II.

(Nezakonodavni akti)

UREDBE

UREDBA KOMISIJE (EU) 2015/282

od 20. veljače 2015.

o izmjeni priloga VIII., IX. i X. Uredbi (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH) u pogledu produženog istraživanja reproduktivne toksičnosti kroz jednu generaciju

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKA KOMISIJA,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije,

uzimajući u obzir Uredbu (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 18. prosinca 2006. o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH) i osnivanju Europske agencije za kemikalije te o izmjeni Direktive 1999/45/EZ i stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EEZ) br. 793/93 i Uredbe Komisije (EZ) br. 1488/94 kao i Direktive Vijeća 76/769/EEZ i direktiva Komisije 91/155/EEZ, 93/67/EEZ, 93/105/EZ i 2000/21/EZ ([1]), a posebno njezin članak 13. stavak 2.,

budući da:

(1) Člankom 13. stavkom 2. Uredbe (EZ) br. 1907/2006 predviđa se da se ispitne metode koje se koriste radi dobivanja informacija o unutarnjim svojstvima tvari, a koje se zahtijevaju u toj Uredbi, trebaju redovito preispitivati i poboljšavati kako bi se smanjio broj pokusa na kralježnjacima i broj životinja uključenih u te pokuse. Prilikom koncipiranja ispitnih metoda trebalo bi voditi računa o načelima zamjene, smanjenja broja i poboljšanja pokusa, sadržanima u Direktivi 2010/63/EU Europskog parlamenta i Vijeća ([2]), posebno kada postanu dostupne prikladne i potvrđene metode kojima se mogu zamijeniti ili poboljšati pokusi na životinjama ili smanjiti njihov broj. Slijedom tog preispitivanja treba izmijeniti Uredbu Vijeća (EZ) br. 440/2008 ([3]) i priloge Uredbi (EZ) br. 1907/2006 prema potrebi, kako bi se zamijenili ili poboljšali pokusi na životinjama ili kako bi se smanjio njihov broj.

(2) U skladu s Uredbom (EZ) br. 1907/2006 radi ispunjenja standardnih zahtjeva obavješćivanja iz priloga IX. i X. odjeljka 8.7.3. te Uredbe za ispitivanje reproduktivne toksičnosti kemijskih tvari treba se koristiti istraživanje reproduktivne toksičnosti kroz dvije generacije. Osim toga, u Prilogu VIII. odjeljku 8.7.1. stupcu 2. Uredbe (EZ) br. 1907/2006 predviđa se da istraživanje reproduktivne toksičnosti kroz dvije generacije omogućuje procjenu slučajeva kod kojih postoji razlog za ozbiljnu zabrinutost radi mogućih štetnih učinaka na plodnost ili razvoj.

(3) Produženo istraživanje reproduktivne toksičnosti kroz jednu generaciju ([4]) (EOGRTS) nova je ispitna metoda razvijena za procjenu reproduktivne toksičnosti kemijskih tvari. Tu ispitnu metodu donijela je Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj (OECD) u srpnju 2011. EOGRTS je modularna ispitna metoda kod koje su uzgoj i procjena druge filijalne generacije (F2) te ispitivanje razvojne neurotoksičnosti (DNT) i razvojne imunotoksičnosti (DIT) dva različita i neovisna modula.

([1]) SL L 396, 30.12.2006., str. 1.
([2]) Direktiva 2010/63/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 22. rujna 2010. o zaštiti životinja koje se koriste u znanstvene svrhe (SL L 276, 20.10.2010., str. 33.).
([3]) Uredba Vijeća (EZ) br. 440/2008 od 30. svibnja 2008. o utvrđivanju ispitnih metoda u skladu s Uredbom (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH) (SL L 142, 31.5.2008., str. 1.).
([4]) Smjernica OECD-a za ispitivanje 443.

(4) Smatra se da EOGRTS sadržava niz prednosti u odnosu na istraživanje reproduktivne toksičnosti kroz dvije generacije. Njime se procjenjuje veći broj životinja prve filijalne generacije (F1) i uzimaju u obzir dodatni parametri, čime se povećava osjetljivost i razina obavješćivanja koja se može postići pokusom. Osim toga, budući da uzgoj generacije F2 nije dio osnovnog ispitnog koncepta, njegovom se upotrebom postiže značajno smanjenje broja korištenih životinja.

(5) Uredbom (EU) br. 900/2014 ([1]) EOGRTS je uvršten u Uredbu (EZ) br. 440/2008. Priloge IX. i X. Uredbi (EZ) br. 1907/2006 trebalo bi izmijeniti kako bi se točno opisao način primjene nove ispitne metode za potrebe Uredbe (EZ) br. 1907/2006. U tu je svrhu 2011. osnovana podskupina Stručne skupine Komisije, sastavljena od tijela nadležnih za REACH i za uredbe kojima se razvrstavaju i označavaju kemijske tvari (Stručna skupina). Na temelju znanstvenih preporuka Stručne skupine, EOGRTS bi trebao postati ispitna metoda kojoj se daje prednost u ispunjenju standardnog zahtjeva obavješćivanja utvrđenog u prilozima IX. i X. odjeljku 8.7.3. stupcu 1. Uredbe (EZ) br. 1907/2006 umjesto istraživanja reproduktivne toksičnosti kroz dvije generacije (B.35).

(6) Standardni zahtjev obavješćivanja iz priloga IX. i X. Uredbi (EZ) br. 1907/2006 trebalo bi ograničiti na osnovnu konfiguraciju EOGRTS-a. Ipak, u posebnim slučajevima, kada je to opravdano, podnositelj registracije trebao bi moći predložiti, a Europska agencija za kemikalije (ECHA) zatražiti provedbu generacije F2 kao i kohorti DNT i DIT.

(7) Trebalo bi osigurati da se istraživanjem reproduktivne toksičnosti provedenim na temelju priloga IX. i X. odjeljka 8.7.3. Uredbe (EZ) br. 1907/2006 omogući dostatna procjena mogućih učinaka na plodnost. Trajanje izlaganja prije parenja i odabir doze trebali bi biti dostatni za potrebe procjene rizika, razvrstavanja i označivanja kako je propisano Uredbom (EZ) br. 1907/2006 i Uredbom (EZ) br. 1272/2008 Europskog parlamenta i Vijeća ([2]).

(8) Imajući u vidu da bi preostale razloge za zabrinutost znanstvenika u pogledu vrijednosti generacije F2 trebalo ukloniti s pomoću empirijskih podataka i da bi tvari koje mogu predstavljati najveći rizik za potrošače i profesionalne korisnike trebalo procijeniti na temelju konzervativnog pristupa, za određene bi tvari na pojedinačnoj osnovi trebalo pokrenuti proizvodnju i procjenu generacije F2. Stručna skupina preporučila je da bi u relevantne odjeljke priloga IX. i X. Uredbi (EZ) br. 1907/2006 trebalo uvrstiti pokretač zasnovan na izloženosti i povezan s uporabom tvari kojom dolazi do izloženosti potrošača i stručnih korisnika. Kako bi se dodatno poboljšao odabir tvari za koje bi se trebala proizvesti generacija F2 koju bi se podvrgnulo ispitivanju, trebalo bi uvrstiti dodatne kriterije zasnovane na dokazu o tome da neka tvar izaziva zabrinutost na temelju dostupnih informacija o toksičnosti i toksikokinetici.

(9) Razvojna neurotoksičnost i razvojna imunotoksičnost smatraju se važnim i relevantnim krajnjim točkama razvojne toksičnosti, što bi se moglo dodatno istražiti. Ipak, analiza kohorti DNT i DIT donosi znatne dodatne troškove kao i tehničke i praktične poteškoće ispitnim laboratorijima. Stoga se smatra primjerenim da analiza kohorti DIT i DNT, ili samo jedne od njih, podliježe posebnim znanstveno utemeljenim razlozima za zabrinutost. Trebalo bi uvesti posebna pravila za prilagodbu zahtjeva obavješćivanja utvrđenog u prilozima IX. i X. odjeljku 8.7.3. Uredbe (EZ) br. 1907/2006 kako bi se pokrenulo ispitivanje imunotoksičnosti i neurotoksičnosti. U slučajevima kada na temelju dostupnih informacija o nekoj tvari postoji razlog za posebnu zabrinutost u pogledu neurotoksičnosti ili imunotoksičnosti, trebalo bi biti moguće uključivanje kohorti DNT i DIT ili samo jedne od njih, što bi bilo opravdano ovisno o slučaju. Dokaz kojim se ti razlozi za zabrinutost potvrđuju mogao bi potjecati od postojećih informacija dobivenih iz pristupa *in vivo* ili pristupa koji ne uključuju pokuse na životinjama, iz znanja o bitnim mehanizmima/načinima djelovanja same tvari ili iz postojećih informacija o strukturno srodnim tvarima. Stoga, ako je bilo koji od takvih razloga za posebnu zabrinutost opravdan, od podnositelja registracije trebalo bi zahtijevati, a ECHA bi trebala moći zatražiti, provedbu kohorti DNT i DIT ili samo jedne od njih.

([1]) Uredba Komisije (EU) br. 900/2014 od 15. srpnja 2014. o izmjeni Uredbe (EZ) br. 440/2008 o utvrđivanju ispitnih metoda u skladu s Uredbom (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH) radi prilagodbe tehničkom napretku (SL L 247, 21.8.2014., str. 1.).

([2]) Uredba (EZ) br. 1272/2008 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa, o izmjeni i stavljanju izvan snage Direktive 67/548/EEZ i Direktive 1999/45/EZ i o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1907/2006 (SL L 353, 31.12.2008., str. 1.).

(10) Prilogom IX. odjeljkom 8.7.3. Uredbe (EZ) br. 1907/2006 zahtijeva se provedba istraživanja reproduktivne toksičnosti samo ako postoji razlog za zabrinutost zbog ranije otkrivenih štetnih učinaka na reproduktivne organe ili tkiva. U tom se odjeljku predviđa da samo 28- ili 90-dnevna istraživanja toksičnosti uz primjenu ponovljenih doza mogu biti izvor takvih informacija. Imajući u vidu da se i istraživanjima probira reproduktivne toksičnosti poput smjernice OECD-a za ispitivanje 421 ili smjernice za ispitivanje 422 ili drugim istraživanjima uz primjenu ponavljanih doza mogu dobiti informacije o štetnim učincima na bitne reproduktivne parametre, čime bi se mogla opravdati potreba za nastavkom provedbom EOGRTS-a, trebalo bi izmijeniti odjeljak 8.7.3. stupac 1. kako bi se omogućilo razmatranje takvih dodatnih istraživanja.

(11) Kako bi se izbjeglo nametanje nerazmjernog opterećenja gospodarskih subjekata koji su možda već proveli ispitivanja ili dobili rezultate istraživanja reproduktivne toksičnosti kroz dvije generacije te radi dobrobiti životinja, grube sažetke onih istraživanja započetih prije stupanja na snagu ove Uredbe trebalo bi smatrati prikladnim za ispunjenje standardnog zahtjeva obavješćivanja iz priloga IX. i X. odjeljka 8.7.3 Uredbe (EZ) br. 1907/2006.

(12) Radi dosljednosti trebalo bi izmijeniti Prilog VIII. odjeljak 8.7.1. stupac 2. Uredbe (EZ) br. 1907/2006 radi izmjene unakrsnog upućivanja na istraživanje propisano u Prilogu IX. odjeljku 8.7.3. Uredbe (EZ) br. 1907/2006 s istraživanja reproduktivne toksičnosti kroz dvije generacije na EOGRTS.

(13) ECHA bi u bliskoj suradnji s državama članicama i dionicima trebala nastaviti razvijati smjernice za primjenu EOGRTS-a za potrebe Uredbe (EZ) br. 1907/2006, uključujući one za primjenu kriterija za generaciju F2 i kohorte DNT/DIT. ECHA bi pritom trebala u potpunosti uzeti u obzir rad OECD-a te rad drugih relevantnih znanstvenih i stručnih skupina. ECHA bi osim toga prilikom određivanja rokova podnošenja ažuriranih dosjea koji sadržavaju rezultate EOGRTS-a trebala primjereno uzeti u obzir raspoloživost te usluge ispitivanja na tržištu.

(14) Uredbu (EZ) br. 1907/2006 trebalo bi stoga na odgovarajući način izmijeniti.

(15) Mjere predviđene ovom Uredbom u skladu su s mišljenjem Odbora osnovanog na temelju članka 133. Uredbe (EZ) br. 1907/2006,

DONIJELA JE OVU UREDBU:

Članak 1.

Prilozi VIII., IX. i X. Uredbi (EZ) br. 1907/2006 mijenjaju se u skladu s Prilogom ovoj Uredbi.

Članak 2.

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Bruxellesu 20. veljače 2015.

Za Komisiju

Predsjednik

Jean-Claude JUNCKER

PRILOG

Uredba (EZ) br. 1907/2006 mijenja se kako slijedi:

1. U Prilogu VIII., u tablici u kojoj se navode toksikološke informacije, u stupcu 2. (Posebna pravila za odstupanje od stupca 1.), odjeljak 8.7.1. zamjenjuje se sljedećim:

	„8.7.1. Ovo istraživanje nije potrebno provoditi ako: — je poznato da je tvar genotoksični karcinogen i provode se odgovarajuće mjere upravljanja rizikom, ili — je poznato da tvar ima mutageni učinak na spolne stanice i provode se odgovarajuće mjere upravljanja rizikom, ili — se može isključiti relevantna izloženost ljudi u skladu s Prilogom XI. odjeljkom 3., ili — je dostupno istraživanje prenatalne razvojne toksičnosti (Prilog IX. odjeljak 8.7.2.) ili produženo istraživanje reproduktivne toksičnosti kroz jednu generaciju (B.56, smjernica OECD-a za ispitivanje (TG) 443) (Prilog IX. odjeljak 8.7.3.) ili istraživanje kroz dvije generacije (B.35, OECD TG 416). Ako je poznato da tvar ima štetan učinak na plodnost te zadovoljava kriterije prema kojima se tvari razvrstavaju kao reproduktivno toksične kategorije 1.A ili 1.B: može štetno djelovati na plodnost (H360F), a dostupni podaci su dostatni za pouzdanu procjenu rizika, tada nije potrebno dodatno ispitivanje učinaka na plodnost. Ipak, mora se razmotriti ispitivanje razvojne toksičnosti. Ako je poznato da tvar izaziva razvojnu toksičnost te zadovoljava kriterije prema kojima se tvari razvrstavaju kao reproduktivno toksične kategorije 1.A ili 1.B: može naškoditi nerođenom djetetu (H360D), a dostupni podaci su dostatni za pouzdanu procjenu rizika, tada nije potrebno dodatno ispitivanje razvojne toksičnosti. Ipak, mora se razmotriti ispitivanje učinaka na plodnost. Ako postoje ozbiljni razlozi za zabrinutost u pogledu štetnih učinaka na plodnost ili razvoj, podnositelj registracije prema potrebi može umjesto istraživanja probira predložiti produženo istraživanje reproduktivne toksičnosti kroz jednu generaciju (Prilog IX. odjeljak 8.7.3.) ili istraživanje prenatalne razvojne toksičnosti (Prilog IX. odjeljak 8.7.2.).”

2. U Prilogu IX., u tablici u kojoj se navode toksikološke informacije, u stupcu 1. (Standardni zahtjevi obavješćivanja) i stupcu 2. (Posebna pravila za odstupanje od stupca 1.), odjeljak 8.7.3. zamjenjuje se sljedećim:

„8.7.3. Produženo istraživanje reproduktivne toksičnosti kroz jednu generaciju (B.56 Uredbe Komisije o ispitnim metodama kako je određeno u članku 13. stavku 3. ili OECD 443), osnovno ispitivanje (kohorte 1A i 1B bez produženja radi uključivanja generacije F2), jedna vrsta, najprimjereniji put primjene uzimajući u obzir vjerojatni put izlaganja ljudi, ako dostupna istraživanja toksičnosti uz primjenu ponovljenih doza (npr. 28-dnevno ili 90-dnevno istraživanje, istraživanja probira OECD 421 ili 422) ukazuju na štetne učinke na reproduktivne organe ili otkrivaju neki drugi razlog za zabrinutost povezan s reproduktivnom toksičnošću.	8.7.3. Podnositelj registracije predlaže ili Agencija u skladu s člancima 40. ili 41. može zatražiti produženo istraživanje reproduktivne toksičnosti kroz jednu generaciju uz produženje kohorte 1B radi uključivanja generacije F2: (a) ako uporaba tvari dovodi do značajne izloženosti potrošača ili profesionalnih korisnika, među ostalim uzimajući u obzir izloženost potrošača preko predmeta; i (b) ako je ispunjen neki od sljedećih uvjeta: — tvar u ispitivanjima mutagenosti somatskih stanica *in vivo* pokazuje genotoksične učinke koji bi mogli dovesti do njezina razvrstavanja kao mutagen 2. kategorije, ili — postoje naznake da će interna doza tvari i/ili njezinih metabolita postići stabilno stanje u pokusnim životinjama tek nakon produženog izlaganja, ili — na temelju dostupnih istraživanja *in vivo* ili pristupa koji ne uključuju pokuse na životinjama postoje naznake za jedan ili više relevantnih načina djelovanja povezanih s endokrinom disrupcijom.

	Podnositelj registracije predlaže ili Agencija u skladu s člancima 40. ili 41. može zatražiti produženo istraživanje reproduktivne toksičnosti kroz jednu generaciju uključujući kohorte 2A/2B (razvojna neurotoksičnost) i/ili kohortu 3 (razvojna imunotoksičnost) ako postoje razlozi za posebnu zabrinutost u pogledu (razvojne) neurotoksičnosti ili (razvojne) imunotoksičnosti, opravdan nekim od sljedećih čimbenika: — postojeće informacije o samoj tvari potječu iz relevantnih dostupnih istraživanja *in vivo* ili pristupa koji ne uključuju pokuse na životinjama (npr. anomalije središnjeg živčanog sustava, dokaz o štetnim učincima na živčani ili imunološki sustav u istraživanjima na odraslim životinjama ili životinjama izloženima toj tvari prenatalno), ili — posebni mehanizmi/načini djelovanja tvari povezani s (razvojnom) neurotoksičnošću i/ili (razvojnom) imunotoksičnošću (npr. inhibicija kolinesteraze ili relevantne promjene razine hormona štitnjače koje su povezane sa štetnim učincima), ili — postojeće informacije o učincima izazvanima tvarima koje su strukturno analogne tvari koja se istražuje, što upućuje na takve učinke ili mehanizme/načine djelovanja. Kako bi uklonio razlog za zabrinutost povezan s razvojnom toksičnošću, podnositelj registracije umjesto kohorti 2A/2B (razvojna neurotoksičnost) i/ili kohorte 3 (razvojna imunutoksičnost) u okviru produženog istraživanja reproduktivne toksičnosti kroz jednu generaciju može predložiti druga istraživanja o razvojnoj neurotoksičnosti i/ili razvojnoj imunotoksičnosti. Istraživanja reproduktivne toksičnosti kroz dvije generacije (B.35, OECD TG 416) koja su započela prije 13. ožujka 2015. smatraju se prikladnima za razmatranje ovog standardnog zahtjeva obavješćivanja. Istraživanje se provodi na jednoj vrsti. Može se razmotriti potreba za provedbom istraživanja na drugom soju ili vrsti na ovoj ili sljedećoj razini tonaže, a odluka bi se trebala temeljiti na rezultatima prvog ispitivanja i svim drugim relevantnim i raspoloživim podacima.”

3. U Prilogu X., u tablici u kojoj se navode toksikološke informacije, u stupcu 1. (Standardni zahtjevi obavješćivanja) i stupcu 2. (Posebna pravila za odstupanje od stupca 1.), odjeljak 8.7.3. zamjenjuje se sljedećim:

„8.7.3. Produženo istraživanje reproduktivne toksičnosti kroz jednu generaciju (B.56 Uredbe Komisije o ispitnim metodama kako je određeno u članku 13. stavku 3. ili OECD 443), osnovno ispitivanje (kohorte 1A i 1B bez produženja radi uključivanja generacije F2), jedna vrsta, najprimjereniji put primjene uzimajući u obzir vjerojatni put izlaganja ljudi, osim ako su te informacije već dostavljene u okviru zahtjeva iz Priloga IX.	8.7.3. Podnositelj registracije predlaže ili Agencija u skladu s člancima 40. ili 41. može zatražiti produženo istraživanje reproduktivne toksičnosti kroz jednu generaciju uz produženje kohorte 1B radi uključivanja generacije F2: (a) ako uporaba tvari dovodi do značajne izloženosti potrošača ili profesionalnih korisnika, među ostalim uzimajući u obzir izloženost potrošača preko predmeta; i (b) ako je ispunjen neki od sljedećih uvjeta: — tvar u ispitivanjima mutagenosti somatskih stanica *in vivo* pokazuje genotoksične učinke koji bi mogli dovesti do njezina razvrstavanja kao mutagen 2. kategorije, ili — postoje naznake da će interna doza tvari i/ili njezinih metabolita postići stabilno stanje u pokusnim životinjama tek nakon produženog izlaganja, ili — na temelju dostupnih istraživanja *in vivo* ili pristupa koji ne uključuju pokuse na životinjama postoje naznake za jedan ili više relevantnih načina djelovanja povezanih s endokrinom disrupcijom.

	Podnositelj registracije predlaže ili Agencija u skladu s člancima 40. ili 41. može zatražiti produženo istraživanje reproduktivne toksičnosti kroz jednu generaciju uključujući kohorte 2A/2B (razvojna neurotoksičnost) i/ili kohortu 3 (razvojna imunotoksičnost) ako postoje razlozi za posebnu zabrinutost u pogledu (razvojne) neurotoksičnosti ili (razvojne) imunotoksičnosti, opravdan nekim od sljedećih čimbenika: — postojeće informacije o samoj tvari potječu iz relevantnih dostupnih istraživanja *in vivo* ili pristupa koji ne uključuju pokuse na životinjama (npr. anomalije središnjeg živčanog sustava, dokaz o štetnim učincima na živčani ili imunološki sustav u istraživanjima na odraslim životinjama ili životinjama izloženima toj tvari prenatalno), ili — posebni mehanizmi/načini djelovanja tvari povezani s (razvojnom) neurotoksičnošću i/ili (razvojnom) imunotoksičnošću (npr. inhibicija kolinesteraze ili relevantne promjene razine hormona štitnjače koje su povezane sa štetnim učincima), ili — postojeće informacije o učincima izazvanima tvarima koje su strukturno analogne tvari koja se istražuje, što upućuje na takve učinke ili mehanizme/načine djelovanja. Kako bi uklonio razlog za zabrinutost povezan s razvojnom toksičnošću, podnositelj registracije umjesto kohorti 2A/2B (razvojna neurotoksičnost) i/ili kohorte 3 (razvojna imunutoksičnost) u okviru produženog istraživanja reproduktivne toksičnosti kroz jednu generaciju može predložiti druga istraživanja o razvojnoj neurotoksičnosti i/ili razvojnoj imunotoksičnosti. Istraživanja reproduktivne toksičnosti kroz dvije generacije (B.35, OECD TG 416) koja su započela prije 13. ožujka 2015. smatraju se prikladnima za razmatranje ovog standardnog zahtjeva obavješćivanja.”