31994L0079

31.12.1994 *JURNALUL OFICIAL AL COMUNITĂȚILOR EUROPENE* L 354/16

DIRECTIVA 94/79/CE A COMISIEI
din 21 decembrie 1994
de modificare a Directivei 91/414/CEE a Consiliului privind introducerea pe piață a produselor fitosanitare

COMISIA COMUNITĂȚILOR EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene,

având în vedere Directiva 91/414/CEE a Consiliului din 15 iulie 1991 privind introducerea pe piață a produselor fitosanitare [1], astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 94/43/CE a Comisiei [2], în special articolul 18 alineatul (2),

întrucât anexele II și III la Directiva 91/414/CEE prevăd condițiile care trebuie îndeplinite pentru introducerea dosarului de includere a unei substanțe active în anexa I și, respectiv, a dosarului de omologare a unui produs fitosanitar;

întrucât este necesar să se precizeze pentru solicitanți, cu o cât mai mare precizie, în anexele II și III, detaliile privind informațiile necesare, respectiv circumstanțele, condițiile și protocoalele tehnice care se aplică pentru a se obține anumite date; întrucât este necesar să se introducă aceste dispoziții imediat ce sunt disponibile pentru a permite solicitanților să le folosească în pregătirea dosarelor lor;

întrucât de acum este posibilă o mai mare precizie în ceea ce privește datele necesare pentru studiile toxicologice și studiile de metabolism referitoare la substanța activă, prevăzute în anexa II partea A secțiunea 5;

întrucât de acum este posibilă o mai mare precizie în ceea ce privește datele necesare prevăzute în anexa III partea A secțiunea 7 pentru studiile toxicologice referitoare la produsul fitosanitar;

întrucât măsurile prevăzute de prezenta directivă sunt conforme cu avizul Comitetului fitosanitar permanent,

ADOPTĂ PREZENTA DIRECTIVĂ:

Articolul 1

Directiva 91/414/CEE se modifică după cum urmează:

1. în partea A din anexa II, secțiunea cu titlul „5. Studii de toxicitate și de metabolism pe substanța activă” se înlocuiește cu anexa I la prezenta directivă;

2. în partea A din anexa III, secțiunea cu titlul „7. Studii toxicologice” se înlocuiește cu anexa II la prezenta directivă;

3. punctul 1.2. din introducerea la anexele II și III se înlocuiește cu următorul text:

   „1.2. după caz, să fie colectată în conformitate cu versiunea cea mai recentă a orientărilor, menționate sau descrise în prezenta anexă; pentru studiile începute înainte de intrarea în vigoare a modificării prezentei anexe, informația trebuie colectată în conformitate cu orientările adecvate, validate la scară națională sau internațională sau, în absența acestora, cu orientările acceptate de autoritatea competentă;”;

4. la punctul 1.3 din introducerea la anexele II și III, se adaugă următorul text:

   „În special, în cazul în care în această anexă se face trimitere la o metodă CEE care reprezintă transpunerea unei metode stabilite de o organizație internațională (de exemplu, OCDE), statele membre pot accepta ca informația cerută să fie colectată în conformitate cu versiunea cea mai recentă a acestei metode, în cazul în care la începutul studiilor metoda CEE nu a fost încă actualizată.”

Articolul 2

Statele membre pun în aplicare actele cu putere de lege și actele administrative necesare pentru a se conforma prezentei directive până la 31 ianuarie 1996. Statele membre informează de îndată Comisia cu privire la aceasta.

Atunci când statele membre adoptă aceste dispoziții, ele conțin o trimitere la prezenta directivă sau sunt însoțite de o asemenea trimitere la data publicării lor oficiale. Statele membre stabilesc modalitatea de efectuare a acestei trimiteri.

Articolul 3

Prezenta directivă intră în vigoare la 1 februarie 1995.

Articolul 4

Prezenta directivă se adresează statelor membre.

Adoptată la Bruxelles, 21 decembrie 1994.

Pentru Comisie

René STEICHEN

Membru al Comisiei

---

[1] JO L 230, 19.8.1991, p. 1.
[2] JO L 227, 1.9.1994, p. 31.

ANEXA I

„5. *STUDII TOXICOLOGICE ȘI DE METABOLISM*

Introducere

(i) Informațiile furnizate, anexate celor privind unul sau mai multe preparate ce conțin substanța activă, trebuie să fie suficiente pentru a permite o evaluare a riscurilor pentru om ce decurg din manipularea și utilizarea produselor fitosanitare care conțin substanța activă și a riscului pentru om datorat reziduurilor conținute în alimente și în apă. În plus, informațiile trebuie să fie suficiente pentru:

— a permite luarea unei decizii cu privire la eventuala includere a substanței active în anexa I;

— a stabili condițiile sau restricțiile corespunzătoare referitoare la includerile în anexa I;

— a clasifica substanța activă din punct de vedere al riscurilor;

— a stabili o doză zilnică acceptabilă pertinentă (DZA) pentru om;

— a stabili niveluri acceptabile de expunere a operatorului (NAEO);

— a stabili simbolurile reprezentând pericolul, indicațiile referitoare la pericol și frazele tip referitoare la natura riscurilor și la recomandările de prudență pentru protecția omului, a animalelor și a mediului, care trebuie să figureze pe ambalaj (recipiente);

— a defini măsurile adecvate pentru îngrijirile de urgență, precum și măsurile adecvate privind diagnosticul corect și tratamentele terapeutice în caz de otrăvire la om și pentru

— a permite o evaluare privind natura și amploarea riscurilor pentru om, animale (specii care în mod normal sunt hrănite și crescute sau consumate de om) și a riscurilor pentru alte specii vertebrate care nu sunt vizate.

(ii) Trebuie să se examineze și să se raporteze toate efectele nefaste posibile descoperite pe parcursul studiilor toxicologice de rutină (inclusiv efectele la nivelul organelor și al anumitor sisteme determinate, respectiv imunotoxicitatea și neurotoxicitatea) și să se efectueze și să se raporteze studii suplimentare care pot fi necesare pentru analizarea mecanismului probabil în cauză, să se stabilească NOAEL (niveluri fără efect nefast observabil), precum și să se estimeze importanța acestor efecte. Trebuie să se raporteze toate datele biologice și informațiile disponibile pertinente pentru evaluarea profilului toxicologic al substanței testate.

(iii) Având în vedere influența pe care impuritățile o pot avea la nivelul comportamentului toxicologic, este esențial ca, pentru fiecare studiu propus, să se furnizeze o descriere detaliată (specificație) a materialului utilizat, menționat în secțiunea 1 punctul 11. Testele trebuie să se efectueze cu substanța activă cu specificația menționată, care va fi utilizată pentru fabricarea preparatelor ce urmează să fie autorizate, cu excepția cazului în care se solicită sau se autorizează o substanță marcată radioactiv.

(iv) În cazul în care studiile sunt efectuate cu o substanță activă produsă în laborator sau într-un sistem de producție de uzină pilot, studiile trebuie să se repete cu substanța activă așa cum este ea fabricată, cu excepția cazului în care se poate dovedi că substanța de test utilizată este, în esență, aceeași, în sensul testării și al evaluării toxicității. În caz de incertitudine, trebuie să se prezinte teste adecvate care permit să se facă legătura, pentru a permite adoptarea unei decizii privind eventuala necesitate de repetare a studiilor.

(v) În cazul studiilor în care dozarea se întinde pe o anumită perioadă, dozarea trebuie făcută, de preferință, cu un singur lot de substanță activă, în cazul în care stabilitatea permite acest lucru.

(vi) Pentru toate studiile, trebuie să se raporteze doza reală folosită, exprimată în miligrame pe kilogram corp, precum și în alte unități corespunzătoare. În cazul în care doza este integrată în alimentație, compusul pentru testare trebuie să fie distribuit uniform în porție.

(vii) În cazul în care, în urma metabolismului sau a altor procese care se produc în sau pe plantele tratate, sau în urma transformării produselor tratate, reziduul final (la care sunt expuși consumatorii sau lucrătorii menționați în anexa III punctul 7.2.3) conține o substanță care nu este substanța activă propriu-zisă și care nu este identificată ca fiind un metabolit la mamifere, trebuie să se efectueze studii de toxicitate pe acești componenți ai reziduului final, cu excepția cazului în care se poate demonstra că expunerea consumatorului sau a lucrătorului la aceste substanțe nu prezintă un risc important pentru sănătate. Nu trebuie să se efectueze studii de toxico-cinetică și de metabolism referitoare la metaboliți și la produși catabolici în cazul în care toxicitatea metabolitului nu poate fi dedusă din rezultatele disponibile referitoare la substanța activă.

(viii) Modul de administrare a substanței de test depinde de principalele tipuri de expunere. În cazul în care expunerea este, în esență, o expunere la faza gazoasă, este recomandabil să se realizeze studii pe cale inhalatoare, în locul studiilor pe cale orală.

5.1. **Studii de absorbție, de distribuție, de excreție și de metabolism la mamifere**

Este posibil ca singurele date necesare în acest scop să fie date foarte limitate, descrise în continuare, și să se refere la o singură specie de testare (de obicei șobolanul). Aceste date pot oferi informații utile pentru conceperea și interpretarea testelor de toxicitate ulterioare. Cu toate acestea, se recomandă să se reamintească faptul că informațiile referitoare la diferențele dintre specii pot fi determinante pentru extrapolarea la om a datelor referitoare la animal, iar informațiile privind penetrarea cutanată, absorbția, distribuția, excreția și metabolismul ar trebui să fie utile la evaluarea riscului pentru operator. Este imposibil să se precizeze cerințele detaliate referitoare la informațiile din toate domeniile, având în vedere că cerințele precise depind de rezultatele obținute pentru fiecare substanță de test specială.

Scopul testelor

Testele trebuie să furnizeze date suficiente pentru a permite:

— o evaluare a ratei și a importanței absorbției;

— o evaluare a distribuției în țesuturi și a ratei, precum și a importanței excretării substanței de test și a metaboliților importanți;

— identificarea metaboliților și a schemei metabolice.

Se recomandă, de asemenea, să se cerceteze efectul dozei la nivelul acestor parametri și să se determine dacă rezultatele sunt diferite după administrarea unei doze unice sau a unor doze repetate.

Situații în care sunt necesare testele

Trebuie să se realizeze și să se raporteze un studiu de toxico-cinetică pe șobolani (cale de administrare orală) pentru cel puțin două concentrații, precum și un studiu toxico-cinetic cu doze repetate, cu o singură concentrație, pe șobolani (cale de administrare orală). În anumite cazuri, poate fi necesară realizarea de studii complementare pe o altă specie (de exemplu, capra sau puiul de găină).

Orientare pentru test

Directiva 87/302/CEE a Comisiei din 18 noiembrie 1987 privind a noua adaptare la progresul tehnic a Directivei 67/548/CEE a Consiliului privind apropierea actelor cu putere de lege și a actelor administrative referitoare la clasificarea, ambalarea și etichetarea substanțelor periculoase [1], partea B, Toxico-cinetică.

5.2. **Toxicitate acută**

Studiile, datele și informațiile care urmează să fie furnizate și evaluate trebuie să fie suficiente pentru a permite evidențierea efectelor unei expuneri unice la substanța activă, în special stabilirea sau indicarea:

— toxicității substanței active;

— a evoluției pe parcursul timpului și a caracteristicilor efectelor, cu detalii exhaustive privind modificările comportamentale și eventualele constatări macropatologice la inspecția *post-mortem*;

— în cazul în care este posibil, a modului de acțiune toxică;

— a pericolului relativ în funcție de diferite căi de expunere.

În cazul în care accentul trebuie pus pe estimarea gradelor de toxicitate în cauză, informațiile obținute trebuie, de asemenea, să permită clasificarea substanței active în conformitate cu Directiva 67/548/CEE a Consiliului. Informațiile obținute datorită unui test de toxicitate acută prezintă o importanță deosebită pentru evaluarea pericolelor potențiale în caz de accident.

5.2.1. *Toxicitate orală*

Situații în care este necesar testul

Toxicitatea orală acută a substanței active trebuie raportată întotdeauna.

Orientare pentru test

Testul trebuie să se efectueze în conformitate cu anexa la Directiva 92/69/CEE a Comisiei din 31 iulie 1992 de adaptare pentru a șaptesprezecea oară la progresul tehnic a Directivei 67/548/CEE a Consiliului privind apropierea actelor cu putere de lege și a actelor administrative referitoare la clasificarea, ambalarea și etichetarea substanțelor periculoase [2], metoda B1 sau B1*a*.

5.2.2. *Toxicitate dermală*

Situații în care sunt necesare testele

Toxicitatea dermală acută a substanței active trebuie raportată întotdeauna.

Orientare pentru test

Trebuie să se analizeze efectele locale și sistemice. Testul trebuie să se efectueze în conformitate cu Directiva 92/69/CEE metoda B3.

5.2.3. *Toxicitatea inhalatoare*

Situații în care este necesar testul

Toxicitatea prin inhalare a substanței active trebuie raportată în cazul în care aceasta din urmă:

— este un gaz, în special lichefiat;

— trebuie să fie utilizată ca fumigant;

— trebuie să fie încorporată într-un preparat fumigen, un aerosol sau un generator de vapori;

— trebuie să fie utilizat cu ajutorul unui echipament de umbrire;

— are o presiune a vaporilor > 1×10^{-2} Pa și trebuie să fie încorporată în preparate care trebuie utilizate în spații închise, de exemplu, magazii sau sere;

— trebuie să fie încorporată în preparate sub formă de praf ce conțin o proporție semnificativă de particule cu un diametru < 50 μm (> 1 % pe baza greutății) sau

— trebuie să fie încorporată în preparate care se aplică printr-un procedeu care produce o proporție semnificativă de particule sau de picături cu un diametru < 50 μm (> 1 % pe baza greutății).

Orientare pentru test

Testul trebuie să se efectueze în conformitate cu Directiva 92/69/CEE metoda B2.

5.2.4. *Iritarea pielii*

Scopul testului

Testul trebuie să permită evidențierea capacității de iritare a pielii de către substanța activă, inclusiv reversibilitatea eventuală a efectelor observate.

Situații în care este necesar testul

Trebuie să se determine capacitatea de iritare a pielii de către substanța activă, cu excepția cazului în care, conform indicațiilor din orientarea pentru test, este posibil să se producă efecte grave la nivelul pielii sau în cazul în care aceste efecte pot fi excluse.

Orientare pentru test

Testul referitor la iritarea acută a pielii trebuie să se efectueze în conformitate cu Directiva 92/69/CEE metoda B4.

5.2.5. *Iritarea ochilor*

Scopul testului

Testul trebuie să permită evidențierea capacității de iritare a ochilor de către substanța activă, inclusiv reversibilitatea eventuală a efectelor observate.

Situații în care este necesar testul

Testul referitor la iritarea ochilor trebuie să se efectueze, cu excepția cazului în care, în conformitate cu orientarea pentru test, este posibil să se producă efecte grave la nivelul ochilor.

Orientare pentru test

Iritarea acută a ochilor trebuie să fie determinată în conformitate cu Directiva 92/69/CEE metoda B5.

5.2.6. *Sensibilizarea pielii*

Scopul testului

Testul trebuie să furnizeze date suficiente pentru a permite o evaluare a capacității substanței active de a provoca reacții de sensibilizare a pielii.

Situații în care este necesar testul

Testul trebuie realizat în toate cazurile, cu excepția cazului în care substanța este un sensibilizant cunoscut.

Orientare pentru test

Testul trebuie realizat în conformitate cu Directiva 92/69/CEE metoda B6.

5.3. **Toxicitate pe termen scurt**

Studiile de toxicitate pe termen scurt trebuie să fie concepute astfel încât să furnizeze informații privind cantitatea de substanță activă care poate fi tolerată fără a provoca efecte toxice în condițiile studiului. Aceste studii furnizează date utile privind riscurile la care se expun persoanele care manipulează și utilizează preparatele ce conțin substanța activă. Studiile pe termen scurt oferă, în special, o imagine generală ce determină efectele cumulate posibile ale substanței active și riscurile la care se supun lucrătorii expuși în mod intensiv. În plus, studiile pe termen scurt oferă informații utile pentru conceperea studiilor de toxicitate cronică.

Studiile, datele și informațiile furnizate și evaluate trebuie să fie suficiente pentru a permite evidențierea efectelor determinate de o expunere repetată la substanța activă și pentru a stabili sau indica în special:

— relația dintre doză și efectele nefaste;

— toxicitatea substanței active, inclusiv, în cazul în care este posibil, NOAEL;

— organele vizate, după caz;

— evoluția în timp și caracteristicile otrăvirii, cu detalii exhaustive privind modificările comportamentale și eventualele constatări macropatologice la inspecția *post-mortem*;

— efectele toxice speciale și modificările patologice produse;

— după caz, persistența și reversibilitatea anumitor efecte toxice observate în urma unei întreruperi a administrării;

— în cazul în care este posibil, modul de acțiune toxică;

— pericolul relativ în funcție de diferite căi de expunere.

5.3.1. *Studiu de 28 de zile pe cale orală*

Situații în care este necesar testul

Cu toate că nu este obligatoriu să se efectueze studii pe termen scurt de 28 de zile, acestea pot fi utile ca teste de orientare. În cazul în care sunt efectuate, este necesar să fie raportate, dat fiind faptul că rezultatele lor ar putea avea o valoare specială pentru identificarea reacțiilor de adaptare care pot fi mascate în studiile de toxicitate cronică.

Orientare pentru test

Testul trebuie să se efectueze în conformitate cu Directiva 92/69/CEE metoda B7.

5.3.2. *Studiu de 90 de zile pe cale orală*

Situații în care este necesar testul

Toxicitatea orală pe termen scurt (90 de zile) a substanței active la șobolan și la câine trebuie să fie raportată în orice circumstanță. Dacă, în cazul câinelui, se dovedește o sensibilitate mai mare și în cazul în care datele obținute pot prezenta un interes în vederea extrapolării la om a rezultatelor obținute, trebuie să se realizeze și să se raporteze un studiu de toxicitate de 12 luni pe câini.

Orientări pentru test

Directiva 87/302/CEE partea B, test de toxicitate orală subcronică.

5.3.3. *Alte căi*

Situații în care este necesar testul

Studiile suplimentare privind toxicitatea pe cale cutanată pot fi utile pentru evaluarea expunerii operatorului.

Pentru substanțele volatile (presiunea vaporilor > 10^{-2} pascal), este necesar avizul unui expert pentru a hotărî în cazul în care studiile pe termen scurt trebuie să fie realizate pe cale orală sau inhalatoare.

Orientări pentru test

— Studiu de toxicitate dermică de 28 de zile: Directiva 92/69/CEE metoda B9;

— Studiu de toxicitate dermică de 90 de zile: Directiva 87/302/CEE partea B, studiu de toxicitate dermică subcronică;

— Studiu de toxicitate de 28 de zile prin inhalare: Directiva 92/69/CEE metoda B8;

— Studiu de toxicitate de 90 de zile prin inhalare: Directiva 87/302/CEE partea B, studiu de toxicitate subcronică prin inhalare.

5.4. **Studii de genotoxicitate**

Scopul testului

Aceste studii prezintă interes pentru:

— prezicerea capacității genotoxice;

— identificarea precoce a cancerigenilor genotoxici;

— explicarea mecanismului de acțiune a anumitor cancerigeni.

Pentru a evita orice răspuns care poate fi rezultatul artefactelor din sistemul de testare, trebuie să se evite utilizarea de doze excesiv de toxice în testele de mutageneză *in vitro* sau *in vivo*. Această procedură trebuie considerată ca fiind o orientare generală. Se recomandă adoptarea unei atitudini suple, iar celelalte teste trebuie să se realizeze în funcție de interpretarea rezultatelor în fiecare etapă.

5.4.1. *Studii in vitro*

Situații în care sunt necesare testele

Testele de mutageneză *in vitro* (test bacterian referitor la mutația genetică, test de clastogenicitate în celulele de mamifere și test de mutație genetică în celulele de mamifere) trebuie să se realizeze întotdeauna.

Orientări pentru teste

Exemplele de teste admise sunt în special următoarele:

Directiva 92/69/CEE metoda B14 – Test de mutație revers pe *Salmonella Typhimurium*;

Directiva 92/69/CEE metoda B10 – Test de citogenicitate *in vitro* pe mamifere;

Directiva 87/302/CEE partea B, celule de mamifere *in vitro*, test de mutație genetică.

5.4.2. *Studii in vivo pe celule somatice*

Situații în care sunt necesare testele

În cazul în care toate rezultatele studiilor *in vitro* sunt negative, trebuie să se realizeze alte teste luându-se în considerare alte informații pertinente disponibile (inclusiv datele toxico-cinetice, toxico-dinamice, fizico-chimice și datele privind substanțe analoge). Aceste studii pot consta dintr-un studiu *in vivo* sau un studiu *in vitro* cu un sistem metabolic diferit de cel sau cele utilizate anterior.

În cazul în care testul citogenetic *in vitro* este pozitiv, trebuie să se efectueze un test *in vivo* pe celule somatice (analiza metafazelor celulelor măduvei osoase a rozătoarelor sau testul micronucleului la rozătoare).

În cazul în care unul dintre testele de mutație genetică *in vitro* este pozitiv, trebuie să se efectueze un test *in vivo* pentru a analiza sinteza neprogramată de ADN sau un «spot test» la șoarece.

Orientări pentru teste

Exemplele de orientări admise pentru teste sunt în special următoarele:

Directiva 92/69/CEE metoda B12 – Test de micronucleu;

Directiva 87/302/CEE partea B «spot test» la șoarece;

Directiva 92/69/CEE metoda B11 – Test de citogenicitate *in vivo* pe măduva osoasă la mamifere – Analiza cromozomială.

5.4.3. *Studii in vivo pe celule germinale*

Situații în care sunt necesare testele

În cazul în care oricare dintre rezultatele testelor efectuate *in vitro* pe celulele somatice este pozitiv, realizarea unui test *in vivo* care să permită determinarea efectelor la nivelul celulelor germinale poate fi justificată. Necesitatea efectuării acestor teste trebuie să fie examinată caz cu caz, luându-se în considerare informațiile privind toxico-cinetica, utilizarea și expunerea probabilă. Testele corespunzătoare trebuie să permită examinarea interacțiunii cu ADN (de exemplu, teste de letalitate dominantă), determinarea posibilității de dezvoltare a efectelor ereditare și, în cazul în care este posibil, estimarea cantitativă a acestora. Se știe că, dată fiind complexitatea lor, utilizarea studiilor cantitative presupune o justificare bine fondată.

5.5. **Toxicitate pe termen lung și cancerogeneză**

Scopurile testului

Studiile pe termen lung efectuate și raportate, luate în considerare împreună cu alte date și informații importante privind substanța activă, trebuie să fie suficiente pentru a permite evidențierea efectelor rezultate din expunerile repetate la substanța activă și suficiente în special pentru:

— identificarea efectelor nefaste rezultate din expunerea la substanța activă;

— identificarea organelor vizate, după caz;

— stabilirea relației doză-răspuns;

— identificarea modificărilor la nivelul semnelor și al manifestărilor de toxicitate observate;

— stabilirea NOAEL.

De asemenea, studiile de cancerogeneză luate în considerare împreună cu alte date și informații pertinente privind substanța activă trebuie să fie suficiente pentru a permite evaluarea pericolelor pentru om ca urmare a unor expuneri repetate la substanța activă, și trebuie să fie, în special, suficiente:

— pentru identificarea efectelor cancerigene rezultate din expunerea la substanța activă;

— pentru determinarea speciilor și a specificității organice a tumorilor induse;

— pentru stabilirea relației doză-răspuns;

— pentru cancerigenii care nu sunt genotoxici, identificarea dozei maxime fără efect nefast (doză prag).

Situații în care este necesar testul

Trebuie să se determine toxicitatea pe termen lung și cancerogeneza fiecărei substanțe active. În cazul în care, în situații excepționale, se declară că testele menționate nu sunt necesare, aceste declarații trebuie să fie pe deplin justificate, de exemplu, în cazul în care datele toxico-cinetice dovedesc că absorbția substanței active nu se face în tractul digestiv, prin piele sau prin sistemul respirator.

Condiții de testare

Un studiu de toxicitate pe termen lung și un studiu de cancerogeneză pe cale orală (doi ani) referitoare la substanța activă trebuie să se efectueze pe șobolan; aceste studii pot fi combinate.

De asemenea, trebuie să se efectueze un studiu de cancerogeneză a substanței active pe șoarece.

În cazul în care se presupune că există un mecanism de cancerogeneză care nu este genotoxic, trebuie să se furnizeze un dosar bine argumentat, însoțit de date experimentale pertinente, inclusiv cele necesare pentru a explica eventualele mecanisme în cauză.

În cazul în care punctele tip de referință pentru reacțiile la tratament sunt reprezentate de date provenite din controale simultane, datele de control istorice pot fi utile la interpretarea anumitor studii de cancerogeneză. În cazul în care sunt prezentate, datele de control istorice trebuie să se refere la aceeași specie și la aceeași tulpină a animalelor ținute în condiții similare și să provină din studii făcute în aceeași perioadă. Informațiile privind datele de control istorice furnizate trebuie să cuprindă:

— identificarea speciei și a tulpinii, numele furnizorului și identificarea coloniei specifice în cazul în care furnizorul este stabilit în mai multe locații geografice;

— numele laboratorului și datele la care a fost realizat studiul;

— descrierea condițiilor generale în care au fost ținute animalele, inclusiv tipul sau marca porției alimentare și, în cazul în care este posibil, cantitățile consumate;

— vârsta aproximativă, exprimată în zile, a animalelor martor la începutul studiului și la data sacrificării animalelor sau a morții lor;

— descrierea schemei de mortalitate a grupului martor constatată în timpul sau la sfârșitul studiului și alte observații pertinente (de exemplu, boli, infecții);

— numele laboratorului și al experților, oameni de știință responsabili de realizarea studiului și de colectarea și interpretarea datelor patologice referitoare la studiu;

— o declarație referitoare la natura tumorilor care pot fi combinate pentru a produce oricare dintre datele de incidență.

Dozele experimentate, inclusiv doza cea mai ridicată, trebuie să fie selectate pe baza rezultatelor testelor pe termen scurt și, în cazul în care acestea sunt disponibile, la data programării studiilor luate în considerare pe baza datelor de metabolism și toxico-cinetice. Doza cea mai ridicată aplicată în studiul cancerogenezei ar trebui să producă semne de toxicitate minimă, respectiv o atenuare ușoară a creșterii în greutate corporală (mai puțin de 10 %), fără să provoace nici necroza țesuturilor sau saturația metabolică, nici alterarea substanțială a duratei de viață normale datorate altor efecte decât tumorilor. În cazul în care studiul de

toxicitate pe termen lung este efectuat separat, doza cea mai ridicată ar trebui să producă semne evidente de toxicitate fără să provoace o letalitate excesivă. Dozele cele mai ridicate care produc o toxicitate excesivă nu sunt considerate ca fiind pertinente pentru evaluările care urmează să fie efectuate.

La colectarea datelor și la întocmirea rapoartelor, incidența tumorilor benigne și cea a tumorilor maligne nu trebuie să fie combinată, cu excepția cazului în care există o dovadă clară că tumorile benigne se transformă, în timp, în tumori maligne. De asemenea, tumorile diferite, neasociate, benigne sau maligne, care apar în același organ, nu trebuie să fie combinate la elaborarea rapoartelor. Pentru a evita orice confuzie, trebuie să se utilizeze o terminologie asemănătoare cu cea stabilită de American Society of Toxicologic Pathologists ([3]) sau Hannover Tumour Registry (RENI) în nomenclatura și elaborarea rapoartelor referitoare la tumori. Trebuie să se identifice sistemul utilizat.

Este de o importanță capitală ca materialul biologic reținut pentru examenul histopatologic să conțină material selectat pentru a oferi alte informații privind leziunile constatate pe parcursul examenului macropatologic. În cazul în care acestea sunt corespunzătoare pentru elucidarea mecanismului de acțiune și în cazul în care sunt disponibile, trebuie să se efectueze și să se raporteze tehnicile histologice specifice (colorația), tehnicile histochimice și examenele la microscop electronic.

Orientare pentru test

Studiile trebuie să se efectueze în conformitate cu Directiva 87/302/CEE partea B, studiul toxicității cronice, studiul cancerogenezei sau studiul combinat de toxicitate cronică și de cancerogeneză.

5.6. **Test de reproducere**

Efectele nefaste pentru reproducere sunt de două tipuri:

— tulburări de fertilitate masculină sau feminină;

— efecte la nivelul dezvoltării normale a descendenților (toxicitatea dezvoltării).

Trebuie să se cerceteze și să se raporteze efectele posibile la nivelul aspectelor fiziologice ale reproducerii atât la masculi, cât și la femele, precum și eventualele efecte la nivelul dezvoltării prenatale și postnatale. În cazul în care, în situații excepționale, aceste teste sunt declarate ca fiind inutile, astfel de afirmații trebuie să fie pe deplin justificate.

În cazul în care punctele tip de referință pentru reacțiile la tratament sunt reprezentate de date provenite din controale simultane, datele de control istorice pot fi utile la interpretarea anumitor studii de reproducere speciale. În cazul în care sunt prezentate, datele de control istorice trebuie să se refere la aceeași specie și la aceeași tulpină a animalelor ținute în condiții similare și să provină din studii făcute în aceeași perioadă. Informațiile privind datele de control istorice furnizate trebuie să cuprindă:

— identificarea speciei și a tulpinii, numele furnizorului și identificarea coloniei specifice în cazul în care furnizorul este stabilit în mai multe locații geografice;

— numele laboratorului și datele la care a fost realizat studiul;

— descrierea condițiilor generale în care au fost ținute animalele, inclusiv tipul sau marca porției alimentare și, în cazul în care este posibil, cantitățile consumate;

— vârsta aproximativă, exprimată în zile, a animalelor martor la începutul studiului și la data sacrificării animalelor sau a morții lor;

— descrierea schemei de mortalitate a grupului martor constatată în timpul sau la sfârșitul studiului și alte observații pertinente (de exemplu, boli, infecții);

— numele laboratorului și al experților, oameni de știință responsabili de realizarea studiului și de colectarea și interpretarea datelor toxicologice referitoare la studiu.

5.6.1. *Studii pe mai multe generații*

Scopul testului

Studiile raportate, luate în considerare împreună cu alte date și informații importante pe substanța activă, trebuie să fie suficiente pentru a permite evidențierea efectelor pentru reproducere ce decurg dintr-o expunere repetată la substanța activă și trebuie să fie suficiente în special pentru:

— identificarea efectelor directe și indirecte la nivelul reproducerii ale unei expuneri la substanța activă;

— identificarea ratei de creștere a efectelor toxice globale (constatate în timpul testelor de toxicitate cronică și pe termen scurt);

— stabilirea relației doză-răspuns; identificarea modificărilor la nivelul semnelor și al manifestărilor de toxicitate observate;

— stabilirea NOAEL.

Situații în care este necesar testul

Un studiu de reproducere pe două generații la șobolani trebuie raportat întotdeauna.

Orientare pentru test

Testele trebuie să se efectueze în conformitate cu Directiva 87/302/CEE partea B, test de reproducere pe două generații. În plus, trebuie să se raporteze greutatea organelor de reproducere.

Studii suplimentare

Pentru a obține o mai bună interpretare a efectelor la nivelul reproducerii și în măsura în care această informație nu este încă disponibilă, poate fi util să se realizeze studii suplimentare în scopul raportării informațiilor cu privire la punctele următoare:

— studii separate pentru masculi și femele;

— studii în trei etape («segment»);

— test de letalitate dominantă pentru fertilitatea masculină;

— cuplări încrucișate de masculi tratați cu femele netratate și invers;

— efect la nivelul spermatogenezei;

— efecte la nivelul ovogenezei;

— motilitate, mobilitate și morfologie a spermatozoizilor;

— studiu de activitate hormonală.

5.6.2. *Studii de dezvoltare*

Scopul testului

Studiile raportate luate în considerare împreună cu alte date și informații pertinente privind substanța activă trebuie să fie suficiente pentru a permite evaluarea efectelor la nivelul dezvoltării embrionului și a fetusului, în urma unei expuneri repetate la substanța activă și trebuie să fie suficiente în special pentru:

— identificarea efectelor directe și indirecte la nivelul dezvoltării embrionului și a fetusului în urma unei expuneri la substanța activă;

— identificarea toxicității la mamă;

— stabilirea unei relații între răspunsurile observate și doză atât la femele, cât și la descendenți;

— identificarea modificărilor la nivelul semnelor și al manifestărilor toxicității observate;

— stabilirea NOAEL.

Pe de altă parte, testele oferă informații suplimentare cu privire la orice agravare a efectelor toxice globale la animalele gravide.

Situații în care este necesar testul

Testele trebuie să se efectueze întotdeauna.

Condiții de testare

Toxicitatea pentru dezvoltare trebuie să fie determinată la șobolan și la iepure după o expunere pe cale orală. Se consemnează separat malformațiile și modificările. În raport trebuie să se prezinte un glosar terminologic și principiile de diagnostic pentru toate malformațiile și modificările.

Orientare pentru teste

Testele trebuie efectuate în conformitate cu Directiva 87/302/CEE partea B, studiu de teratogenicitate.

5.7. **Studii de neurotoxicitate întârziată**

Scopul testului

Testul trebuie să furnizeze date suficiente pentru a examina în cazul în care substanța activă poate provoca o neurotoxicitate întârziată după o expunere acută.

Situații în care sunt necesare testele

Aceste studii trebuie să se efectueze pentru substanțele cu structură analogă sau înrudită cu structura celor care ar putea induce o neurotoxicitate întârziată, ca de exemplu organofosfații.

Orientare pentru teste

Testele trebuie să se efectueze în conformitate cu Orientarea 418 a OCDE.

5.8. **Alte studii toxicologice**

5.8.1. *Studii de toxicitate a metaboliților menționați la punctul (vii) din introducere*

Studiile complementare privind substanțele, altele decât substanța activă, nu sunt necesare, în mod obișnuit.

Deciziile privind necesitatea efectuării acestor studii complementare trebuie să fie luate pentru fiecare caz în parte.

5.8.2. *Studii complementare pe substanța activă*

În anumite cazuri, se poate impune efectuarea de studii complementare pentru clarificarea anumitor efecte observate. Aceste studii pot cuprinde:

— studii privind absorbția, distribuția, excreția și metabolismul;

— studii privind potențialul neurotoxic;

— studii privind potențialul imunotoxicologic;

— studii pe alte căi de administrare.

Deciziile privind necesitatea efectuării acestor studii complementare trebuie să fie luate pentru fiecare caz în parte, luând în considerare rezultatele studiilor toxicologice și de metabolism existente și cele mai importante tipuri de expunere.

Studiile necesare pot fi concepute pe bază individuală, luând în considerare parametrii specifici de examinat și obiectivele care trebuie să fie atinse.

5.9. **Date medicale**

În cazul în care acestea sunt disponibile și fără a aduce atingere dispozițiilor articolului 5 din Directiva 80/1107/CEE a Consiliului din 27 noiembrie 1980 privind protecția lucrătorilor împotriva riscurilor legate de expunerea la agenți chimici, fizici și biologici în timpul lucrului ([4]), trebuie să fie prezentate datele și informațiile practice importante pentru recunoașterea simptoamelor de otrăvire și privind eficacitatea primelor îngrijiri și a măsurilor terapeutice. Trebuie să se furnizeze trimiteri mai specifice privind studiul pe animale al farmacologiei referitoare la antidoturi sau la siguranță. După caz, trebuie să se studieze și să se raporteze eficacitatea antidoturilor potențiale împotriva otrăvirii.

Datele și informațiile importante pentru efectele expunerii omului, în cazul în care sunt disponibile și au calitatea necesară, au o valoare deosebită deoarece confirmă fundamentul extrapolărilor făcute și al concluziilor referitoare la organismele vizate, la relațiile doză-răspuns și la reversibilitatea efectelor toxice. Aceste date pot fi obținute după o expunere accidentală sau profesională.

5.9.1. *Supraveghere medicală a personalului uzinei de producție*

Trebuie să se prezinte rapoarte referitoare la programele de supraveghere a sănătății personalului, însoțite de informații detaliate privind conceperea programului, expunerea la substanța activă și expunerea la alte produse chimice. Aceste rapoarte, în cazul în care este posibil, trebuie să cuprindă date pertinente din punct de vedere al mecanismului de acțiune al substanței active. Ele mai trebuie să cuprindă, eventual, în cazul în care sunt disponibile, date referitoare la persoanele expuse din uzinele de producție sau după aplicarea substanței active (de exemplu, în teste de eficacitate).

Informațiile disponibile privind sensibilizarea, inclusiv reacția alergică a lucrătorilor și a altor persoane expuse la substanța activă, trebuie să fie furnizate și să cuprindă, după caz, informații referitoare la orice incidență de hipersensibilitate. Informațiile furnizate trebuie să cuprindă detalii privind frecvența, nivelul și durata expunerii, simptoamele observate și alte informații clinice pertinente.

5.9.2. *Observație directă, de exemplu caz clinic și caz de otrăvire*

Rapoartele disponibile provenite din surse bibliografice publice privind cazuri clinice și cazuri de otrăvire trebuie, în cazul în care sunt luate din reviste autorizate sau din rapoarte oficiale, să fie prezentate împreună cu toate studiile de urmărire întreprinse. Aceste rapoarte trebuie să cuprindă descrieri exhaustive ale naturii, ale gradului și ale duratei expunerii, precum și simptoamele clinice observate, dispozițiile referitoare la primele îngrijiri și măsuri terapeutice aplicate, precum și datele măsurate și observațiile făcute. Rezumatul sau informațiile succinte nu prezintă interes.

În cazul în care este însoțită de precizări suficiente, o astfel de documentație poate prezenta o valoare deosebită pentru confirmarea validității extrapolărilor la om pornind de la datele referitoare la animale și pentru identificarea efectelor nefaste neprevăzute specifice omului.

5.9.3. *Observații privind expunerea populației în general și, după caz, studii epidemiologice*

În cazul în care acestea există și în cazul în care sunt însoțite de date privind gradele și durata expunerii și în cazul în care sunt realizate în conformitate cu standardele ([5]) recunoscute, studiile epidemiologice prezintă un interes deosebit și trebuie să fie raportate.

5.9.4. *Diagnosticul otrăvirii (determinarea substanței active, a metaboliților), semne specifice otrăvirii, teste clinice*

O descriere detaliată a semnelor și a simptoamelor clinice ale otrăvirii, inclusiv semnele și simptoamele precoce, precum și detalii complete privind testele clinice utile în scopul diagnosticării trebuie, după caz, să fie furnizată și să cuprindă informații detaliate privind evoluția în timp în ceea ce privește ingestia, expunerea cutanată sau inhalarea a diverse cantități de substanță activă.

5.9.5. *Tratament propus: primele îngrijiri, antidoturi, tratament medical*

Trebuie prevăzute primele îngrijiri care se acordă în caz de otrăvire (reală sau presupusă) și în caz de contaminare a ochilor.

Tratamentele terapeutice care se aplică în caz de otrăvire sau de contaminare a ochilor, inclusiv, eventual, utilizarea antidotului, trebuie să facă obiectul unei descrieri detaliate. Trebuie să se furnizeze informațiile care se bazează pe experiența practică, eventual disponibilă, și, în alte cazuri, pe considerații teoretice, cum ar fi eficacitatea tratamentelor terapeutice înlocuitoare, în ultimă instanță. Trebuie să se descrie contraindicațiile legate de anumite tratamente, în special cele referitoare la «probleme medicale generale» și condițiile.

5.9.6. *Efecte previzibile ale unei otrăviri*

În cazul în care sunt cunoscute, efectele previzibile ale unei otrăviri și durata acestora trebuie să fie descrise și să cuprindă:

— impactul tipului, al nivelului și al duratei expunerii sau a ingestiei;

— intervalele de timp variabile între expunere sau ingestie și începerea tratamentului.

5.10. **Rezumatul toxicologiei la mamifere și evaluarea globală**

Trebuie să se prezinte un rezumat al tuturor datelor și informațiilor furnizate în conformitate cu punctele 5.1 – 5.10 și acesta trebuie să cuprindă o evaluare detaliată și critică a datelor menționate pe baza criteriilor și orientărilor pertinente privind evaluarea și luarea deciziei, luându-se în considerare în special riscurile potențiale sau efective pentru om și animale, precum și amploarea, calitatea și fiabilitatea bazei de date.

După caz, având în vedere profilul analitic al loturilor substanței active (punctul 1.11) și toate studiile complementare efectuate [punctul 5 (iv)], trebuie susținută pertinența datelor propuse pentru evaluarea profilului toxicologic al substanței fabricate.

Pornind de la o evaluare a bazei de date, precum și a criteriilor și a orientărilor pertinente privind decizia, trebuie să se prezinte justificări pentru NOAEL, propuse pentru fiecare studiu pertinent.

Pe baza acestor date trebuie să se prezinte propuneri fondate științific, referitoare la stabilirea unei DZA, a unui NAEO (al NAEO) privind substanța activă.

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

ANEXA II

„7. STUDII DE TOXICITATE

Pentru o bună evaluare a toxicității preparatelor, trebuie să existe informații suficiente cu privire la toxicitatea acută, iritarea și sensibilizarea cauzate de substanța activă. În cazul în care este posibil, trebuie să se prezinte informații suplimentare privind modul de acțiune și orice alt aspect toxicologic cunoscut al substanței active.

Ținând seama de influența pe care o pot exersa impuritățile și alte componente la nivelul comportamentului toxicologic, este esențial să se furnizeze, pentru toate studiile propuse, o descriere detaliată (specificație) a materialului utilizat. Trebuie să se efectueze teste cu produsul fitosanitar care urmează să fie omologat.

7.1. **Toxicitate acută**

Studiile, datele și informațiile care trebuie să fie furnizate și evaluate trebuie să fie suficiente pentru a permite evidențierea efectelor unei expuneri unice la produsul fitosanitar, în special determinarea sau indicarea:

— toxicității produsului fitosanitar;

— toxicității produsului fitosanitar în raport cu substanța activă;

— evoluției în timp și a caracteristicilor efectului cu detalii complete privind modificările comportamentale și rezultatele macropatologice eventuale ale unei examinări *post-mortem*;

— în cazul în care este posibil, a mecanismului acțiunii toxice;

— pericolului relativ în funcție de diferite căi de expunere.

În cazul în care trebuie să se pună accentul pe estimarea nivelurilor de toxicitate luate în considerare, informațiile obținute trebuie să permită, de asemenea, clasificarea produsului fitosanitar în conformitate cu Directiva 78/631/CEE. Informațiile obținute datorită testelor de toxicitate acută au o valoare deosebită pentru evaluarea pericolelor pe care riscă să le prezinte cazurile accidentale.

7.1.1. *Orală*

Situații în care este necesar testul

Trebuie să se efectueze întotdeauna un test de toxicitate acută pe cale orală, cu excepția cazului în care solicitantul poate justifica, la cererea autorității competente, că se poate invoca articolul 3 alineatul (2) din Directiva 78/631/CEE.

Orientare pentru test

Testul trebuie să se efectueze în conformitate cu Directiva 92/69/CEE metoda B1 sau B1*a*.

7.1.2. *Dermală*

Situații în care este necesar testul

Trebuie să se efectueze întotdeauna un test de toxicitate acută pe cale dermală, cu excepția cazului în care solicitantul poate justifica, la cererea autorității competente, că se poate invoca articolul 3 alineatul (2) din Directiva 78/631/CEE.

Orientare pentru test

Testul trebuie să se efectueze în conformitate cu Directiva 92/69/CEE metoda B3.

7.1.3. *Inhalatoare*

Scopul testului

Testul trebuie să determine toxicitatea prin inhalarea, la șobolani, a unui produs fitosanitar sau a fumului pe care acesta îl degajă.

Situații în care este necesar testul

Testul trebuie să se efectueze în cazul în care produsul fitosanitar:

— este un gaz, în special lichefiat;

— este un preparat fumigen sau un fumigant;

— este utilizat cu ajutorul unui echipament de umbrire;

— este un preparat care produce vapori;

— este un aerosol;

— este o pudră ce conține o proporție semnificativă de particule cu un diametru < 50 μm (> 1 % pe baza greutății);

— se aplică din aeronave în cazul în care expunerea prin inhalare este pertinentă;

— în cazul în care produsul fitosanitar conține o substanță activă a cărei presiune a vaporilor este > 1×10^{-2} Pa și trebuie să fie utilizat în spații închise, ca de exemplu magazii sau sere;

— trebuie să fie aplicat conform unui procedeu ce produce o proporție semnificativă de particule sau picături cu un diametru < 50 μm (> 1 % pe baza greutății).

Orientare pentru test

Testul trebuie să se efectueze în conformitate cu Directiva 92/69/CEE metoda B2.

7.1.4. *Iritarea pielii*

Scopul testului

Testul trebuie să permită evidențierea capacității iritante pentru piele a produsului fitosanitar, inclusiv reversibilitatea potențială a efectelor observate.

Situații în care este necesar testul

Trebuie să se determine capacitatea de iritare a pielii de către produsul fitosanitar, cu excepția cazului în care, așa cum este indicat în orientarea pentru test, este probabil să apară efecte grave la nivelul pielii sau în cazul în care aceste efecte pot fi excluse.

Orientare pentru test

Testul trebuie să se efectueze în conformitate cu Directiva 92/69/CEE metoda B4.

7.1.5. *Iritarea ochilor*

Scopul testului

Testul trebuie să permită evidențierea capacității iritante pentru ochi a produsului fitosanitar, inclusiv reversibilitatea potențială a efectelor observate.

Situații în care este necesar testul

Trebuie să se efectueze testele de iritare a ochilor, cu excepția cazului în care este probabil, în conformitate cu orientarea pentru test, ca testele să fie extrem de nocive pentru ochi.

Orientarea pentru test

Iritarea ochilor trebuie determinată în conformitate cu Directiva 92/69/CEE metoda B5.

7.1.6. *Sensibilizarea pielii*

Scopul testului

Testul furnizează informații suficiente pentru evaluarea capacității produsului fitosanitar de a provoca reacții de sensibilizare a pielii.

Situații în care sunt necesare testele

Testele trebuie să se efectueze întotdeauna, cu excepția cazului în care substanțele active sau coformulanții sunt recunoscuți ca având o capacitate de sensibilizare.

Orientarea pentru test

Testele trebuie să se efectueze în conformitate cu Directiva 92/69/CEE metoda B6.

7.1.7. *Studii complementare pentru combinațiile de produse fitosanitare*

Scopul testului

În anumite cazuri, poate fi necesară efectuarea studiilor menționate la punctele 7.1.1 – 7.1.6 pentru o combinație de produse fitosanitare, în cazul în care eticheta produsului cuprinde indicații de utilizare a produsului fitosanitar împreună cu alte produse fitosanitare și/sau cu adjuvanți amestecați în rezervorul aparatului de pulverizare. Deciziile cu privire la necesitatea studiilor complementare trebuie să fie luate în funcție de fiecare caz în parte, luând în considerare rezultatele studiilor de toxicitate acută referitoare la diferite produse fitosanitare, posibilitatea de expunere la combinația de produse în cauză și informațiile disponibile sau experiența practică privind produsele în cauză sau produsele similare.

7.2. **Date referitoare la expunere**

7.2.1. *Expunerea operatorului*

Riscurile produselor fitosanitare pentru utilizatori depind de proprietățile fizice, chimice și toxicologice ale produsului fitosanitar, precum și de tipul produsului (nediluat/diluat) și de calea, gradul și durata expunerii. Trebuie să se prezinte și să se raporteze informații și date suficiente pentru a permite o evaluare a intensității expunerii la substanțele active și/sau la compușii importanți din punct de vedere toxicologic ai produsului fitosanitar, care se poate produce în condițiile de utilizare propuse. Acestea trebuie să furnizeze o bază de selectare a măsurilor de protecție adecvate, inclusiv echipamentul de protecție individuală care trebuie utilizat de către operatori și menționat pe etichetă.

7.2.1.1. *Estimarea expunerii operatorului*

Scopul estimării

Trebuie să se facă o estimare cu ajutorul utilizării unui model de calcul adecvat, în cazul în care există, care trebuie să permită o evaluare a expunerii la care operatorul este supus, în mod probabil, în condițiile de utilizare propuse.

Situații în care este necesară estimarea

Trebuie să se efectueze întotdeauna o estimare a expunerii operatorului.

Condiții de estimare

Trebuie să se facă o estimare pentru fiecare metodă de aplicare și pentru fiecare tip de echipament de aplicare propuse pentru produsul fitosanitar, luând în considerare cerințele ce rezultă din aplicarea dispozițiilor Directivei 78/631/CEE în materie de clasificare și etichetare pentru manipularea produsului eventual diluat, precum și diferitele tipuri și dimensiuni ale recipientelor care trebuie utilizate, operațiunile de amestecare și încărcare, aplicarea produsului fitosanitar, condițiile climaterice și curățarea și întreținerea obișnuită a echipamentului de aplicare.

În primul rând, trebuie să se facă o estimare în ipoteza în care operatorul nu utilizează nici un echipament de protecție individuală.

După caz, trebuie să se facă o a doua estimare în ipoteza în care operatorul nu utilizează un echipament de protecție eficace și disponibil pe piață. În cazul în care măsurile de protecție sunt specificate pe etichetă, estimarea trebuie să țină seama de acest lucru.

7.2.1.2. *Măsurarea expunerii operatorului*

Scopul testului

Testul trebuie să furnizeze date suficiente pentru a permite o evaluare a expunerii la care poate fi supus operatorul în condițiile de utilizare propuse.

Situații în care este necesar testul

Datele efective de expunere referitoare la căile principale de expunere trebuie să fie raportate în cazul în care evaluarea riscului indică faptul că se depășește o valoare limită privind sănătatea. Acest caz se întâlnește, de exemplu, în cazul în care rezultatele estimării referitoare la expunerea operatorului furnizate la punctul 7.2.1.1 indică faptul că:

— nivelul(nivelurile) acceptabil(e) de expunere a operatorului (NAEO) stabilit(e) în caz de includere a substanței(substanțelor) active în anexa I poate(pot) fi depășit(e) și/sau

— valorile limită stabilite pentru substanța activă și/sau pentru compușii importanți din punct de vedere toxicologic ai produșilor fitosanitari, în conformitate cu Directiva 80/1107/CEE privind protecția lucrătorilor împotriva riscurilor legate de o expunere la agenți chimici, fizici și biologici în timpul lucrului și în conformitate cu Directiva 90/394/CEE a Consiliului din 28 iunie 1990 privind protecția lucrătorilor la locul de muncă împotriva riscurilor legate de expunerea la agenți cancerigeni [1]

pot fi depășite.

Datele reale privind expunerea trebuie să fie, de asemenea, raportate în cazul în care, pentru efectuarea estimării prevăzute la punctul 7.2.1.1, nu sunt disponibile nici un model de calcul adecvat și nici o dată adecvată.

În cazul în care expunerea cutanată este calea de expunere principală, un test de absorbție prin piele sau un studiu de toxicitate dermală subacută, în cazul în care nu sunt deja disponibile, pot fi teste înlocuitoare utile pentru a furniza datele necesare finalizării estimării prevăzute la punctul 7.2.1.1.

Condiții de testare

Testul trebuie să se efectueze în condiții de expunere realiste, luându-se în considerare condițiile de utilizare propuse.

7.2.2. *Expunerea persoanelor prezente*

Persoanele prezente pot fi expuse în timpul aplicării produselor fitosanitare. Trebuie să se raporteze informații și date suficiente pentru a furniza o bază de selectare a condițiilor de utilizare adecvate, inclusiv interzicerea accesului persoanelor prezente la locul tratamentului și distanțele care trebuie respectate.

Scopul estimării

Trebuie să se facă o estimare cu ajutorul unui model de calcul adecvat, în cazul în care există, pentru a permite o evaluare a expunerii probabile a persoanelor prezente în condițiile de utilizare propuse.

Situații în care este necesară estimarea

Trebuie să se efectueze întotdeauna o estimare a expunerii persoanelor prezente.

Condiții de estimare

Trebuie să se facă o estimare de expunere a persoanelor prezente pentru fiecare metodă de aplicare. Estimarea trebuie făcută în ipoteza în care persoanele prezente nu poartă nici un echipament de protecție individuală.

Măsurarea expunerii persoanelor prezente poate fi necesară în cazul în care estimările prezintă o situație îngrijorătoare.

7.2.3. *Expunerea lucrătorilor*

Lucrătorii pot fi expuși în urma aplicării produselor fitosanitare la intrarea pe terenurile sau în locațiile tratate sau prin manipularea plantelor sau a produselor vegetale tratate pe care persistă reziduuri. Trebuie să se raporteze informații și date suficiente pentru a furniza o bază de selectare a dispozițiilor de protecție adecvate, inclusiv perioadele de așteptare și de excludere din locații.

7.2.3.1. *Estimarea expunerii lucrătorilor*

Scopul estimării

Trebuie să se facă o estimare pe baza unui model de calcul adecvat, în cazul în care acest model există, pentru a permite o evaluare a expunerii lucrătorilor care se poate produce în condițiile de utilizare propuse.

Situații în care este necesară estimarea

Trebuie să se efectueze întotdeauna o estimare a expunerii lucrătorilor.

Condiții de estimare

Trebuie să se facă o estimare a expunerii lucrătorilor pentru fiecare cultură și pentru fiecare sarcină care urmează să fie realizată.

În primul rând, estimarea trebuie făcută pe baza datelor disponibile privind expunerea preconizată în ipoteza în care lucrătorul nu folosește echipament de protecție individuală.

După caz, se face o a doua estimare în ipoteza în care lucrătorul folosește un echipament de protecție eficace, disponibil pe piață.

După caz, se face o altă estimare, pe baza datelor obținute, privind cantitatea de reziduuri dezabsorbabile în condițiile de utilizare propuse.

7.2.3.2. *Măsurarea expunerii lucrătorilor*

Scopul testului

Testul trebuie să furnizeze date suficiente pentru a permite evaluarea expunerii probabile a lucrătorilor în condițiile de utilizare propuse.

Situații în care este necesar testul

Trebuie să se raporteze datele referitoare la expunerea reală prin calea/căile de expunere principale în cazul în care evaluarea riscurilor indică faptul că se depășește o valoare limită privind sănătatea. Acest caz se întâlnește, de exemplu, în cazul în care rezultatele estimării expunerii lucrătorilor menționate la punctul 7.2.3.1 indică faptul că:

— nivelul acceptabil de expunere a operatorului (NAEO) stabilit în caz de înscriere a(le) substanței(substanțelor) active în anexa I poate fi depășit

și/sau

— valorile limită stabilite pentru substanța activă și/sau pentru compusul(compușii) important(importanți) din punct de vedere toxicologic al(ai) produșilor fitosanitari, în conformitate cu Directiva 80/1107/CEE privind protecția lucrătorilor împotriva riscurilor legate de o expunere la agenți chimici, fizici și biologici în timpul lucrului și în conformitate cu Directiva 90/394/CEE a Consiliului privind protecția lucrătorilor la locul de muncă împotriva riscurilor legate de expunerea la agenți cancerigeni

pot fi depășite.

Datele reale privind expunerea trebuie să fie, de asemenea, raportate în cazul în care, pentru efectuarea estimării prevăzute la punctul 7.2.3.1, nu sunt disponibile nici un model de calcul adecvat și nici o dată adecvată.

În cazul în care expunerea cutanată este calea de expunere principală, un test de absorbție prin piele, în cazul în care nu este deja disponibil, poate fi un test înlocuitor util pentru a furniza datele necesare finalizării estimării prevăzute la punctul 7.1.3.1.

Condiții de testare

Testul trebuie să se efectueze în condiții de expunere realiste, luându-se în considerare condițiile de utilizare propuse.

7.3. **Absorbția cutanată**

Scopul testului

Testul trebuie să prezinte o măsurare a absorbției prin piele a substanței active și a compușilor importanți din punct de vedere toxicologic.

Situații în care este necesar testul

Studiul trebuie să se efectueze în cazul în care expunerea cutanată este o cale de expunere semnificativă și în cazul în care evaluarea riscului indică faptul se depășește o valoare limită privind sănătatea. Acest caz se întâlnește, de exemplu, în cazul în care rezultatele estimării sau ale măsurării expunerii operatorului menționate la punctele 7.2.1.1 și 7.2.1.2 indică faptul că:

— nivelul(nivelurile) acceptabil(e) de expunere a operatorului (NAEO) stabilit(e) în caz de includere a substanței(substanțelor) active în anexa I poate(pot) fi depășit(e);

și/sau

— valorile limită stabilite pentru substanța activă și/sau pentru compusul(compușii) important(importanți) din punct de vedere toxicologic al(ai) produșilor fitosanitari, în conformitate cu Directiva 80/1107/CEE privind protecția lucrătorilor împotriva riscurilor legate de o expunere la agenți chimici, fizici și biologici în timpul lucrului și în conformitate cu Directiva 90/394/CEE Consiliului privind protecția lucrătorilor la locul de muncă împotriva riscurilor legate de expunerea la agenți cancerigeni pot fi depășite.

Condiții de testare

În principiu, datele unui studiu de absorbție cutanată *in vivo* pe șobolan trebuie să fie raportate. În cazul în care, atunci când rezultatele estimării ce folosește datele referitoare la absorbția cutanată *in vivo* sunt încorporate în evaluarea riscului, rămâne o indicație a expunerii excesive, poate fi necesară realizarea unui studiu de absorbție comparativ *in vitro* pe șobolan și pe piele umană.

Orientarea pentru test

Se utilizează elementele adecvate din Directiva 417 a OCDE. În ceea ce privește conceperea studiilor, poate fi necesar să se ia în considerare rezultatele studiilor de absorbție prin piele a substanțelor active.

7.4. **Date toxicologice disponibile privind substanțele neactive**

În cazul în care este disponibilă, se prezintă o copie a notificării și a fișei de date referitoare la securitate în cadrul Directivei 67/548/CEE și al Directivei 91/155/CEE a Comisiei din 5 martie 1991 de definire și stabilire, în conformitate cu articolul 10 din Directiva 88/379/CEE a Consiliului [2], a normelor pentru sistemul de informare specific referitor la preparatele periculoase pentru fiecare dintre celelalte componente. Trebuie să se prezinte orice altă informație disponibilă.

[1] JO L 196, 26.7.1990, p. 1.
[2] JO L 76, 22.3.1991, p. 35."