31994L0079

L 354/16 SLUŽBENI LIST EUROPSKIH ZAJEDNICA 31.12.1994.

DIREKTIVA KOMISIJE 94/79/EZ

od 21. prosinca 1994.

o izmjeni Direktive Vijeća 91/414/EEZ o stavljanju sredstava za zaštitu bilja na tržište

KOMISIJA EUROPSKIH ZAJEDNICA,

uzimajući u obzir Ugovor o osnivanju Europske zajednice,

uzimajući u obzir Direktivu Vijeća 91/414/EEZ od 15. srpnja 1991. o stavljanju sredstava za zaštitu bilja na tržište ([1]), kako je zadnje izmijenjena Direktivom Komisije 94/43/EZ ([2]), a posebno njezin članak 18. stavak 2.,

budući da prilozi II. i III. Direktivi 91/414/EEZ predviđaju zahtjeve vezane za dokumentaciju koju treba podnijeti za uvrštenje aktivne tvari u Prilog I. i za registraciju sredstva za zaštitu bilja;

budući da je nužno u prilozima II. i III. podnositeljima naznačiti, što je preciznije moguće, sve pojedinosti o zatraženoj informaciji, poput okolnosti, uvjeta i tehničkih protokola na temelju kojih treba oblikovati podatke; budući da se te odredbe treba što prije uvesti radi omogućavanja podnositeljima zahtjeva da ih koriste u pripravljanju svoje dokumentacije;

budući da se sada može omogućiti veća preciznost u pogledu zahtjeva za podacima radi toksikoloških i metaboličkih istraživanja i ostalih podataka za aktivnu tvar, kako je predviđeno u odjeljku 5. dijela A Priloga II.;

budući da se sada može omogućiti i veća preciznost u pogledu zahtjeva za podacima radi toksikoloških istraživanja sredstava za zaštitu bilja, kako je predviđeno u odjeljku 7. dijela A Priloga II.;

budući da su mjere predviđene u ovoj Direktivi u skladu s mišljenjem Stalnog odbora za biljno zdravstvo,

DONIJELA JE OVU DIREKTIVU:

Članak 1.

Direktiva 91/414/EEZ mijenja se kako slijedi:

1. U dijelu A Priloga II., odjeljak naslovljen „5. Toksikološke studije i studije metabolizma" zamjenjuje se Prilogom I. ovoj Direktivi.

2. U dijelu A Priloga III., odjeljak naslovljen „7. Toksikološke studije" zamjenjuje se Prilogom II. ovoj Direktivi.

3. Točka 1.2. uvoda u priloge II. i III. zamjenjuje se sljedećim:

„1.2. tamo gdje je to bitno, trebaju biti sakupljeni korištenjem probnih smjernica, u skladu s posljednjom donesenom inačicom, koja se spominje ili opisuje u ovom Prilogu; u slučaju istraživanja započetih prije stupanja na snagu izmjena ovog Priloga, podaci trebaju biti sakupljeni korištenjem međunarodno ili nacionalno validiranih probnih smjernica ili u njihovom izostanku, probnim smjernicama koje je prihvatilo nadležno tijelo;".

4. U točki 1.3. uvoda u priloge II. i III., na kraju se dodaje sljedeći tekst:

„posebno, kada se u ovom Prilogu upućuje na metodu EEZ-a koja postoji prenošenjem metoda koju je razvila međunarodna organizacija (npr. OECD), države članice mogu prihvatiti da su nužni podaci prikupljeni u skladu s posljednjom inačicom te metode ako na početku istraživanja metoda EEZ-a još nije ažurirana;".

Članak 2.

Države članice donose zakone i druge propise potrebne za usklađivanje s ovom Direktivom najkasnije do 31. siječnja 1996. One o tome odmah obavješćuju Komisiju.

Kada države članice donose ove odredbe, te odredbe prilikom njihove službene objave sadržavaju uputu na ovu Direktivu ili se uz njih navodi takva uputa. Načine tog upućivanja određuju države članice.

Članak 3.

Ova Direktiva stupa na snagu 1. veljače 1995.

Članak 4.

Ova je Direktiva upućena državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 21. prosinca 1994.

Za Komisiju

René STEICHEN

Član Komisije

([1]) SL L 230, 19.8.1991., str. 1.
([2]) SL L 227, 1.9.1993., str. 31.

PRILOG I.

„5. *TOKSIKOLOŠKE STUDIJE I STUDIJE METABOLIZMA*

Uvod

i. Dostavljeni podaci, zajedno s podacima koji su dostavljeni za jedan ili više preparata koji sadrže aktivnu tvar, moraju biti dostatni da omoguće procjenu opasnosti kojima su izloženi ljudi pri rukovanju i uporabi sredstava za zaštitu bilja koji sadrže aktivnu tvar, kao i opasnosti za ljude koju uzrokuju ostaci sredstava za zaštitu bilja koji ostaju u hrani i vodi. Povrh toga, dostavljeni podaci moraju biti dostatni za:

— donošenje odluke o mogućem uvrštenju aktivne tvari u Prilog I.,

— utvrđivanje odgovarajućih uvjeta ili ograničenja u vezi sa svakim uvrštenjem u Prilog I.,

— svrstavanje aktivne tvari s obzirom na opasnost,

— utvrđivanje odgovarajućeg prihvatljivog dnevnog unosa (ADI) za ljude,

— utvrđivanje prihvatljive razine izloženosti (AOEL) korisnika,

— utvrđivanje simbola opasnosti, znakova opasnosti, oznaka upozorenja i obavijesti u svrhu zaštite ljudi, životinja i okoliša koji moraju biti naznačeni na ambalaži (u pakiranju),

— određivanje odgovarajućih mjera prve pomoći kao i primjerenih mjera u vezi s dijagnosticiranjem i liječenjem koje treba primijeniti u slučaju trovanja ljudi, i

— procjenu u vezi s prirodom i veličinom rizika za ljude, životinje (vrste koje ljudi obično hrane i uzgajaju ili konzumiraju) kao i rizika za druge vrste kralježnjaka koje ne pripadaju ciljanim skupinama,

ii. Potrebno je istražiti i navesti sve moguće štetne učinke otkrivene tijekom rutinskih toksikoloških istraživanja (uključujući učinke na organe i posebne sustave kao što je imunotoksičnost i neurotoksičnost) te obaviti i navesti dodatne studije koja mogu biti potrebne za analizu moguće uključenog mehanizma, utvrditi razine kod kojih nisu uočeni štetni učinci (NOAEL) i procijeniti značaj tih učinaka. Moraju se navesti svi raspoloživi biološki podaci i informacije koje su bitne za ocjenu toksikološkog profila istraživane tvari.

iii. S obzirom na utjecaj koji nečistoće mogu imati na toksikološko ponašanje, važno je da se za svaku dostavljenu studiju dostavi i podrobni opis (specifikacija) korištenog materijala, kako je spomenuto u odjeljku 1. točki 11. Testove treba obavljati s aktivnom tvari koja po specifikaciji odgovara onoj koja će se upotrebljavati u proizvodnji preparata koji se registra, osim kad je potreban ili dopušten radioaktivno obilježeni materijal.

iv. Ako se u studijama upotrebljava aktivna tvar proizvedena u laboratoriju ili u sustavu probne proizvodnje, studije se moraju ponoviti s tehničkom aktivnom tvari, osim ako se može dokazati da je, za potrebe toksikološkog istraživanja i ocjenjivanja, pokusni materijal koji je upotrijebljen u biti jednak. U slučaju nesigurnosti, treba predložiti odgovarajuće studije provjere koji će služiti kao podloga za donošenje odluke o mogućoj potrebi za ponavljanjem studija.

v. U slučaju studija kod kojih se doze primjenjuju tijekom određenog vremenskog razdoblja, doze bi se trebale, po mogućnosti, uzimati iz iste serije aktivne tvari, ako njena stabilnost to dopušta.

vi. Za sve se studije moraju navesti stvarno postignute doze u mg/kg tjelesne težine kao i u drugim prikladnim mjernim jedinicama. Ako se primjenjuje doziranje putem hrane, istraživana tvar se mora ravnomjerno rasporediti u hrani.

vii. Ako, kao posljedica metabolizma ili drugih procesa u ili na tretiranom bilju, ili kao posljedica prerade tretiranih proizvoda, nastaje konačni ostatak sredstva za zaštitu bilja (kojemu će biti izloženi potrošači ili radnici kako je određeno u Prilogu III. točki 7.2.3.) koji sama po sebi nije aktivna tvar i nije identificirana kao metabolit u sisavcima, potrebno je obaviti toksikološka istraživanja na tim sastojcima konačnog ostatka sredstva za zaštitu bilja, osim ako se može dokazati da izloženost potrošača ili radnika ovim tvarima ne predstavlja značajni rizik za zdravlje. Toksikokinetičke studije i studije metabolizma u vezi s metabolitima i produktima razgradnje trebala bi se provoditi jedino ako se nalazi o toksičnosti metabolita ne mogu procijeniti na temelju raspoloživih rezultata o aktivnoj tvari.

viii. Način istraživanja istraživane tvari ovisi o glavnim putovima izloženosti. U slučajevima kada do izloženosti dolazi uglavnom u plinskoj fazi, primjerenije je obaviti inhalacijska istraživanja nego oralna istraživanja.

5.1. **Studije o apsorpciji, distribuciji, izlučivanju i metabolizmu kod sisavaca**

U ovom je području moguće zahtijevati prilično ograničeni broj dolje utvrđenih podataka koji se odnose na samo jednu pokusnu vrstu (obično štakora). Ti podaci mogu pružiti informacije korisne za osmišljavanje i tumačenje kasnijih testova toksičnosti. Međutim, ne smije se zaboraviti da informacije o razlikama među vrstama mogu biti ključne pri ekstrapolaciji podataka sa životinje na čovjeka, a informacije o prodiranju kroz kožu, apsorpciji, distribuciji, izlučivanju i metabolizmu mogu biti korisne za procjenu rizika za korisnike. Nije moguće za sva područja utvrditi iscrpne zahtjeve u vezi s podacima, budući da će precizni zahtjevi ovisiti o rezultatima dobivenim za svaku pojedinu istraživanu tvar.

Cilj istraživanja:

Istraživanja trebaju pružiti podatke dovoljne da omoguće:

— procjenu brzine i apsorbirane doze,

— raspodjelu u tkivu te brzinu i stupanj izlučivanja istraživane tvari i njenih metabolita,

— utvrđivanje metabolita i metaboličkih putova.

Trebalo bi, također, istražiti utjecaj razine doze na ove parametre te utvrditi jesu li rezultati nakon jednokratne primjene drugačiji od rezultata poslije višekratnih doza.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Moraju se obaviti toksikokinetičke studije na štakorima davanjem jednokratne doze (oralni unos) uz najmanje dvije razine doziranja kao i toksikokinetički test na štakorima (oralni unos) davanjem višekratnih doza uz istu razinu doziranja. U nekim će slučajevima možda biti potrebno obaviti dodatna istraživanja na drugim vrstama (kao što su koze ili pilići).

Smjernica za istraživanje

Dio B (Toksikokinetika) Direktive Komisije 87/302/EEZ od 18. studenoga 1987. o devetoj prilagodbi tehničkom napretku Direktive Vijeća 67/548/EEZ o usklađivanju zakona i drugih propisa u odnosu na razvrstavanje, pakiranje i označivanje opasnih pripravaka ([1]).

5.2. **Akutna toksičnost**

Studije, podaci i informacije koje treba dostaviti i ocijeniti moraju biti dovoljni da se na temelju njih mogu utvrditi učinci nakon jednokratne izloženosti aktivnoj tvari, a posebno da se utvrdi ili pokaže:

— toksičnost aktivne tvari,

— vremenski tijek i značajke učinaka, uz iscrpne podatke o promjenama ponašanja i mogućim makropatološkim nalazima pri obdukciji,

— ako je moguće, način toksičnog djelovanja, i

— relativna opasnost povezana s različitim putovima izloženosti.

Iako naglasak mora biti na procjeni stupnjeva toksičnosti, dobiveni podaci moraju, isto tako, omogućiti razvrstavanje aktivne tvari u skladu s Direktivom Vijeća 67/548/EEZ. Podaci dobiveni ispitivanjem akutne toksičnosti posebno su važni za procjenu opasnosti do kojih bi moglo doći u slučaju nesreće.

5.2.1. *Oralna toksičnost*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Moraju se uvijek dati podaci o akutnoj oralnoj toksičnosti.

Smjernica za istraživanje

Test se mora obaviti u skladu s metodom B1 ili B1a iz Priloga Direktivi Komisije 92/69/EEZ od 31. srpnja 1992. o sedamnaestoj prilagodbi tehničkom napretku Direktive Vijeća 67/548/EEZ o usklađivanju zakona i drugih propisa u odnosu na razvrstavanje, pakiranje i označivanje opasnih tvari ([2]).

([1]) SL L 133, 30.5.1988., str. 1.
([2]) SL L 383 A, 29.12.1992., str. 1.

5.2.2. *Dermalna toksičnost*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Moraju se uvijek dati podaci o akutnoj dermalnoj toksičnosti.

Smjernica za istraživanje

Moraju se istražiti lokalni i sistemski učinci. Test se mora obaviti u skladu s Direktivom 92/69/EEZ, metodom B3.

5.2.3. *Inhalacijska toksičnost*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Podaci o inhalacijskoj toksičnosti aktivne tvari moraju se dostaviti ako je aktivna tvar:

— plin ili ukapljeni plin,

— tvar koja će se upotrebljavati kao fumigant,

— tvar koja će biti sadržana u preparatu koji je fumigant, u aerosol ili u preparat koji oslobađa paru,

— tvar koja će se upotrebljavati s uređajem za zamagljivanje,

— tvar čiji je tlak para > 1×10^{-2} Pa i koja će biti sadržana u preparatu za uporabu u zaštićenim prostorima, kao što su skladišta i staklenici,

— tvar koja će biti sadržana u pripravcima koji su u obliku praha i koji sadrže značajni omjer čestica promjera < 50 μm (maseni udio > 1 %), ili

— tvar koja će biti sadržana u pripravcima koji se upotrebljavaju na način koji dovodi do stvaranja značajnog omjera čestica ili kapljica promjera < 50 μm (maseni udio > 1 %).

Smjernica za istraživanje

Test se mora obaviti u skladu s Direktivom 92/69/EEZ, metodom B2.

5.2.4. *Nadražljivost kože*

Cilj istraživanja

Test mora pokazati moguću sposobnost aktivne tvari da nadraži kožu, uključujući moguću reverzibilnost uočenih učinaka.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Mora se odrediti sposobnost aktivne tvari da nadražuje kožu, osim ako postoji vjerojatnost, kako je navedena u smjernicama za istraživanje, da dođe do ozbiljnih reakcija na koži ili da neće doći do nikakvih reakcija.

Smjernice za istraživanje

Test akutne nadražljivosti kože mora se obaviti u skladu s Direktivom 92/69/EEZ, metodom B4.

5.2.5. *Nadražljivost oka*

Cilj istraživanja

Test mora pokazati moguću sposobnost aktivne tvari da nadražuje oko, uključujući moguću reverzibilnost uočenih učinaka.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Moraju se obaviti testovi nadražljivosti oka, osim ako postoji vjerojatnost, kao što je navedena u smjernicama za istraživanje, da dođe do opasnih učinaka na oko.

Smjernice za istraživanje

Test akutne nadražljivosti oka mora se obaviti u skladu s Direktivom 92/69/EEZ, metodom B5.

5.2.6. *Preosjetljivost kože*

Cilj istraživanja

Test mora dati dovoljno podataka za procjenu moguće sposobnosti aktivne tvari da izazove reakcije preosjetljivosti kože.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Test se mora uvijek izvesti, osim ako je već poznato da tvar uzrokuje preosjetljivost.

Smjernice za istraživanje

Test se mora izvesti u skladu s Direktivom 92/69/EEZ, metodom B6.

5.3. **Kratkotrajna toksičnost**

Studije kratkotrajne toksičnosti moraju biti osmišljena tako da daju podatke o količini aktivne tvari koja se može tolerirati bez toksičnih učinaka u uvjetima istraživanja. Ta istraživanja daju korisne podatke o rizicima za one koji rukuju preparatima koji sadrže aktivnu tvar ili onima koji takve preparate upotrebljavaju. Istraživanja kratkotrajne toksičnosti naročito pružaju važni uvid u moguća kumulativna djelovanja aktivne tvari i rizike za radnike koji bi mogli biti visoko izloženi. Osim toga, istraživanja kratkotrajne toksičnosti daju korisne podatke za osmišljavanje testova kronične toksičnosti.

Studije, podaci i informacije koje treba dostaviti i ocijeniti moraju biti dovoljni da se na temelju njih mogu utvrditi učinci nakon višekratne izloženosti aktivnoj tvari, a naročito da se utvrdi ili pokaže:

— odnos između doze i neželjenih učinaka,

— toksičnost aktivne tvari, uključujući po mogućnosti doze bez štetnih učinaka (NOAEL),

— ciljne organi, ako je bitno,

— vremenski tijek i značajke učinaka, uz iscrpne podatke o promjenama ponašanja i mogućim makropatološkim nalazima pri obdukciji,

— posebne toksične učinke i patološke promjene do kojih dolazi,

— ako je potrebno, postojanost i reverzibilnost određenih toksičnih učinaka opaženih poslije prekida doziranja,

— ako je moguće, način toksičnog djelovanja i

— relativna opasnost povezana s različitim putovima izloženosti.

5.3.1. *28-dnevna oralna studija*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Iako 28-dnevna istraživanja nisu obvezna, ona mogu biti korisna za određivanje razine doza za daljnja istraživanja. Ako se izvode, treba izvijestiti o njihovim rezultatima jer bi oni mogli biti posebno važni za identifikaciju odgovora prilagode koji mogu biti prikriveni u studijama kronične toksičnosti.

Smjernice za istraživanje

Test se mora provesti u skladu s Direktivom 92/69/EEZ, metodom B7.

5.3.2. *90-dnevna studija oralne toksičnosti*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Uvijek se mora izvijestiti o kratkotrajnoj oralnoj toksičnosti (90 dana) aktivne tvari za štakora i psa. Ako postoje dokazi da je pas znatno osjetljiviji i ako će ti podaci vjerojatno bit korisni pri ekstrapolaciji rezultata na čovjeka, mora se provesti 12-mjesečna studija toksičnosti na psima te se moraju prijaviti rezultati istraživanja.

Smjernice za istraživanje

Direktiva 87/302/EEZ, dio B, Ispitivanje subkronične oralne toksičnosti.

5.3.3. *Drugi putovi unosa*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Dodatna perkutana istraživanja mogu biti korisna za procjenu izloženosti korisnika.

Za hlapljive tvari (tlak para > 10^{-2} Pa) potrebna je stručna prosudba na temelju koje će se odlučiti moraju li se provesti kratkotrajne oralne ili inhalacijske studije izloženosti.

Smjernice za istraživanje

— 28-dnevna dermalna studija: Direktiva 92/69/EEZ, metoda B9,

— 90-dnevna dermalna studija: Direktiva 87//302/EEZ, dio B, istraživanje subkronične dermalne toksičnosti.

— 28-dnevna studija inhalacijske toksičnosti: Direktiva 92/69/EEZ, metoda B8,

— 90-dnevna studija inhalacijske toksičnosti: Direktiva 87/302/EEZ, dio B, istraživanje subkronične inhalacijske toksičnosti.

5.4. **Istraživanje genotoksičnosti**

Cilj istraživanja

Ove studije su korisne za:

— predviđanje genotoksičnog potencijala,

— ranu identifikaciju genotoksičnih karcinogena,

— pojašnjenje mehanizma djelovanja nekih karcinogena.

Kako bi se izbjegle reakcije koje su posljedica načina testiranja, u *in vitro* ili *in vivo* testovima ne smiju se upotrebljavati pretjerano toksične doze. Ovo bi se trebalo smatrati općom preporukom. Važno je primjenjivati promjenljivi pristup pri kojemu će odabir daljnjih testova ovisiti o tumačenju rezultata svake faze.

5.4.1. *In vitro studije*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Uvijek se moraju provesti *in vitro* testovi mutagenosti (test genske mutacije na bakterijama, test klastogenosti u stanicama sisavaca i test genske mutacije u stanicama sisavaca).

Smjernice za istraživanje

Prihvatljive smjernice za istraživanje su:

Direktiva 92/69/EEZ, metoda B 14 – Test povratne mutacije kod *Sallmonella typhimurium*

Direktiva 92/69/EEZ, metoda B 10 – *In vitro* citogenetski test na sisavcima

Direktiva 87/302/EEZ, dio B – *In vitro* test genskih mutacija u stanicama sisavaca

5.4.2. *In vivo studije na somatskim stanicama*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ako su svi rezultati *in vitro* studija negativni, moraju se obaviti dodatna istraživanja uzimajući u obzir i druge raspoložive bitne podatke (uključujući toksikokinetičke, toksikodinamičke i fizikalno-kemijske podatke te podatke o analognim tvarima). Istraživanje se može obaviti *in vivo* ili *in vitro* uz uporabu sustava za metaboličku aktivaciju koji je drugačiji od onoga ili onih koji su se prethodno koristili.

Ako je *in vitro* citogenetski test pozitivan, mora se provesti *in vivo* test sa somatskim stanicama (analiza metafaza u stanicama koštane srži glodavaca ili mikronukleus test u glodavcima).

Ako je bilo koji *in vitro* test genskih mutacija pozitivan, mora se provesti *in vivo* test kako bi se istražila neprogramirana sinteza DNK ili Mišji spot test.

Smjernice za istraživanje

Prihvatljive smjernice za istraživanje su:

Direktiva 92/69/EEZ, metoda B 12 – Mikronukleus test,

Direktiva 87/302/EEZ, dio B – Mišji spot test,

Direktiva 92/69/EEZ, metoda B 11 – *In vivo* citogenetski test na koštanoj srži sisavaca, kromosomska analiza

5.4.3. *In vivo studije na spolnim stanicama*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ako je bilo koji rezultat *in vivo* studija na somatskim stanicama pozitivan, opravdano je obaviti *in vivo* istraživanje učinaka na spolne stanice. Nužnost provođenja ovih istraživanja mora se razmatrati od slučaja do slučaja, uzimajući u obzir podatke o toksikokinetici, uporabi i očekivanoj izloženosti. Prikladnim se testovima treba istražiti međudjelovanje s DNK (kao što je test dominantno letalne mutacije) kako bi se vidjelo postoji li mogućnost nasljednih učinaka te, po mogućnosti, obaviti kvantitativnu procjenu nasljednih učinaka. Primjenu kvantitativnih istraživanja, zbog njihove složenosti, mora biti valjano opravdana i utemeljena.

5.5. **Dugotrajna toksičnost i karcinogenost**

Cilj istraživanja

Provedene i dostavljene dugotrajne studije, zajedno s ostalim bitnim podacima i obavijestima o aktivnoj tvari, moraju biti dovoljne da omoguće utvrđivanje učinaka nakon višekratne izloženosti aktivnoj tvari, a posebno moraju biti dovoljne da omoguće:

— identifikaciju štetnih učinaka koji su posljedica izloženosti aktivnoj tvari,

— identifikaciju ciljnih organa, ako je to bitno,

— utvrđivanje odnosa između doza - odgovor,

— identifikaciju promjena uočenih znakova i manifestacija toksičnosti,

— utvrđivanje NOAEL-a

Isto tako, studije o karcinogenosti, zajedno s drugim bitnim podacima i obavijestima o aktivnoj tvari, moraju omogućiti procjenu opasnosti za ljudi nakon višekratne izloženosti aktivnoj tvari, a posebno moraju omogućiti:

— identifikaciju karcinogenih učinaka koji su posljedica izloženosti aktivnoj tvari,

— utvrđivanje specifičnosti tumora za vrstu i organ na kojima se javljaju,

— utvrđivanje odnosa između doze - odgovor, i

— identifikaciju najviše doze koja ne izaziva štetne učinke (granična doza) kod negenotoksičnih karcinogena.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Za sve aktivne tvari mora se utvrditi dugoročna toksičnost i karcinogenost. Ako se u iznimnim okolnostima tvrdi da to istraživanje nije potrebno, ta se tvrdnja mora detaljno opravdati, primjerice, toksikokinetičkim podacima koji pokazuju da do apsorpcije aktivne tvari ne dolazi putem crijeva, kroz kožu ili putem dišnog sustava.

Uvjeti istraživanja

Studije dugoročne oralne toksičnosti i kancerogenosti aktivne tvari (dvije godine) moraju se obaviti na štakoru kao pokusnoj vrsti; ove se studije mogu kombinirati.

Studije kancerogenosti aktivne tvari moraju se provesti na mišu kao pokusnoj vrsti.

Ako se pretpostavlja da karcinogenost uzrokuje mehanizam koji nije genotoksičan, mora se dostaviti obrazloženje utemeljeno na dokazima i potkrijepljeno podacima dobivenim tijekom istraživanja, uključujući i podatke potrebne da bi se razjasnio mogući mehanizam djelovanja.

Iako istodobno (u istom pokusu) dobiveni kontrolni podaci predstavljaju standardne referentne točke za određivanje reakcija na tretman, pri tumačenju određenih studija karcinogenosti mogu pomoći i kontrolni podaci iz drugih prethodno obavljenih pokusa. Ako se dostave, kontrolni podaci iz drugih prethodno obavljenih pokusa trebaju se odnositi na istu vrstu i soj, biti održavani u istim uvjetima i moraju biti dobiveni u istraživanjima obavljenima u isto vrijeme. Informacije o kontrolnim podacima iz drugih prethodno obavljenih pokusa moraju uključivati:

— identifikaciju vrste i soja, ime dobavljača, specifični izvor istraživanih životinja, ako dobavljač ima više od jedne zemljopisne lokacije,

— naziv laboratorija i vrijeme provođenja studije,

— opis općih uvjeta u kojima su se životinje držale, uključujući tip ili marku te, ako je moguće, količinu konzumirane hrane,

— približna dob kontroliranih životinja u danima, na početku studije i u vrijeme žrtvovanja ili uginuća,

— opis uzorka smrtnosti koji je opažen kod kontrolne grupe tijekom ili na kraju ispitivanja te druga relevantna opažanja (npr. bolesti, infekcije),

— naziv laboratorija i imena znanstvenika nadležnih za prikupljanje i tumačenje patoloških podataka dobivenih istraživanjem, i

— izjava o prirodi tumora koji su zajednički u izračunavanju podataka o učestalosti.

Testirane doze, uključujući najveću testiranu dozu, moraju biti odabrane na temelju rezultata kratkotrajnih istraživanja i, ako su u vrijeme planiranja dotičnih istraživanja raspoloživi, na temelju podataka o metabolizmu i toksikokinetici. Najveća doza pri studiji karcinogenosti treba biti tolika da izazove znakove minimalne toksičnosti, kao što je blago smanjenje prirasta tjelesne težine (manje od 10 %), a da ne prouzroči nekrozu tkiva ili zasićenost metabolizma i da značajno ne utječe na normalni životni vijek zbog drugih učinaka osim tumora.

Ako se dugotrajna studija toksičnosti provodi odvojeno, najveća doza mora biti tolika da izazove nedvojbene znakove toksičnosti, a da ne uzrokuje pretjeranu smrtnost. Veće doze koje uzrokuju pretjeranu toksičnost ne smatraju se primjerenima za procjenu koju treba napraviti.

Pri prikupljanju podataka i sastavljanju izvješća pojave benignih i malignih tumora ne smiju se međusobno spajati, osim ako postoji jasni dokaz da benigni tumori s vremenom postaju maligni. Isto tako, u izvješćima se ne smiju međusobno spajati različiti, nepovezani tumori, bilo benigni ili maligni, koji se javljaju u istom organu. Kako bi se izbjegle nejasnoće, kod naziva tumora i u izvješćima o njima treba se koristiti terminologija koju je razvilo Američko društvo toksikoloških patologa (American Society of Toxicologic Pathologists) [1] ili Hanoverski registar tumora (Hannover Tumour Registry) (RENI). Mora se navesti korišteni sustav.

Od ključne je važnosti da biološki materijal koji je odabran za histopatološko istraživanje uključuje materijal odabran za davanje dodatnih informacija o lezijama utvrđenim tijekom makroskopskog patološkog pregleda. Ako su bitne za objašnjenje mehanizma djelovanja i ako su raspoložive, moraju se primijeniti, i o njima izvijestiti, posebne histološke metode (bojenje), histokemijske metode i ispitivanje elektronskim mikroskopom.

Smjernice za istraživanje

Istraživanja se moraju provesti u skladu s Direktivom 87/302/EEZ, dio B, test kronične toksičnosti, test karcinogenosti ili kombinirani test kronične toksičnosti/karcinogenosti.

5.6. **Reproduktivna toksičnost**

Negativni učinci na reprodukciju dijele se na dvije vrste:

— poremećaj muške ili ženske plodnosti, i

— utjecaj na normalni razvoj potomstva (razvojna toksičnost).

Treba istražiti i navesti moguće učinke na sve vidove reproduktivne fiziologije kod muških i ženskih jedinki, kao i moguće učinke na prenatalni i postnatalni razvoj. Ako se u iznimnim okolnostima tvrdi da to istraživanje nije potrebno, ta se tvrdnja mora detaljno opravdati.

Iako istodobno (u istom pokusu) dobiveni kontrolni podaci predstavljaju standardne referentne točke za određivanje reakcija na tretman, pri tumačenju određenih studija o reproduktivnoj toksičnosti mogu pomoći i kontrolni podaci iz drugih prethodno obavljenih pokusa. Ako se dostave, kontrolni podaci iz drugih prethodno obavljenih pokusa trebaju se odnositi na istu vrstu i soj, biti održavani u istim uvjetima i moraju biti dobiveni u istraživanjima obavljenima u isto vrijeme. Informacije o kontrolnim podacima iz drugih prethodno obavljenih pokusa moraju uključivati:

— identifikaciju vrste i soja, ime dobavljača, specifični izvor istraživanih životinja, ako dobavljač ima više od jedne zemljopisne lokacije,

— naziv laboratorija i vrijeme provođenja studije,

— opis općih uvjeta u kojima su se životinje držale, uključujući tip ili marku te, ako je moguće, količinu konzumirane hrane,

— približnu dob kontrolnih životinja u danima, na početku studije i u vrijeme žrtvovanja ili uginuća,

— opis uzorka smrtnosti koji je opažen kod kontrolne grupe tijekom ili na kraju studije te druga relevantna opažanja (npr. bolesti, infekcije), i

— naziv laboratorija i imena znanstvenika nadležnih za prikupljanje i tumačenje toksikoloških podataka dobivenih istraživanjem.

5.6.1. *Multigeneracijske studije*

Cilj istraživanja

Dostavljene studije, zajedno s ostalim bitnim podacima i obavijestima o aktivnoj tvari, moraju biti dovoljne da omoguće utvrđivanje učinaka na reprodukciju nakon višekratne izloženosti aktivnoj tvari, a posebno moraju biti dovoljne da omoguće:

[1] *Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria - Guides for Toxicologic Pathology* (Standardiziran sustav nomenklature i mjerila u dijagnostici - Smjernice za toksikološku patologiju)

— utvrđivanje izravnih i neizravnih učinaka na reprodukciju koji su posljedica izloženosti aktivnoj tvari,

— utvrđivanje svakog povećanja općih toksičnih učinaka (zapaženih tijekom testiranja kratkotrajne toksičnosti i testiranja kronične toksičnosti),

— određivanje odnosa doza – odgovor, utvrđivanje promjena u uočenim znakovima i manifestacijama toksičnosti,

— određivanje NOAEL-a.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Obavezno se mora dostaviti izvješće o studiji reproduktivne toksičnosti na najmanje dvjema generacijama štakora.

Smjernice za izvođenje testova

Testovi se moraju obaviti u skladu s Direktivom 87/302/EEZ, dio B, test reproduktivne toksičnosti na dvjema generacijama. Povrh toga, moraju se dostaviti podaci o težini reproduktivnih organa.

Dodatne studije

Kada je to potrebno za bolje tumačenje učinaka na reprodukciju i ako ti podaci još nisu raspoloživi, možda bi trebalo obaviti dodatne studije kako bi se dobili podaci o sljedećem:

— odvojene studije za mužjake i ženke,

— 3-segmentni modeli istraživanja

— studije dominantne smrtnosti za plodnost mužjaka,

— unakrsno parenje tretiranih mužjaka i netretiranih ženki, i obrnuto,

— učinci na spermatogenezu,

— učinci na oogenezu,

— pokretnost, pokretljivost i morfologija spermija i

— ispitivanje hormonske aktivnosti.

5.6.2. *Studije razvojne toksičnosti*

Cilj istraživanja

Dostavljene studije, zajedno s ostalim bitnim podacima i obavijestima o aktivnoj tvari, moraju biti dovoljne da omoguće procjenu učinaka na razvoj zametka i ploda nakon višekratne izloženosti aktivnoj tvari, a posebno moraju omogućiti:

— utvrđivanje izravnih i neizravnih učinaka na razvoj zametka i ploda koji su posljedica izloženosti aktivnoj tvari,

— utvrđivanje svih oblika toksičnosti kod majke,

— određivanje odnosa doza - odgovor kod ženke i potomka,

— utvrđivanje promjena u uočenim znakovima i manifestacijama toksičnosti, i

— određivanje NOAEL-a.

Nadalje, testovi moraju dati dodatne podatke o svakom povećanju općih toksičnih učinaka kod gravidnih životinja.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Istraživanja se moraju uvijek obaviti.

Uvjeti istraživanja

Razvojna toksičnost se mora odrediti i kod štakora i kod kunića oralnim putem. Podaci o malformacijama i varijacijama moraju se dati odvojeno. U izvješću treba navesti pojmovnik i načela dijagnosticiranja malformacija i odstupanja.

Smjernice za izvođenje testova

Testovi se moraju obaviti u skladu s Direktivom 87/302/EEZ, dio B, istraživanje teratogenosti – kod glodavaca i drugih životinja.

5.7. **Studije odgođene neurotoksičnosti**

Cilj istraživanja

Testom se mora dati dovoljno podataka kako bi se moglo procijeniti bi li aktivna tvar mogla izazvati odgođenu neurotoksičnost nakon akutne izloženosti.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Ova se istraživanja moraju obaviti za tvari čija je struktura slična ili srodna sa strukturom tvari koje su sposobne izazvati odgođenu neurotoksičnost, kao što su organofosfati.

Smjernice za izvođenje testova

Testovi se moraju obaviti u skladu s OECD-ovom smjernicom 418.

5.8. **Druga toksikološka ispitivanja**

5.8.1. *Studije toksičnosti metabolita koji se spominju u točki vii. uvoda*

Dodatne studije, u slučaju kad se odnose na tvari koje nisu aktivna tvar, ne spadaju u obvezna studije.

Odluke o potrebi dodatnih studija donose se od slučaja do slučaja.

5.8.2. *Dodatne studije aktivne tvari*

U određenim će slučajevima možda biti potrebno provesti dodatne studije kako bi se bolje razjasnili uočeni učinci. Te studije mogu uključivati:

— studije apsorpcije, raspodjele, izlučivanja i metabolizma,

— studije neurotoksičnog učinka,

— studije imunotoksikološkog učinka,

— studije o drugim načinima djelovanja.

Odluke o potrebi dodatnih studija moraju se donositi od slučaja do slučaja, uzimajući u obzir rezultate raspoloživih toksikoloških studija i studija metabolizma te najvažnije putove izloženosti.

Tražene studije trebaju biti osmišljena za svaki slučaj posebno, u svjetlu posebnih parametara koje treba istražiti i ciljeva koje treba postići.

5.9. **Podaci o učincima na zdravlje**

Ako su raspoloživi, i ne dovodeći u pitanje odredbe članka 5. Direktive Vijeća 80/1107/EEZ od 27. studenoga 1980. o zaštiti radnika od rizika povezanih s izlaganjem kemijskim, fizikalnim i biološkim sredstvima na radu [1], moraju se dostaviti praktični podaci i informacije važne za prepoznavanje simptoma trovanja kao i podaci i informacije o učinkovitosti prve pomoći i terapijskih mjera. Moraju se navesti iscrpne reference za farmakološka istraživanja obavljena na životinjama, a koja se odnose na protuotrove i farmakološku sigurnost. Ako je potrebno, mora se istražiti učinkovitost mogućih protuotrova te o tome izvijestiti.

Ako su raspoloživi i ako su zadovoljavajuće kakvoće, podaci i informacije o posljedicama izloženosti ljudi posebno su korisni kod potvrđivanja valjanosti ekstrapolacija i zaključaka u vezi s ciljanim organima, odnosa doza-odgovor i reverzibilnosti toksičnih učinaka. Takvi se podaci mogu dobiti na temelju slučajne ili profesionalne izloženosti.

5.9.1. *Zdravstveni nadzor nad osobljem u proizvodnom pogonu*

Moraju se dostaviti izvješća o programima zdravstvenog nadzora osoblja, potkrijepljena podrobnim obavijestima o vrsti programa, o izloženosti aktivnoj tvari i izloženosti drugim kemikalijama. Izvješća bi trebala, ako je to izvodivo, uključivati podatke o mehanizmu djelovanja aktivne tvari. Izvješća moraju uključivati podatke o osobama koje su izložene u proizvodnim pogonima ili nakon primjene aktivne tvari (npr. u pokusima učinkovitosti), ako su ti podaci raspoloživi.

Moraju se dostaviti raspoloživi podaci o preosjetljivosti uključujući i alergijske reakcije kod radnika i drugih osoba koje su izložene aktivnoj tvari, uključujući, ako je potrebno, podrobnosti o svakoj pojavi preosjetljivosti. Dostavljene informacije trebale bi uključivati podrobnosti o učestalosti, razini i trajanju izloženosti, uočene simptome i druge bitne kliničke podatke.

[1] SL L 327, 3.12.1980., str. 8.

5.9.2. *Izravno opažanje, npr. klinički slučajevi i slučajevi otrovanja*

Moraju se dostaviti raspoloživa izvješća iz objavljene literature koja se odnose na kliničke slučajeve i slučajeve otrovanja, ako su iz recenziranih stručnih časopisa ili službenih izvješća, zajedno s izvješćima o svim dodatnim studijima. Ova izvješća moraju sadržavati potpuni opis vrste, razine i trajanja izloženosti, opažene kliničke simptome, primijenjene mjere prve pomoći i terapijske mjere te izvršena mjerenja i opažanja. Informacije iz sažetaka ili kratkih pregleda ne vrijede.

Ako je dovoljno iscrpna, ova dokumentacija može biti posebno korisna kod potvrđivanja valjanosti ekstrapolacije podataka sa životinje na čovjeka i pri utvrđivanju neočekivanih štetnih učinaka koji su specifični za ljude.

5.9.3. *Promatranja izloženosti sveopćeg stanovništva i eventualne epidemiološke studije*

Ako su raspoložive i potkrijepljene podacima o stupnju i trajanju izloženosti te provedene u skladu s priznatim standardima [1], epidemiološke studije su od posebne važnosti i moraju se dostaviti.

5.9.4. *Dijagnoze otrovanja (određivanje aktivne tvari, metaboliti), posebni znakovi otrovanja, klinički testovi*

Mora se dostaviti iscrpni opis kliničkih znakova i simptoma otrovanja, uključujući rane znakove i simptome te iscrpne podatke o kliničkim istraživanjima korisnim u dijagnostičke svrhe. Povrh toga, moraju se dostaviti iscrpni podaci o vremenskim razmacima oralnog unosa, izloženost preko kože ili udisanje različitih količina aktivne tvari.

5.9.5. *Predloženo liječenje: mjere prve pomoći, protuotrovi, liječenje*

Moraju se navesti mjere prve pomoći koje treba primijeniti u slučaju otrovanja (stvarnog ili sumnje na otrovanje) i u slučaju kontaminacije očiju.

Moraju se iscrpno opisati načini liječenja u slučaju otrovanja ili kontaminacije očiju, uključujući i uporabu protuotrova ako su dostupni. Ako je potrebno, moraju se dostaviti informacije o učinkovitosti alternativnih načina liječenja temeljene na stvarnom iskustvu, ako iste postoje i ako su raspoložive, ili one temeljene na teoretskim razmatranjima. Moraju se opisati kontraindikacije povezane s određenim načinima liječenja, posebno one koje se odnose na ‚opće zdravstvene probleme' i stanja.

5.9.6. *Očekivani učinci otrovanja*

Moraju se opisati, ako su poznati, očekivani učinci otrovanja i njihovo trajanje, uključujući i utjecaj:

— vrste, stupnja i trajanja izloženosti ili oralnog unosa, i

— različitih vremenski razdoblja između izloženosti ili oralnog unosa i početka liječenja.

5.10. **Sažeti prikaz toksičnosti za sisavce i cjelokupna ocjena**

Mora se dostaviti sažeti prikaz svih podataka i informacija iz stavaka od 5.1. do 5.10., uključujući iscrpnu i kritičku ocjenu tih podataka sastavljenu u okviru relevantnih mjerila i smjernica za ocjenjivanje i odlučivanje, s posebnim osvrtom na moguće ili stvarne rizike za ljude i životinje te na opseg, kakvoću i pouzdanost baze podataka.

Ako je potrebno, s obzirom na nalaze u vezi s analitičkim profilom serija aktivne tvari (stavak 1.11.) i svih analognih istraživanja koja su provedena (stavak 5. točka iv.), mora se dokazati mjerodavnost podataka dostavljenih za procjenu toksikološkog profila tehničke aktivne tvari.

Na temelju ocjene baze podataka i na temelju relevantnih mjerila i smjernica za odlučivanje, mora se dostaviti obrazloženje za predložene vrijednosti NOAEL-a za svako relevantno istraživanja.

Na temelju ovih podataka moraju se dostaviti znanstveno utemeljeni prijedlozi za utvrđivanje prihvatljivog dnevnog unosa (ADI) i dopuštene(-ih) razine(-a) izloženosti primjenitelja za aktivno tvar (AOEL)."

---

[1] *Guidelines 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 Centre (ERIC)*, Pilot Project, 1991. (Smjernice za dobru epidemiološku praksu za istraživanje radne i životne sredine, koje je razvila Radna grupa za epidemiologiju Udruženja proizvođača kemikalija kao dio Informacijskog centra za epidemiologiju, pilot projekt, 1991.)

PRILOG II.

„7. TOKSIKOLOŠKE STUDIJE

Kako bi se mogla pravilno ocijeniti toksičnost preparata potrebno je raspolagati s dovoljno podataka o akutnoj toksičnosti, nadražljivosti i preosjetljivosti koju uzrokuje aktivna tvar. Ako je moguće, trebalo bi dostaviti dodatne podatke o načinu toksičnog djelovanja, toksikološkom profilu i svim drugim poznatim toksikološkim svojstvima aktivne tvari.

Imajući u vidu utjecaj koji nečistoće i drugi sastojci mogu imati na toksikološko ponašanje, bitno je da se za svaku priloženu studiju dostavi i iscrpni opis (specifikacija) korištenog materijala. Testovi se moraju obaviti sa sredstvom za zaštitu bilja koje se registrira.

7.1. **Akutna toksičnost**

Studije, podaci i informacije koje treba dostaviti i ocijeniti moraju biti dovoljni da se na temelju njih mogu utvrditi učinci nakon jednokratne izloženosti sredstvu za zaštitu bilja, a naročito utvrditi ili pokazati:

— toksičnost sredstva za zaštitu bilja,

— toksičnost sredstva za zaštitu bilja u odnosu na aktivnu tvar,

— vremenski tijek i značajke učinaka, uz iscrpne podatke o promjenama ponašanja i mogućim makropatološkim nalazima pri obdukciji,

— ako je moguće, način toksičnog djelovanja, i

— relativna opasnost povezana s različitim putovima izloženosti.

Iako naglasak mora biti na procjeni razina toksičnosti, dobiveni podaci moraju, isto tako, omogućiti razvrstavanje sredstva za zaštitu bilja u skladu s Direktivom Vijeća 78/631/EEZ. Podaci dobiveni istraživanjem akutne toksičnosti posebno su vrijedni za procjenu opasnosti do kojih bi moglo doći u slučaju nesreće.

7.1.1. *Oralna toksičnost*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Test akutne oralne toksičnosti mora se uvijek obaviti, osim ako podnositelj zahtjeva može opravdati, na način zadovoljavajući za nadležno tijelo, pozivanje na članak 3.2. Direktive Vijeća 78/631/EEZ.

Smjernice za izvođenje

Test se mora obaviti u skladu s Direktivom 92/69/EEZ, metodom B1 ili B1a.

7.1.2. *Dermalna toksičnost*

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Test akutne dermalne toksičnosti je obavezan, osim ako podnositelj zahtjeva može opravdati, na način zadovoljavajući za nadležno tijelo, pozivanje na članak 3.2. Direktive Vijeća 78/631/EEZ.

Smjernice za istraživanje

Test se mora obaviti u skladu s Direktivom 92/69/EEZ, metodom B3.

7.1.3. *Inhalacijska toksičnost*

Cilj istraživanja

Testom će se odrediti inhalacijska toksičnost koju kod štakora pokazuje sredstvo za zaštitu bilja ili dim koje to sredstvo stvara.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Istraživanje se mora obaviti ako je sredstvo za zaštitu bilja:

— plin ili ukapljeni plin,

— fumigant ili u obliku koji stvara dim,

— preparat koji se upotrebljava s uređajima za zamagljivanje,

— preparat koji oslobađa paru,

— aerosol,

— prah koji sadrži značajni udio čestica promjera < 50 μM (> 1 % masenog udjela),

— predviđeno za primjenu iz zrakoplova, u slučajevima kad je inhalacijska izloženost relevantna,

— preparat koji sadrži aktivnu tvar čiji je tlak para > 1×10^{-2} Pa i koji će se primjenjivati u zaštičenim prostorima kao što su skladišta i staklenici,

— preparat koji će se primjenjivati na način koji dovodi do stvaranja značajnog omjera čestica ili kapljica promjera < 50 μM (> 1 % masenog udjela).

Smjernice za istraživanje

Istraživanje se mora obaviti u skladu s Direktivom 92/69/EEZ, metodom B2.

7.1.4. *Test nadražljivosti kože*

Cilj istraživanja

Testom se utvrđuje moguća sposobnost sredstva za zaštitu bilja da nadražuje kožu, uključujući moguću reverzibilnost uočenih učinaka.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Mora se odrediti sposobnost sredstva za zaštitu bilja da nadražuje kožu, osim ako postoji mogućnost, kao što je navedeno u smjernicama za izvođenje istraživanja, da će se javiti teški učinci na kožu ili da se učinci na kožu mogu isključiti.

Smjernice za izvođenje istraživanja

Istraživanje se mora obaviti u skladu s Direktivom 92/69/EEZ, metodom B4.

7.1.5. *Test nadražljivosti oka*

Cilj istraživanja

Testom se utvrđuje moguća sposobnost sredstva za zaštitu bilja da nadražuje oči, uključujući moguću reverzibilnost uočenih učinaka.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Istraživanje nadražljivosti oka je obavezno, osim ako postoji vjerojatnost, kao što je navedeno u smjernicama za izvođenje istraživanja, da će se javiti opasni učinci na oko.

Smjernice za izvođenje istraživanja

Istraživanje nadražljivosti oka se mora provesti u skladu s Direktivom 92/69/EEZ, metodom B5.

7.1.6. *Preosjetljivost kože*

Cilj istraživanja

Testom se mora dobiti dovoljno podataka za procjenu moguće sposobnosti sredstva za zaštitu bilja da izazove reakcije preosjetljivosti kože.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Istraživanja su obavezna, osim ako je poznato da aktivna tvar/aktivne tvari ili dodaci uzrokuju reakcije preosjetljivosti kože.

Smjernice za istraživanje

Istraživanja se moraju obaviti u skladu s Direktivom 92/69/EEZ, metodom B6.

7.1.7. *Dodatna istraživanja za mješavine sredstava za zaštitu bilja*

Cilj istraživanja

U određenim se slučajevima možda moraju obaviti istraživanja iz točaka od 7.1.1. do 7.1.6 za mješavinu sredstava za zaštitu bilja, ako se na etiketi sredstva za zaštitu bilja zahtijeva njegovo miješanje s drugim sredstvima za zaštitu bilja ili pomoćnim sredstvima. Odluke o potrebi dodatnih istraživanja moraju se donositi od slučaja do slučaja, uzimajući u obzir rezultate studija o akutnoj toksičnosti pojedinačnih sredstava za zaštitu bilja, mogućnost izloženosti mješavini dotičnih sredstava te raspoložive informacije ili stvarno iskustvo s dotičnim ili sličnim sredstvima.

7.2. **Podaci o izloženosti**

7.2.1. *Izloženost primjenitelja*

Rizici za primjenitelje koji koriste sredstvo za zaštitu bilja ovise o fizikalnim, kemijskim i toksikološkim svojstvima sredstva za zaštitu bilja kao i o vrsti sredstva (nerazrijeđeno/razrijeđeno) te o putu, stupnju i trajanju izloženosti. Mora se pribaviti i navesti dovoljno informacija i podataka kako bi se mogao ocijeniti opseg izloženosti aktivnoj tvari/aktivnim tvarima i/ili toksikološki relevantnim sastojcima sredstva za zaštitu bilja do koje bi moglo doći u predloženim uvjetima uporabe. Te informacije i podaci moraju, također, biti polazište pri odabiru odgovarajućih mjera zaštite uključujući osobna zaštitna sredstva koja moraju koristiti primjenitelji i koja mora biti navedena na etiketi.

7.2.1.1. *Procjena izloženosti primjenitelja*

Cilj procjene

Pomoću odgovarajućeg modela izračuna, ako je raspoloživ, mora se napraviti procjena kako bi se ocijenila izloženost primjenitelja do koje bi moglo doći u predloženim uvjetima uporabe.

Okolnosti u kojima se zahtijeva procjena

Procjena izloženosti primjenitelja mora se uvijek napraviti.

Uvjeti procjene

Procjena se mora napraviti za svaku metodu primjene i svaku vrstu opreme predložene za uporabu pri primjeni sredstva za zaštitu bilja, uzimajući u obzir zahtjeve koji proizlaze iz provedbe odredbi o razvrstavanju i označivanju iz Direktive 78/631/EEZ, a koji se odnose na rukovanje nerazrijeđenim ili razrijeđenim sredstvima kao i na različite vrste i veličine spremnika, miješanje, punjenje, primjenu sredstava za zaštitu bilja, klimatske uvjete te čišćenje i redovito održavanje uređaja za primjenu sredstva.

Prvu procjenu treba napraviti uz pretpostavku da primjenitelj ne koristi nikakvu osobna zaštitna sredstva.

Prema potrebi, pravi se druga procjena uz pretpostavku da primjenitelj koristi učinkovita i lako dostupna zaštitna sredstva koja su praktična za uporabu. Ako su mjere zaštite navedene na etiketi, i one se moraju uzeti u obzir pri izradi procjene.

7.2.1.2. *Mjerenje izloženosti primjenitelja*

Cilj istraživanja

Istraživanjem se mora dobiti dovoljno podataka za ocjenu izloženosti primjenitelja do koje bi moglo doći u predloženim uvjetima uporabe.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Moraju se navesti podaci o stvarnoj izloženosti za relevantni put/putove izloženosti, ako procjena rizika ukazuje da je premašena maksimalno dopustiva koncentracija za zaštitu zdravlja pri radu. To je, primjerice, onda kada rezultati procjene izloženosti primjenitelja predviđene točkom 7.2.1.1. pokazuju da:

— dopuštena razina/razine izloženosti primjenitelja (AOEL), utvrđena pri uvrštenju aktivne tvari/aktivnih tvari u Prilog I., i/ili

— maksimalno dopustive koncentracije za aktivnu tvar i/ili toksikološki relevantni sastojak/sastojke sredstva za zaštitu bilja u skladu s Direktivom Vijeća 80/1107/EEZ i Direktivom Vijeća 90/394/EEZ od 28. lipnja 1990. o zaštiti radnika od rizika zbog izloženosti karcinogenim tvarima na radu [1]

mogu biti premašene.

Podaci o stvarnoj izloženosti moraju biti navedeni i onda kada za izradu procjene predviđene točkom 7.2.1.1. nisu na raspolaganju odgovarajući model izračuna ili odgovarajući podaci.

U slučajevima kada je izloženost putem kože glavni put izloženosti, test apsorpcije putem kože ili rezultati studije o kratkotrajnoj dermalnoj toksičnosti, ako nisu već raspoloživi, mogu biti alternativni test za dobivanje podataka s ciljem bolje procjene predviđene točkom 7.2.1.1.

[1] SL L 196, 26.7.1990., str. 1.

Uvjeti istraživanja

Istraživanje se mora obaviti u stvarnim uvjetima izloženosti, uzimajući u obzir predložene uvjete uporabe.

7.2.2. *Izloženost drugih nazočnih osoba*

Tijekom primjene sredstava za zaštitu bilje i druge nazočne osobe mogu biti izložene. Mora se navesti dovoljno informacija i podataka koji će biti podloga za odabir odgovarajućih uvjeta uporabe, uključujući zabranu pristupa drugim osobama na mjesta primjene i poštovanje sigurnosnih udaljenosti.

Cilj procjene

Pomoću odgovarajućeg modela izračuna, ako je raspoloživ, mora se napraviti procjena kako bi se ocijenila izloženost drugih nazočnih osoba do koje bi moglo doći u predloženim uvjetima uporabe.

Okolnosti u kojima se zahtijeva procjena

Procjena izloženosti drugih nazočnih osoba mora se uvijek napraviti.

Uvjeti procjene

Procjena izloženosti drugih nazočnih osoba mora se napraviti za svaku metodu primjene. Procjena se pravi uz pretpostavku da druge nazočne osobe ne koriste nikakva osobna zaštitna sredstva.

Mjerenje izloženosti drugih nazočnih osoba može se zahtijevati ako procjene ukazuju da postoji razlog za zabrinutost.

7.2.3. *Izloženost radnika*

Nakon primjene sredstava za zaštitu bilja radnici mogu biti izloženi ako ulaze u tretirana polja ili objekte ili rukuju tretiranim biljem ili biljnim proizvodim na kojima ostaju ostaci sredstava za zaštitu bilja. Mora se navesti dovoljno informacija i podataka koji će biti podloga za odabir odgovarajućih mjera zaštite, uključujući vremenski razmak između zadnjeg tretiranja i rukovanja tretiranim proizvodima i radnu zabranu.

7.2.3.1. *Procjena izloženosti radnika*

Cilj procjene

Pomoću odgovarajućeg modela izračuna, ako je raspoloživ, mora se napraviti procjena kako bi se ocijenila izloženost radnika do koje bi moglo doći u predloženim uvjetima uporabe.

Okolnosti u kojima se zahtijeva procjena

Procjena izloženosti radnika mora se uvijek napraviti.

Uvjeti procjene

Procjena izloženosti radnika mora se napraviti za svaku poljoprivrednu kulturu i svaki posao koji radnik obavlja.

Procjena se prvo pravi korištenjem raspoloživih podataka o očekivanoj izloženosti uz pretpostavku da radnik ne koristi nikakva osobna zaštitna sredstva.

Prema potrebi, pravi se druga procjena uz pretpostavku da radnik koristi učinkovita i lako dostupna zaštitna sredstva koja je praktičnu za uporabu.

Prema potrebi, pravi se još jedna procjena korištenjem podataka o količini uklonjivih ostataka s bilja u predloženim uvjetima uporabe.

7.2.3.2. *Mjerenje izloženosti radnika*

Cilj istraživanja

Istraživanjem se mora dobiti dovoljno podataka za ocjenu izloženosti radnika do koje bi moglo doći u predloženim uvjetima uporabe.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Moraju se navesti podaci o stvarnoj izloženosti za relevantni put/putove izloženosti, ako procjena rizika ukazuje da je premašena maksimalno dopustiva koncentracija za zaštitu zdravlja pri radu. To je, primjerice, onda kada rezultati procjene izloženosti radnika predviđene točkom 7.2.3.1. pokazuju da:

— dopuštena razina/razine izloženosti primjenitelja, utvrđena pri uvrštenju aktivne tvari/aktivnih tvari u Prilog I.,

i/ili

— maksimalno dopustive koncentracije za aktivnu tvar i/ili toksikološki relevantni sastojak/sastojke sredstva za zaštitu bilja u skladu s direktivama Vijeća 80/1107/EEZ i 90/394/EEZ

mogu biti premašene.

Podaci o stvarnoj izloženosti moraju biti navedeni i kada za izradu procjene predviđene točkom 7.2.3.1. nisu na raspolaganju odgovarajući model izračuna ili odgovarajući podaci.

U slučajevima kada je izloženost putem kože glavni put izloženosti, test apsorpcije putem kože, ako nije već raspoloživ, može biti alternativni test za dobivanje podataka s ciljem bolje procjene predviđene točkom 7.1.3.1.

Uvjeti istraživanja

Istraživanje se mora obaviti u stvarnim uvjetima izloženosti, uzimajući u obzir predložene uvjete uporabe.

7.3. **Apsorpcija putem kože**

Cilj istraživanja

Istraživanjem se mjeri apsorpcija aktivne tvari i toksikološki relevantnih sastojaka kroz kožu.

Okolnosti u kojima se zahtijeva istraživanje

Istraživanje se mora provesti ako je izloženost putem kože značajni put izloženosti i ako procjena rizika ukazuje da je premašena maksimalna dopustiva koncentracija za zaštitu zdravlja pri radu. To je, primjerice, kada rezultati procjene ili mjerenja izloženosti osoba koje primjenjuju sredstvo za zaštitu bilja predviđeni točkama 7.2.1.1. ili 7.2.1.2. pokazuju da:

— dopuštena razina/razine izloženosti primjenitelja, utvrđena pri uvrštenju aktivne tvari/aktivnih tvari u Prilog I.,

i/ili

— maksimalno dopustive koncentracije za aktivnu tvar i/ili toksikološki relevantni sastojak/sastojke sredstva za zaštitu bilja u skladu s direktivama Vijeća 80/1107/EEZ i 90/394/EEZ mogu biti premašene.

Uvjeti istraživanja

U načelu se moraju dostaviti podaci o istraživanju apsorpcije *in vivo* na koži štakora. Ako, nakon što se u procjenu rizika uključe rezultati procjene napravljene uz pomoć podataka o apsorpciji putem kože *in vivo*, i dalje postoje znaci prevelike izloženosti, može biti potrebno obaviti usporedno istraživanju apsorpcije *in vitro* na koži štakora i na ljudskoj koži.

Smjernice za istraživanje

Moraju se primijeniti odgovarajući elementi OECD-ove smjernice 417. Pri postavljanju pokusa može biti potrebno uzeti u obzir rezultate studija o apsorpciji aktivne tvari/aktivnih tvari putem kože.

7.4. **Raspoloživi toksikološki podaci koji se odnose na dodatke**

Za svaki dodatak u formulaciji moraju se dostaviti, ako su raspoložive, kopija prijave i kopija sigurnosnog lista koji su dostavljeni u skladu s Direktivom 67/548/EEZ i Direktivom Komisije 91/155/EEZ od 5. ožujka 1991. o definiranju i utvrđivanju detaljnih mjera za sustav posebnih podatka o opasnim pripravcima pri provedbi članka 10. Direktive 88/379/EEZ [1]. Treba dostaviti i sve druge raspoložive informacije."

[1] SL L 76, 22.3.1991., str. 35.