma pētījumus,

— neirotoksiskā potenciāla pētījumus,

— imūntoksikoloģiskā potenciāla pētījumus,

— citus ievadīšanas veidu pētījumus.

Lēmumi par nepieciešamību veikt papildu pētījumus ir jāpieņem katrā konkrētā gadījumā, ņemot vērā pieejamos toksikoloģisko un metabolisma pētījumu rezultātus, kā arī vissvarīgākos vielas izraisītos apdraudējuma veidus.

Pieprasītie pētījumi ir jāizstrādā individuāli, ņemot vērā konkrētos pētāmos parametrus un sasniedzamos mērķus.

5.9. **Medicīniskie dati**

Neierobežojot Padomes 1980. gada 27. novembra Direktīvas 80/1107/EEK par strādnieku aizsardzību no apdraudējuma, ko izraisa ķīmiski, fizikāli un bioloģiski ierosinātāji ([4]), 5. panta noteikumus, jāiesniedz praktiski dati un informācija (ja ir pieejami), kuriem ir nozīme saindēšanās simptomu atpazīšanā, kā arī par pirmās medicīniskās palīdzības un terapeitisko pasākumu efektivitāti. Būtu jāsniedz konkrētākas atsauces uz pretindes farmakoloģijas vai drošības farmakoloģijas pētījumiem ar dzīvniekiem. Ja nepieciešams, būtu jāpēta un jādara zināma potenciālās pretindes efektivitāte.

Ar cilvēku apdraudējuma sekām saistītie dati un informācija, ja tā ir pieejama un ja tai ir nepieciešamā kvalitāte, ir jo īpaši vērtīga, apstiprinot veikto ekstrapolāciju derīgumu un secinājumus, kas iegūti attiecībā uz mērķa orgāniem, devas un reakcijas saistību un toksiskās iedarbības atgriezeniskumu. Šādus datus var iegūt pēc nelaimes gadījuma rezultātā izraisīta apdraudējuma vai apdraudējuma darba vietā.

5.9.1. *Rūpnīcu personāla medicīniskā uzraudzība*

Jāiesniedz ziņojumi par veselības uzraudzības programmām darba vietās kopā ar detalizētu informāciju par programmas izstrādi, aktīvās vielas un citu ķīmisko vielu izraisīto apdraudējumu. Ja iespējams, šādos ziņojumos būtu jāietver dati, kas ir būtiski aktīvās vielas darbības mehānismam. Šādos ziņojumos ietver datus (ja ir pieejami) par personām, kuras pakļautas apdraudējumam rūpnīcās vai arī pēc aktīvās vielas izmantošanas (piemēram, iedarbības izmēģinājumi).

Jāsniedz pieejamā informācija par reakciju uz vielu, ieskaitot strādnieku un citu aktīvās vielas apdraudējumam pakļauto personu alerģisko reakciju, kā arī, ja nepieciešams, jāietver informācija par visiem hiperreakcijas gadījumiem. Sniegtajā informācijā būtu jāietver informācija par apdraudējuma biežumu, līmeni un ilgumu, novērotajiem simptomiem, kā arī pārējā būtiskā klīniskā informācija.

5.9.2. *Tiešie novērojumi, piemēram, klīniskie gadījumi un saindēšanās gadījumi*

Jāiesniedz pieejamie ziņojumi no brīvi pieejamas literatūras par klīniskajiem gadījumiem un saindēšanās gadījumiem, ja tie ir ņemti no norādītajiem žurnāliem vai oficiālajiem ziņojumiem, kā arī ziņojumi par visiem sekojošajiem pētījumiem. Šādiem ziņojumiem būtu jāsatur apdraudējuma rakstura, līmeņa un ilguma pilnīgs apraksts, kā arī novērotie klīniskie simptomi, izmantotā pirmā medicīniskā palīdzība un terapeitiskie pasākumi, un veiktie mērījumi un novērojumi. Kopsavilkumi un rezumējumi nav derīgi.

Ja to apstiprina nepieciešamajā detaļu līmenī, šāda informācija ir jo īpaši vērtīga, apliecinot dzīvnieku datu ekstrapolācijas uz cilvēku un nosakot neparedzētu negatīvo iedarbību, kas ir raksturīga cilvēkiem.

5.9.3. *Novērojumi par vispārējās populācijas apdraudējumu un epidemioloģiskajiem pētījumiem, ja nepieciešams*

Epidemioloģiskajiem pētījumiem ir īpaša vērtība un tie ir jāiesniedz, ja tie ir pieejami un ja tos papildina ar datiem par apdraudējuma līmeņiem un ilgumu, un ja tos veic saskaņā ar atzītajiem standartiem ([5]).

5.9.4. *Saindēšanās diagnoze (aktīvās vielas, metabolītu noteikšana), īpašas saindēšanās pazīmes, klīniskie testi*

Ja ir pieejams, jāsniedz detalizēts klīnisko pazīmju un saindēšanās pazīmju apraksts, ieskaitot agrīnās pazīmes un simptomus, un pilna informācija par diagnosticēšanā noderīgajām klīniskajām pārbaudēm un jāietver pilna informācija par laika periodiem, kas attiecas uz barības uzņemšanu, saskarsmi ar ādu vai dažādu aktīvās vielas daudzumu ieelpošanu.

5.9.5. *Ieteiktā ārstēšana: pirmās palīdzības pasākumi, pretindes, medicīniskā palīdzība*

Jānorāda pirmās medicīniskās palīdzības pasākumi, ko izmanto saindēšanās gadījumā (faktiskā un domājamā saindēšanās), kā arī gadījumā, kad viela iekļūst acīs.

Jāsniedz pilns apraksts par terapeitiskajiem režīmiem, ko izmanto saindēšanās gadījumā vai tad, ja viela iekļūst acīs, ieskaitot (ja ir pieejama) pretindes lietošanu. Jāsniedz uz praktisko pieredzi balstīta informācija (ja tāda ir un ja ir pieejama) un pārējos gadījumos — uz teoriju balstīta informācija par alternatīvajiem ārstēšanas režīmiem, ja nepieciešams. Jāapraksta ar konkrētiem režīmiem saistītas kontrindikācijas, jo īpaši tās, kas ir saistītas ar "vispārējām medicīniskām problēmām" un apstākļiem.

5.9.6. *Paredzamās saindēšanās sekas*

Ja ir zināms, jāapraksta paredzamās sekas un šo seku ilgums pēc saindēšanās, ieskaitot norādi uz to, kādu iespaidu atstāj:

— saskarsmes vai barības uzņemšanas veids, līmenis un

— dažādie laika periodi starp saskarsmi vai barības uzņemšanu un ārstēšanas uzsākšanu.

5.10. **Zīdītāju toksicitātes kopsavilkums un vispārējais novērtējums**

Jāiesniedz visu to datu un informācijas kopsavilkums, kas sniegts saskaņā ar 5.1. līdz 5.10. punktu, ietverot šo datu detalizētu un kritisku novērtējumu būtisko novērtēšanas un lēmumu pieņemšanas kritēriju un vadlīniju kontekstā, jo īpaši izdarot atsauces uz cilvēku un dzīvnieku apdraudējumu, kas var rasties vai rodas, kā arī uz datu bāzes apjomu, kvalitāti un drošumu.

Ja nepieciešams, ņemot vērā konstatējumus attiecībā uz aktīvās vielas partiju analītisko profilu (1.11. punkts) un visiem veiktajiem saistītajiem pētījumiem (5. punkta iv) apakšpunkts), jāpierāda iesniegto datu būtiskums attiecībā uz ražotās aktīvās vielas toksikoloģiskā profila novērtējumu.

Pamatojoties uz datu bāzes novērtējumu un būtiskajiem lēmumu pieņemšanas kritērijiem un vadlīnijām, jāiesniedz pamatojums tiem *Noael*, ko piedāvā katram attiecīgajam pētījumam.

Pamatojoties uz šiem datiem, jāiesniedz zinātniski pamatoti datu piedāvājumi attiecībā uz aktīvās vielas *ADI* un *AOEL* noteikšanu.

([1]) OV L 133, 30.5.1988., 1. lpp.
([2]) OV L 383A, 29.12.1992., 1. lpp.
([3]) Standartizētā nomenklatūras un diagnostisko kritēriju sistēma — Toksikoloģiskās patoloģijas metodiskie līdzekļi.
([4]) OV L 327, 3.12.1980., 8. lpp.
([5]) Labas epidemioloģijas prakses pamatnostādnes darba un vides izpētei, ko izstrādājusi Ķīmisko vielu ražotāju apvienības Epidemioloģijas sevišķu uzdevumu grupa Epidemioloģijas resursu un informācijas centra (ERIC) izmēģinājuma projekta ietvaros, 1991. gads."

II PIELIKUMS

"7. TOKSIKOLOĢISKIE PĒTĪJUMI

Lai pienācīgi novērtētu preparātu toksicitāti, būtu jābūt pieejamai pietiekamai informācijai par aktīvās vielas akūto toksicitāti, spēcīgu kairinājumu un kairinājumu izraisīšanu. Ja iespējams, būtu jāiesniedz papildu informācija par aktīvās vielas toksiskās iedarbības veidu, toksikoloģisko profilu un visiem zināmajiem toksikoloģiskajiem aspektiem.

Ņemot vērā to, ka piemaisījumi un citas sastāvdaļas var ietekmēt toksikoloģisko iedarbību, ir svarīgi, lai par katru iesniegto pētījumu tiktu nodrošināts detalizēts izmantojamā materiāla apraksts (parametri). Testi ir jāveic, izmantojot licencējamo augu aizsardzības līdzekli.

7.1. **Akūtā toksicitāte**

Pētījumiem, datiem un sniegtajai un novērtētajai informācijai ir jābūt pietiekamai, lai ļautu novērtēt iedarbību, kādu izraisa vienreizēja saskarsme ar augu aizsardzības līdzekli, jo īpaši lai noteiktu vai norādītu:

— augu aizsardzības līdzekļu toksicitāti,

— ar aktīvo vielu saistīto augu aizsardzības līdzekļa toksicitāti,

— iedarbības laiku un raksturu, sniedzot pilnu informāciju par izmaiņām uzvedībā un iespējamajiem nozīmīgiem patoloģiskajiem konstatējumiem pēcnāves sekcijā,

— ja iespējams, toksiskās iedarbības veidu un

— attiecīgo apdraudējumu, kas saistīts ar dažādiem saskarsmes veidiem.

Kaut arī uzsvars ir jāliek uz attiecīgā toksicitātes diapazona novērtēšanu, iegūtajai informācijai jābūt tādai, kas ļautu arī klasificēt augu aizsardzības līdzekli saskaņā ar Padomes Direktīvu 78/631/EEK. Akūtās toksicitātes testu rezultātā iegūtajai informācijai ir jo īpaša vērtība, nosakot iespējamos apdraudējumus avārijas situācijās.

7.1.1. *Orālā toksicitāte*

Apstākļi, kādos to pieprasa

Akūtas orālās toksicitātes tests būtu jāveic vienmēr, ja kandidāts nevar sniegt kompetentajai iestādei pamatojumu, ka ir jāpiemēro Padomes Direktīvas 78/631/EEK 3.2. pants.

Testa vadlīnijas

Testi jāveic saskaņā ar Direktīvas 92/69/EEK B1 vai B1 bis metodi.

7.1.2. *Perkutānā toksicitāte*

Apstākļi, kādos to pieprasa

Akūtās perkutānās toksicitātes pārbaude ir jāveic vienmēr, ja kandidāts nevar sniegt kompetentajai iestādei pamatojumu, ka ir jāpiemēro Padomes Direktīvas 78/631/EEK 3.2. pants.

Testa vadlīnija

Testi jāveic saskaņā ar Direktīvas 92/69/EEK B3 metodi.

7.1.3. *Toksicitāte ieelpojot*

Testa mērķis

Pārbaudē nosaka augu aizsardzības līdzekļa vai tā radīto izgarojumu toksicitāti žurkām, ko izraisa šī līdzekļa ieelpošana.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Testi jāveic, ja augu aizsardzības līdzeklis:

— ir gāze vai sašķidrināta gāze,

— gaistošs preparāts vai fumigants,

— tiek izmantots miglošanas iekārtās,

— ir preparāts, kas rada tvaikus,

— ir aerosols,

— ir pulveris, kas satur ievērojamu daudzumu daļiņu, kuru diametrs ir < 50 μm (>1 % uz svara bāzes),

— to izkaisīs no lidmašīnas — gadījumos, kad būtiska ir saskarsme ieelpojot,

— satur aktīvās daļiņas ar tvaika spiedienu > 1 x 10^{-2} Pa un to paredzēts izmantot slēgtās telpās, piemēram, noliktavās vai siltumnīcās,

— izmantos tādā veidā, ka tiek radīts ievērojams daudzums daļiņu vai pilienu ar diametru, kas ir < 50 μm (> 1 % uz svara bāzes).

Testa vadlīnija

Testi jāveic saskaņā ar Direktīvas 92/69/EEK B2 metodi.

7.1.4. *Spēcīgs ādas kairinājums*

Testa mērķis

Pārbaudē nosaka augu aizsardzības līdzekļa izraisīto ādas kairinājuma potenciālu, ieskaitot novērotās iedarbības atgriezeniskumu.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Augu aizsardzības līdzekļa radītais ādas kairinājums ir jānosaka, izņemot gadījumus, kad, kā norādīts testu vadlīnijās, ir iespējama nopietnu ādas bojājumu rašanās vai šāda iedarbība nav iespējama.

Testu vadlīnijas

Testi jāveic saskaņā ar Direktīvas 92/69/EEK B4 metodi

7.1.5. *Spēcīgs acu kairinājums*

Testa mērķis

Pārbaudē nosaka augu aizsardzības līdzekļa izraisīto acu kairinājuma potenciālu, ieskaitot novērotās iedarbības atgriezeniskumu.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Acu kairinājuma pārbaudi ir jāveic, izņemot gadījumus, kad, kā norādīts testa vadlīnijā, ir iespējama nopietnu acu bojājumu rašanās.

Testa vadlīnija

Acu kairinājums ir jānosaka saskaņā ar Direktīvas 92/69/EEK B5 metodi.

7.1.6. *Ādas kairinājums*

Testa mērķis

Pārbaudē iegūst pietiekamu informāciju, lai novērtētu augu aizsardzības līdzekļa spēju izraisīt ādas kairinājumu.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Pārbaude ir jāveic vienmēr, izņemot gadījumus, kad ir zināms, ka aktīvajai vielai (aktīvajām vielām) vai palīgvielām piemīt kairinājumu izraisošas īpašības.

Testa vadlīnija

Testi ir jāveic saskaņā ar direktīvas 92/69/EEK B6 metodi.

7.1.7. *Augu aizsardzības līdzekļu kombināciju papildu pētījumi*

Testa mērķis

Noteiktos gadījumos var būt nepieciešams veikt pētījumus, kas norādīti 7.1.1. līdz 7.1.6. punktā, ar augu aizsardzības līdzekļu kombinācijām, ja līdzekļa marķējumā ir ietvertas prasības izmantot augu aizsardzības līdzekli kopā ar citiem augu aizsardzības līdzekļiem un/vai palīglīdzekļiem, sajaucot tos tvertnē. Lēmumi par papildu pētījumu nepieciešamību ir jāpieņem katrā konkrētajā gadījumā, ņemot vērā atsevišķo augu aizsardzības līdzekļu akūtās toksicitātes pētījumu rezultātus, attiecīgās augu aizsardzības līdzekļu kombinācijas izraisītā apdraudējuma iespēju un pieejamo informāciju vai praktisko pieredzi par attiecīgajiem līdzekļiem vai līdzīgiem līdzekļiem.

7.2. **Dati par saskarsmi**

7.2.1. *Lietotāju saskarsme*

To personu apdraudējums, kuri izmanto augu aizsardzības līdzekļus, ir atkarīgs no augu aizsardzības līdzekļa fizikālajām, ķīmiskajām un toksiskajām īpašībām, kā arī no līdzekļa veida (neatšķaidīts/atšķaidīts) un no saskarsmes veida, pakāpes un ilguma. Jāiegūst un jādara zināma pietiekama informācija un dati, lai varētu novērtēt aktīvās vielas (aktīvo vielu) un/vai toksikoloģiski būtisko augu aizsardzības līdzekļa sastāvdaļu radītā apdraudējuma apjomu, kāds varētu rasties ieteiktajos izmantošanas apstākļos. Tai arī ir jānodrošina piemērotu aizsardzības pasākumu izvēles pamats, ieskaitot individuālos aizsardzības līdzekļus, ko izmanto lietotāji un kuri ir norādīti uz marķējuma.

7.2.1.1. *Lietotāju saskarsmes novērtējums*

Novērtējuma mērķis

Izmantojot piemērotu aprēķinu modeli (ja ir pieejams), izdara novērtējumu, lai varētu novērtēt to lietotāja saskarsmi, kāda varētu rasties ieteiktajos izmantošanas apstākļos.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Lietotāja saskarsmes novērtējums ir jāveic vienmēr.

Novērtējuma nosacījumi

Novērtējumu izdara katrai izmantošanas metodei un lietošanas iekārtām, kuras ir ieteiktas augu aizsardzības līdzekļa izmantošanai, ņemot vērā prasības, kas izriet no Direktīvas 78/631/EEK par rīkošanos ar neatšķaidītiem un atšķaidītiem līdzekļiem noteikumu īstenošanu attiecībā uz klasifikāciju un marķēšanu, kā arī dažādiem izmantojamo tvertņu veidiem un izmēriem, sajaukšanu, iekraušanas operācijām, augu aizsardzības līdzekļa izmantošanu, klimatiskajiem apstākļiem un lietošanas iekārtu tīrīšanu un regulāru uzturēšanu.

Vispirms novērtējumu veic, pieņemot, ka lietotājs neizmanto nekādus individuālos aizsardzības līdzekļus.

Ja nepieciešams, veic otru novērtējumu, pieņemot, ka lietotājs izmanto efektīvus un viegli pieejamus aizsardzības līdzekļus, ko lietotājam ir iespējams izmantot. Ja aizsardzības līdzekļi ir norādīti uz marķējuma, novērtējumā tie ir jāņem vērā.

7.2.1.2. *Lietotāja saskarsmes mērīšana*

Testa mērķis

Pārbaudē iegūst pietiekamus datus, lai varētu novērtēt lietotāja saskarsmi, kāda varētu rasties ieteiktajos izmantošanas apstākļos.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Faktiskie saskarsmes dati par attiecīgo saskarsmes veidu (veidiem) ir jādara zināmi, ja saskarsmes novērtējums norāda, ka ir pārsniegta robežvērtība, kas noteikta, pamatojoties uz veselības prasībām. Piemēram, tas būs gadījums, kad 7.2.1.1. punktā paredzētā lietotāja saskarsmes novērtējuma rezultāti rāda, ka var tikt pārsniegts:

— pieļaujamais lietotāja saskarsmes līmenis (līmeņi) (*AOEL*), kas noteikts, iekļaujot aktīvo vielu (vielas) I pielikumā, un/vai

— robežvērtības, kas aktīvajai vielai un/vai toksikoloģiski būtiskajai augu aizsardzības līdzekļa sastāvdaļai (sastāvdaļām) noteiktas saskaņā ar Padomes Direktīvu 80/1107/EEK un Padomes 1990. gada 28. jūnija Direktīvu 90/394/EEK par lietotāju aizsardzību pret apdraudējumu, kas saistīts ar saskarsmi ar kancerogēnām vielām darba vietā [1].

Faktiskie dati par saskarsmi jādara zināmi arī tad, ja 7.2.1.1. punktā paredzētā novērtējuma veikšanai nav pieejams piemērots aprēķinu modelis vai piemēroti dati.

Gadījumos, kas vissvarīgākais saskarsmes veids ir perkutānā iedarbība, par noderīgu alternatīvo pārbaudi var uzskatīt dermālās absorbcijas pārbaudi vai subakūto dermālo pētījumu rezultātus (ja tie jau nav pieejami), lai iegūtu datus, ar kuru palīdzību precizēt 7.2.1.1. punktā paredzēto novērtējumu.

Pārbaudes apstākļi

Pārbaude jāveic reālos saskarsmes apstākļos, ņemot vērā ieteiktos izmantošanas nosacījumus.

7.2.2. *Citu personu saskarsme*

Citas personas var tikt apdraudētas augu aizsardzības līdzekļa izmantošanas laikā. Jādara zināma pietiekama informācija un dati, lai nodrošinātu pamatu piemērotu izmantošanas apstākļu izvēlei, ieskaitot citu personu izolēšanu no zonām, kur notiek apstrāde, un robežattālumi.

Novērtējuma mērķis

Izmantojot piemērotu aprēķinu modeli (ja ir pieejams), izdara novērtējumu, lai varētu novērtēt to citu personu saskarsmi, kāda varētu rasties ieteiktajos izmantošanas apstākļos.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Citu personu saskarsmes novērtējums ir jāveic vienmēr.

Novērtējuma apstākļi

Citu personu saskarsmes novērtējums jāveic katrai izmantošanas metodei. Novērtējumu veic, pieņemot, ka klātesošie neizmanto nekādus individuālās aizsardzības līdzekļus.

Ja novērtējuma rezultāti rada satraukumu, var pieprasīt citu personu saskarsmes mērījumus.

7.2.3. *Strādnieku saskarsme*

Strādnieki var nonākt saskarsmē pēc augu aizsardzības līdzekļa izmantošanas, ieejot apstrādātajos laukos vai telpās vai rīkojoties ar apstrādātajiem augiem vai augu izcelsmes produktiem, uz kuriem ir saglabājušās atliekas. Jādara zināma pietiekama informācija un dati, lai nodrošinātu pamatu piemērotu aizsardzības pasākumu izvēlei, ieskaitot nogaidīšanas un atkārtotas iekļūšanas periodus.

7.2.3.1. *Strādnieku saskarsmes novērtējums*

Novērtējuma mērķis

Izmantojot piemērotu aprēķinu modeli (ja ir pieejams), izdara novērtējumu, lai varētu noteikt to strādnieku apdraudējumu, kāds varētu rasties ieteiktajos izmantošanas apstākļos.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Strādnieku apdraudējuma novērtējums ir jāveic vienmēr.

Novērtējuma apstākļi

Strādnieku saskarsmes novērtējums jāveic katrai lauksaimniecības kultūrai un veicamajam uzdevumam.

Vispirms novērtējumu veic, izmantojot pieejamos datus par paredzamo saskarsmi, pieņemot, ka strādnieks neizmanto nekādus individuālos aizsardzības līdzekļus.

Ja nepieciešams, veic otru novērtējumu, pieņemot, ka strādnieks izmanto efektīvus un viegli pieejamus aizsardzības līdzekļus, ko ir iespējams izmantot.

Ja nepieciešams, veic turpmāko novērtējumu, izmantojot iegūtos datus par savācamo atlieku daudzumu ieteiktajos izmantošanas apstākļos.

7.2.3.2. *Strādnieku saskarsmes mērījumi*

Testa mērķis

Pārbaudē iegūst pietiekamus datus, lai varētu novērtēt strādnieka saskarsmi, kāda varētu rasties ieteiktajos izmantošanas apstākļos.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Faktiskie saskarsmes dati attiecīgajam saskarsmes veidam (veidiem) ir jādara zināmi, ja apdraudējuma novērtējums rāda, ka ir pārsniegta robežvērtība, kas noteikta, pamatojoties uz veselības prasībām. Piemēram, tas būs gadījums, kad 7.2.3.1. punktā paredzētā strādnieka saskarsmes novērtējuma rezultāti rāda, ka var tikt pārsniegts:

— *AOEL*, kas noteikts, iekļaujot aktīvo vielu (vielas) I pielikumā,

un/vai

— robežvērtības, kas aktīvajai vielai un/vai toksikoloģiski būtiskajai augu aizsardzības līdzekļa sastāvdaļai (sastāvdaļām) noteiktas saskaņā ar Padomes Direktīvu 80/1107/EEK un 90/394/EEK.

Faktiskie dati par saskarsmi jādara zināmi arī tad, ja 7.2.3.1. punktā paredzētā novērtējuma veikšanai nav pieejams piemērots aprēķinu modelis vai piemēroti dati.

Gadījumos, kad vissvarīgākais saskarsmes veids ir perkutānā iedarbība, par noderīgu alternatīvo pārbaudi var uzskatīt dermālās absorbcijas pārbaudi vai subakūto dermālo pētījumu rezultātus (ja tie jau nav pieejami), lai iegūtu datus, ar kuru palīdzību precizēt 7.1.3.1. punktā paredzēto novērtējumu.

Testu apstākļi

Testi jāveic reālos saskarsmes apstākļos, ņemot vērā piedāvātos izmantošanas nosacījumus.

7.3. **Dermālā absorbcija**

Testa mērķis

Pārbaudē iegūst aktīvās vielas un toksikoloģiski būtisko sastāvdaļu mērījumus par absorbciju caur ādu.

Apstākļi, kādos to pieprasa

Pētījums jāveic, ja dermālais apdraudējums ir nozīmīgs apdraudējuma veids un ja apdraudējuma novērtējums rāda, ka ir pārsniegta robežvērtība, kas noteikta, pamatojoties uz veselības prasībām. Piemēram, tas būs gadījums, kad strādnieka apdraudējuma novērtējuma vai mērījumu, ko paredz 7.2.1.1. vai 7.2.1.2. punkts, rezultāti rāda, ka var tikt pārsniegts:

— *AOEL*, kas noteikts, iekļaujot aktīvo vielu (vielas) I pielikumā, un/vai

— robežvērtības, kas aktīvajai vielai un/vai toksikoloģiski būtiskajai augu aizsardzības līdzekļa sastāvdaļai (sastāvdaļām) noteiktas saskaņā ar Padomes Direktīvu 80/1107/EEK un 90/394/EEK.

Pārbaudes apstākļi

Principā jādara zināmi dati, kas iegūti, veicot ādas absorbcijas pētījumus ar dzīvām žurkām *in vivo*. Ja tad, kad novērtējuma rezultātus, izmantojot šos datus, kas iegūti *in vivo*, ietver saskarsmes novērtējumā, saglabājas norāde par pārmērīgu saskarsmi, var būt nepieciešams veikt salīdzinošos absorbcijas pētījumus ar žurku un cilvēku ādu *in vivo*.

Testa vadlīnija

Jāizmanto attiecīgās *OECD* 417. vadlīnijas daļas. Pētījumu izstrādē var būt nepieciešams ņemt vērā aktīvās vielas (vielu) absorbcijas caur ādu pētījumu rezultātus.

7.4. **Pieejamie toksikoloģiskie dati, kas attiecas uz neaktīvām vielām**

Par katru vielu ir jāiesniedz paziņojuma un drošības datu lapas kopijas (ja tādi ir pieejami), kas ir tikuši iesniegti saskaņā ar Direktīvu 67/548/EEK un Komisijas 1991. gada 5. marta Direktīvu 91/155/EEK par sīki izstrādātas kārtības definēšanu un noteikšanu konkrētas informācijas sistēmā par bīstamām vielām, ieviešot Padomes Direktīvas 88/379/EEK [2] 10. pantu. Būtu jāiesniedz arī visa pārējā pieejamā informācija.

---

[1] OV L 196, 26.7.1990., 1. lpp.
[2] OV L 76, 22.3.1991., 35. lpp."