

## Ek-8

### 10 TON VEYA DAHA FAZLA MİKTARLARDA İMAL EDİLEN VEYA İTHAL EDİLEN MADDELER İÇİN STANDART BİLGİ GEREKLİLİKLERİ

Bu ekin birinci sütunu, 13 üncü maddenin birinci fıkrasının (c) bendine göre 10 ton ya da daha fazla miktarlarda imal edilen ya da ithal edilen tüm maddeler için gereken standart bilgileri oluşturmaktadır. Bu yüzden, bu ekin birinci sütununda istenen bilgiler ek-7'nin birinci sütununda istenen bilgilere ilavedir. Mevcut olan diğer tüm ilgili fiziko-kimyasal, toksikolojik ve ekotoksikolojik bilgiler sağlanacaktır. Bu ekin ikinci sütunu, istenilen standart bilgilerin çıkarılabileceği, başka bilgilerle değiştirilebileceği, başka bir aşamada sağlanabileceği veya başka bir yolla uyarlanabileceği özel kuralları listelemektedir. Bu ekin ikinci sütunu kapsamında uyarlamalara izin verilen koşullar karşılır ise, kayıt ettiren, kayıt dosyasındaki uygun başlıklar altında bu durumu ve her bir uyarlamanın nedenlerini açıkça ifade edecektir.

Bu özel kurallara ilave olarak, kayıt ettiren, bu ekin birinci sütununda ortaya konulan gerekli standart bilgileri, ek-11'de yer alan genel kurallara göre uyarlayabilir. Bu durumda da, kayıt ettiren, ek-11 ya da ikinci sütundaki uygun özel kural(lar)a atıfta bulunarak, kayıt dosyasındaki uygun başlıklar altında standart bilgileri uyarlama yönünde alınan tüm kararların nedenlerini açıkça ifade edecektir.

Bu ekte listelenmiş olan özellikleri belirlemek için yeni testler yapılmadan önce, mevcut tüm *in vitro* veriler, *in vivo* veriler, mevcut insan verileri, geçerli (Q)SAR'lardan gelen veriler ve yapısal olarak ilişkili maddelerden gelen veriler (çapraz okuma yaklaşımı) ilk önce değerlendirilecektir. Aşınmaya neden olan konsantrasyon/doz seviyelerindeki aşındırıcı maddeler ile yapılan *in vivo* testlerden kaçınılmalıdır. Test yapılmasından önce, bu eke ilave olarak test stratejilerine ilişkin daha fazla rehberliğe başvurulmalıdır.

Belirli sonlanma noktaları için bu ekin ikinci sütununda ya da ek-11'de bahsedilen nedenlerden farklı nedenlere bağlı olarak bilgi temin edilmediği durumlarda, bu durum ve nedenleri de açık bir biçimde ifade edilir.

8. TOKSİKOLOJİK BİLGİ	
SÜTUN 1	SÜTUN 2
GEREKLİ STANDART BİLGİLER	SÜTUN 1'DEN UYARLAMA YAPILMASI İÇİN ÖZEL KURALLAR
8.1. Cilt aşındırıcılığı/tahrişi	8.1. cilt aşındırıcılığı/tahrişi ile ilgili <i>in vivo</i> çalışma sadece bu yönetmeliğin ek-7 sinin 8.1.1 ve 8.1.2 numaralı girdilerinde yer alan <i>in vitro</i> çalışmaların uygulanmadığı veya bu çalışmaların sonuçlarının

	<p>sınıflandırma ve risk değerlendirme yapılmasına uygun olmadığı durumlarda dikkate alınmalıdır.</p> <p>Aşağıdaki koşullarda çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <p>—madde kuvvetli bir asit (<math>\text{pH} \leq 2,0</math>) ya da baz (<math>\text{pH} \geq 11,5</math>) ise, veya</p> <p>—madde oda sıcaklığında havada veya su yada nem ile temasında kendiliğinden alevlenebilirse, veya</p> <p>—madde ciltle temas halinde akut toksik olarak sınıflandırılmışsa, veya</p> <p>— cilt yoluyla (dermal yolla) akut toksisite üzerine yapılan çalışma doz sınırı seviyesine (2000 mg/kg vücut ağırlığı) kadar cilt tahrişine işaret etmiyorsa.</p>
8.2. Ciddi Göz hasarı/ Göz tahrişi	<p>8.2. Göz aşındırıcılığı/tahrişi ile ilgili in vivo çalışma sadece bu yönetmeliğin ek-7 sinin 8.2.1 numaralı girdilerinde yer alan in vitro çalışmaların uygulanmadığı veya bu çalışmaların sonuçlarının sınıflandırma ve risk değerlendirme yapılmasına uygun olmadığı durumlarda dikkate alınmalıdır.</p> <p>Aşağıdaki koşullarda çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <p>—madde, cilt için aşındırıcı olarak sınıflandırılmışsa, veya</p> <p>—madde kuvvetli bir asit (<math>\text{pH} \leq 2,0</math>) ya da baz (<math>\text{pH} \geq 11,5</math>) ise, veya</p> <p>— madde oda sıcaklığında havada veya su yada nem ile temasında kendiliğinden alevlenebilirse.</p>
8.4. Mutajenite	

<p>8.4.2. Memeli hücrelerinde <i>in vitro</i> sitojenite çalışması ya da <i>in vitro</i> mikronukleus çalışması</p> <p>8.4.3. Ek-7 Bölüm 8.4.1. ve ek-8 Bölüm 8.4.2'de olumsuz sonuç elde edilmesi halinde memeli hücreleri üstünde <i>in vitro</i> gen mutasyonu çalışması</p>	<p>8.4.2. Aşağıdaki koşullarda çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <p>—<i>in vivo</i> sitojenite testinden elde edilen yeterli bilgiler mevcutsa, veya</p> <p>—madde kanserojen Kategori 1A veya 1B ya da eşey hücre mutajenitesi Kategori 1A, 1B veya 2 olarak biliniyorsa.</p> <p>8.4.3. Memeli hücreleri üzerinde yapılan güvenilir bir <i>in vivo</i> gen mutasyon testinden elde edilen veriler bulunuyorsa, genellikle çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez.</p> <p>8.4. Ek-7 ya da ek-8'de belirtilen genotoksisite çalışmalarından herhangi bir pozitif sonuç alınması halinde uygun <i>in vivo</i> mutajenite çalışmaları göz önünde bulundurulur.</p>
<p>8.5. Akut toksisite</p>	<p>8.5. Aşağıdaki koşullar altında çalışmaların genellikle gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <p>—madde cilt aşındırıcı olarak sınıflandırılmışsa.</p> <p>Ağız yoluna (8.5.1) ilaveten, gazlar dışındaki maddeler için, bu ekin 8.5.2 ve 8.5.3 bölümleri kapsamında değinilen bilgiler en az bir diğer yol için daha verilir. İkinci yola yönelik seçim maddenin doğası ve insanda olası maruz kalma yoluna bağlı olacaktır. Tek bir maruz kalma yolu bulunması durumunda, yalnızca bu yol için bilgi verilir.</p> <p>8.5.2. Maddenin buhar basıncı ve/veya aerosol, partikül veya solunabilir boyuttaki damlalar göz önüne alındığında sadece insanların solunum yoluyla maruz kalması olası görülüyorsa, solunum yolu ile ilgili testlerin yapılması uygun olur.</p>

<p>8.5.2. Solunum yoluyla</p> <p>8.5.3. Cilt yoluyla (dermal yolla)</p>	<p>8.5.3. Aşağıdaki koşullarda cilt (dermal) yollarına ilişkin test yapılması uygun olur:</p> <p>(1) maddenin solunması olasılığı bulunmuyorsa,</p> <p>(2) üretimde ve/veya kullanımda ciltle temas olasılığı bulunuyorsa ve</p> <p>(3) fizikokimyasal ve toksikolojik özellikler, cilt yoluyla önemli oranda emilim potansiyeline işaret ediyorsa.</p> <p>Aşağıdaki durumlarda cilt (dermal) yollarına ilişkin test yapılması gerekmez;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Madde akut toksik sınıflandırma kriterlerini veya ağız yoluyla belirli hedef organ toksisitesi (BHOT) tekli maruz kalım kriterlerini karşılamıyorsa ve</li><li>- Dermal maruz kalma ile ilgili (örn. cilt tahrişi, cilt hassaslaştırıcılığı) in vivo çalışmalarda sistemik etkinin varlığı gösterilemiyorsa veya ağız yoluyla ilgili in vivo çalışma yoksa, test yapılmamasına ilişkin bir yaklaşım benimsenerek dermal maruz kalmadan sonra sistemik etkiler beklenmiyorsa (örn. çapraz okuma, QSAR çalışmaları)</li></ul>
<p>8.6. Tekrarlı doz toksisitesi</p> <p>8.6.1. Kısa süreli tekrarlı doz toksisitesi çalışması (28 gün), bir tür, erkek ve dişi, en uygun uygulama yolu, insanda maruz kalmanın olası yolu ile ilgili olarak.</p>	<p>8.6.1. Kısa süreli toksisite çalışmasının (28 gün) aşağıdaki koşullar altında gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <p>— uygun bir tür, doz, çözücü ve uygulama yolu kullanılmış olması kaydıyla, güvenilir subkronik (90 gün) ya da kronik toksisite çalışması mevcut bulunuyorsa, veya</p> <p>—madde çabuk parçalanıyorsa ve parçalanma ürünleri ile ilgili yeterli seviyede bilgi bulunuyorsa, veya</p>

	<p>—Ek-11 bölüm 3 uyarınca insanın maruz kalması hariç tutulabiliyorsa.</p> <p>Uygun yol aşağıdaki esaslar çerçevesinde seçilir:</p> <p>Dermal yolla test yapılması aşağıdaki koşullar altında uygun olur:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>(1) maddenin solunması olasılığı bulunmuyorsa,</li><li>(2) üretim ve/veya kullanımda cilt teması olasılığı bulunuyorsa,</li><li>(3) fizikokimyasal ve toksikolojik özellikler, cilt yoluyla önemli oranda emilim potansiyeline işaret ediyorsa.</li></ol> <p>Maddenin buhar basıncı ve/veya aerosol, partikül veya solunabilir boyuttaki damlalar göz önüne alındığında solunum yoluyla maruz kalma olası görülüyorsa, solunum testi yapılması uygun olur.</p> <p>Aşağıdaki koşullarda subkronik toksisite çalışması (90 gün) (ek-9, Bölüm 8.6.2) kaydettiren tarafından teklif edilebilir:</p> <p>İnsanda maruz kalma sıklığı ve süresi daha uzun süreli bir çalışmanın uygun olduğunu gösteriyorsa; ve aşağıdaki koşullardan birisi yerine getiriliyorsa:</p> <p>— diğer mevcut veriler maddenin, kısa süreli bir toksisite çalışmasında tespit edilemeyecek zararlılık özelliklerinin bulunduğunu gösteriyorsa,</p> <p>— uygun bir şekilde tasarlanan toksikokinetik çalışmalar maddenin ya da metabolitlerinin, muhtemelen kısa süreli bir toksisite çalışmasında tespit edilmeyecek şekilde belirli dokular ve organlarda biriktiğini ancak uzun süreli maruz kalma sonucunda olumsuz etkilerle sonuçlandığını ortaya çıkarıyorsa,</p>
--	--

	<p>Aşağıdaki hallerde, daha fazla çalışmanın yapılması, kaydetiren tarafından teklif edilebilir ya da Bakanlık tarafından talep edilebilir:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— NOAEL tanımlaması yapılamamasının sebebi, olumsuz toksik etkilerin bulunmaması değil ise, 28 ya da 90 günlük çalışmada NOAEL tanımlamasının yapılamaması,</li><li>— belirli bir risk arz eden toksisite bulunması (örneğin ciddi/olumsuz etkiler),</li><li>— mevcut bulguların toksikolojik ve/veya risk tanımlama için yetersiz kaldığı bir etkinin varlığının belirlenmesi. Bu gibi durumlarda ayrıca, bu etkilerin araştırılmasına yönelik olarak belirli toksikolojik çalışmaların (örneğin immünotoksikoloji, nörotoksikoloji),</li><li>— ilk tekrarlı doz çalışmasındaki maruz kalma yolu, insanda maruz kalmanın beklenen yoluna ilişkin olarak uygun değilse ve yollara göre değerlendirme yapılamıyorsa,</li><li>— maruz kalma ile ilgili özel bir kaygı mevcutsa (örneğin, insanlarda toksisitenin görülmesinin beklendiği dozlara yakın maruz kalma seviyelerine yol açabilecek tüketici ürünlerinde kullanım) ya da</li><li>— üzerinde çalışılan maddeyle moleküler yapı bağlamında ilişki içinde olan maddede görülen etkiler 28 ya da 90 günlük çalışmada tespit edilmemişse.</li></ul>
<p>8.7. Üreme sistemine toksisite</p> <p>8.7.1. Üreme/gelişim toksisitesine yönelik tarama-tek tür (OECD 421 ya da 422)- yapısal olarak benzer maddelere ilişkin bilgilerden, (Q)SAR tahminlerinden ya da <i>in vitro</i> yöntemlerden maddenin gelişim için toksik olabileceğine dair herhangi bir kanıt elde edilememişse</p>	<p>8.7.1 Aşağıdaki koşullar altında bu çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— maddenin bir genotoksik kanserojen olduğu biliniyor ve uygun risk yönetim tedbirleri uygulanıyorsa, veya</li><li>— maddenin bir eşey hücre mutajeni olduğu biliniyor ve uygun risk yönetim tedbirleri uygulanıyorsa, veya</li><li>— Ek 11 Bölüm 3 uyarınca insanın maruz kalması hariç tutulabiliyorsa ya da</li><li>— doğum öncesi gelişimsel toksisite çalışması (Ek 9, Bölüm 8.7.2) veya genişletilmiş bir-nesil üreme sistemi</li></ul>

	<p>toksitesitesi (Ek 9, Bölüm 8.7.3) veya iki-nesil üreme sistemi toksitesitesi çalışması bulunuyorsa.</p> <p>Maddenin üremeye olumsuz etkisi olduğu ve üreme sistemine toksik Kategori 1A veya 1B: Üremeye zarar verebilir (H360F) olarak sınıflandırma kriterlerine uyduğu biliniyorsa ve mevcut veriler güvenilir risk değerlendirmesini destekler nitelikteyse, gelişimsel toksitesiteye ilişkin daha fazla test yapılması gerekli değildir. Ancak, gelişimsel toksitesite için test yapılması göz önünde bulundurulur.</p> <p>Maddenin gelişimsel toksitesiteye sebep olduğu ve üreme sistemine toksik Kategori 1A veya 1B: Doğmamış çocukta hasara yol açabilir (H360D) olarak sınıflandırma kriterlerine uyduğu biliniyorsa ve mevcut veriler güvenilir risk değerlendirmesini destekler nitelikteyse, gelişimsel toksitesiteye ilişkin daha fazla test yapılması gerekli değildir. Ancak, üreme üzerine etki için test yapılması göz önünde bulundurulur.</p> <p>Üremeye ya da gelişime yönelik olumsuz etkiler bulunduğuna ilişkin ciddi endişeler bulunması durumunda, izleme çalışması yerine, tarama çalışmasının yerine genişletilmiş bir-nesil üreme sistemi toksitesitesi çalışması (ek-9, Bölüm 8.7.3) veya doğum öncesi gelişimsel toksitesite çalışması (ek-9, Bölüm 8.7.2) teklif edilebilir.</p>
8.8. Toksikokinetik	
8.8.1. Mevcut ilgili bilgilerden elde edilebildiği kadarıyla, maddenin toksikokinetik davranış değerlendirmesi	

<b>9. EKOTOKSİKOLOJİK BİLGİ</b>	
<b>SÜTUN 1</b>	<b>SÜTUN 2</b>
<b>GEREKLİ STANDART BİLGİLER</b>	<b>SÜTUN 1'DEN UYARLAMA YAPILMASI İÇİN ÖZEL KURALLAR</b>
9.1.3. Balıklar üzerinde kısa süreli toksisite testi: kısa süreli toksisite testi yerine uzun süreli test göz önünde bulundurulabilir.	9.1.3. Aşağıdaki koşullarda çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:  — Maddenin suda çözünmediği ya da biyolojik membranlardan geçme eğilimde olmadığı gibi, sucul toksisitenin meydana gelmeyeceğini gösteren hafifletici faktörler bulunması halinde, veya  — balıklar üzerinde yapılmış uzun süreli bir sucul toksisite çalışması bulunuyorsa.  Ek-1 uyarınca hazırlanan kimyasal güvenlik değerlendirmesi sonucu sucul organizmalar üzerinde daha fazla etki araştırması yapılması ihtiyacını göstermesi halinde, ek-9 'da belirtildiği şekilde uzun süreli sucul toksisite testi yapılması göz önünde bulundurulur.  Balıklar üzerinde yapılan uzun süreli sucul toksisite çalışması (ek-9, Bölüm 9.1.6.), maddenin suda çözünürlüğü düşükse göz önünde bulundurulur.  9.1.4. Aşağıdaki koşullarda çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:  — bir atıksu arıtma tesisine salınım yapılmıyorsa, veya  — örneğin maddenin suda çözünürlüğünün düşük olması gibi mikrobiyal toksisitenin meydana gelme olasılığının bulunmadığını gösteren hafifletici faktörler bulunması halinde veya
9.1.4. Aktif çamur solunum engelleme testi	



	<p>—maddenin kolay biyobozunur olduğu biliniyor ve testte uygulanacak derişimler kanalizasyon girişinde beklenen derişim aralığında ise.</p> <p>Mevcut veriler maddenin mikrobiyal büyüme veya fonksiyon, özellikle nitratlaştırıcı bakteriler için engelleyici olduğunu gösteriyorsa, çalışma nitrifikasyon engellenme testiyle değiştirilebilir.</p>
9.2. Bozunma  9.2.1. Abiyotik	Ek-1'e göre yapılan kimyasal güvenlik değerlendirme, maddenin bozunurluğu hakkında ilave bilgiye ihtiyaç olduğunu gösteriyorsa, ilave testler düşünülür.Uygun testin seçimi Kimyasal Güvenlik Değerlendirmesi sonucuna bağlıdır.

<p>9.2.1.1. pH'in bir işlevi olarak hidroliz.</p>	<p>9.2.1.1. Aşağıdaki koşullarda çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>—madde kolay biyobozunur özellikteyse ya da</li><li>—madde suda çözünürlük göstermiyorsa.</li></ul>
<p>9.3. Çevresel davranış</p> <p>9.3.1. Yüze tutunma/Yüzeyden ayrılma taraması</p>	<p>9.3.1. Aşağıdaki koşullarda çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>— fizikokimyasal özellikler esas alındığında, maddenin tutunma potansiyelinin düşük olması bekleniyorsa (örneğin madde düşük oktanol-su dağılım katsayısına sahipse) ya da</li><li>—madde ve ilgili bozunma ürünleri hızla parçalanıyorsa.</li></ul>