

II

(Atos não legislativos)

REGULAMENTOS

REGULAMENTO (UE) 2015/282 DA COMISSÃO

de 20 de fevereiro de 2015

que altera os anexos VIII, IX e X do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos (REACH), no que respeita ao estudo alargado de toxicidade reprodutiva numa geração

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de dezembro de 2006, relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos (REACH), que cria a Agência Europeia dos Produtos Químicos, que altera a Diretiva 1999/45/CE e revoga o Regulamento (CEE) n.º 793/93 do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 1488/94 da Comissão, bem como a Diretiva 76/769/CEE do Conselho e as Diretivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE da Comissão ⁽¹⁾, nomeadamente o artigo 13.º, n.º 2,

Considerando o seguinte:

- (1) O artigo 13.º, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 estabelece que os métodos de ensaio utilizados para produzir a informação exigida por este regulamento sobre as propriedades intrínsecas das substâncias são revistos e aperfeiçoados regularmente, a fim de reduzir os ensaios em animais vertebrados e o número de animais utilizados. Os princípios de substituição, redução e aperfeiçoamento, consagrados na Diretiva 2010/63/UE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾, devem ser plenamente tidos em conta na conceção dos métodos de ensaio, nomeadamente sempre que se tornem disponíveis métodos adequados validados, para substituir, reduzir ou aperfeiçoar os ensaios em animais. Em consequência dessa revisão regular, o Regulamento (CE) n.º 440/2008 do Conselho ⁽³⁾ e os anexos do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 devem ser alterados, se tal se afigurar pertinente, a fim de substituir, reduzir ou aperfeiçoar os ensaios em animais.
- (2) Em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 1907/2006, para investigar a toxicidade reprodutiva das substâncias químicas, deve ser utilizado um estudo de toxicidade reprodutiva em duas gerações, a fim de produzir as informações-padrão exigidas nos anexos IX e X, ponto 8.7.3, do mesmo regulamento. Por outro lado, o anexo VIII, ponto 8.7.1, coluna 2, do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 estabelece que, nos casos em que haja sérias preocupações quanto a potenciais efeitos adversos sobre a fertilidade ou o desenvolvimento, pode ser proposto um estudo de toxicidade reprodutiva em duas gerações.
- (3) O estudo alargado de toxicidade reprodutiva numa geração ⁽⁴⁾ (EOGRTS) é um novo método de ensaio para avaliar a toxicidade das substâncias químicas na reprodução, adotado pela Organização de Cooperação e Desenvolvimento Económicos (OCDE) em julho de 2011. Trata-se de um método de ensaio modular, em cujo contexto a produção e a avaliação de uma segunda geração de descendentes (F2) e os ensaios de neurotoxicidade para o desenvolvimento (DNT) e de imunotoxicidade para o desenvolvimento (DIT) constituem módulos distintos e independentes.

⁽¹⁾ JO L 396 de 30.12.2006, p. 1.

⁽²⁾ Diretiva 2010/63/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 22 de setembro de 2010, relativa à proteção dos animais utilizados para fins científicos (JO L 276 de 20.10.2010, p. 33).

⁽³⁾ Regulamento (CE) n.º 440/2008 da Comissão, de 30 de maio de 2008, que estabelece métodos de ensaio nos termos do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos (REACH) (JO L 142 de 31.5.2008, p. 1).

⁽⁴⁾ Orientação para ensaios n.º 443 da OCDE (OECD Test Guideline 443).

- (4) Considera-se que o EOGRTS oferece várias vantagens em comparação com o estudo de efeitos tóxicos na reprodução em duas gerações. Avalia um número mais elevado de animais da primeira geração de descendentes (F1) e contempla outros parâmetros, melhorando assim a sensibilidade e o nível das informações que podem ser obtidas. Além disso, como a reprodução da geração F2 não faz parte da conceção básica do ensaio, consegue-se reduzir de forma significativa o número de animais utilizados caso se adote esta configuração.
- (5) O EOGRTS foi incluído no Regulamento (CE) n.º 440/2008 pelo Regulamento (UE) n.º 900/2014 ⁽¹⁾. Os anexos IX e X do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 devem ser alterados a fim de especificar o modo de utilização do novo método de ensaio para efeitos do Regulamento (CE) n.º 1907/2006. Para o efeito, foi criado em 2011 um subgrupo do grupo de peritos da Comissão composto de autoridades competentes em relação aos Regulamentos REACH e de classificação e rotulagem de substâncias químicas (a seguir designado por «grupo de peritos»). De acordo com as recomendações do grupo de peritos, o EOGRTS deveria passar a ser o método preferível para dar resposta às informações-padrão exigidas nos anexos IX e X, ponto 8.7.3, coluna 1, do Regulamento (CE) n.º 1907/2006, em vez do estudo de efeitos tóxicos na reprodução em duas gerações (B.35).
- (6) As informações-padrão exigidas nos anexos IX e X do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 devem ser limitadas à configuração básica do EOGRTS. No entanto, em certos casos específicos, quando se justifique, o registante deve poder propor — e a Agência Europeia dos Produtos Químicos (ECHA) deve poder solicitar — a produção de uma geração F2, bem como das coortes DNT e DIT.
- (7) Deve garantir-se que o estudo de efeitos tóxicos na reprodução, realizado em conformidade com os anexos IX e X, ponto 8.7.3, do Regulamento (CE) n.º 1907/2006, permitirá uma avaliação adequada de eventuais efeitos na fertilidade. A duração da exposição pré-acasalamento e a seleção da dose devem ser adequadas para efeitos de avaliação dos riscos e de classificação e rotulagem, conforme exigem o Regulamento (CE) n.º 1907/2006 e o Regulamento (CE) n.º 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾.
- (8) Uma vez que as dúvidas científicas remanescentes quanto ao valor da geração F2 devem ser esclarecidas com base em dados empíricos e que as substâncias que, potencialmente, apresentam o risco mais elevado para os consumidores e para os utilizadores profissionais devem ser avaliadas numa perspetiva de prudência, a produção e avaliação da geração F2 para determinadas substâncias, deve ser desencadeada numa base caso a caso. O grupo de peritos recomendou a implementação de um mecanismo para desencadear a geração F2 baseado na exposição, associado a utilizações conducentes à exposição dos consumidores e dos utilizadores profissionais, nos pontos relevantes dos anexos IX e X do Regulamento (CE) n.º 1907/2006. A fim de otimizar a seleção de substâncias para as quais a geração F2 deve ser produzida e sujeita a ensaio, importa incluir critérios adicionais, baseados em elementos comprovativos de que, segundo as informações disponíveis quanto a toxicidade e toxicocinética, a substância suscita preocupação.
- (9) A neurotoxicidade para o desenvolvimento e a imunotoxicidade para o desenvolvimento são consideradas parâmetros importantes e relevantes para avaliação da toxicidade para o desenvolvimento, que poderiam ser objeto de uma investigação mais aprofundada. No entanto, a análise das coortes DNT ou DIT envolve um custo adicional significativo, além de dificuldades de ordem técnica e prática para os laboratórios de ensaios. Por conseguinte, considera-se adequado sujeitar a realização dos coortes DNT e/ou DIT, a critérios científicos desencadeados por preocupações específicas. Devem ser introduzidas regras específicas para a adaptação dos requisitos de informação definidos no ponto 8.7.3 dos anexos IX e X do Regulamento (CE) n.º 1907/2006, de forma a desencadear os ensaios de imunotoxicidade e neurotoxicidade. Se as informações disponíveis sobre uma substância indicarem motivos para especial preocupação quanto à neurotoxicidade ou à imunotoxicidade, deve ser possível incluir coortes DIT e/ou DNT, com justificação caso a caso. A preocupação pode fundamentar-se em informações provenientes de abordagens *in vivo* ou que não utilizem animais, no conhecimento dos mecanismos ou modos de ação pertinentes da própria substância ou em informação existente sobre substâncias de estrutura semelhante. Por conseguinte, se alguma de tais preocupações tiver fundamento, o registante deve propor — e a ECHA deve poder solicitar — a produção das coortes DIT e/ou DNT.

⁽¹⁾ Regulamento (UE) n.º 900/2014 da Comissão, de 15 de julho de 2014, que altera, tendo em vista a adaptação ao progresso técnico, o Regulamento (CE) n.º 440/2008 que estabelece métodos de ensaio nos termos do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos (REACH) (JO L 247 de 21.8.2014, p. 1).

⁽²⁾ Regulamento (CE) n.º 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2008, relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas, que altera e revoga as Diretivas 67/548/CEE e 1999/45/CE, e altera o Regulamento (CE) n.º 1907/2006 (JO L 353 de 31.12.2008, p. 1).

- (10) O Regulamento (CE) n.º 1907/2006 exige, no anexo IX, ponto 8.7.3, a realização de um estudo de toxicidade reprodutiva apenas se houver motivos para preocupação decorrentes de efeitos adversos anteriormente detetados em tecidos ou órgãos reprodutores. Segundo esta disposição, tais informações só podem provir de estudos de toxicidade por dose repetida a 28 e a 90 dias. No entanto, e dado que os estudos de despistagem de toxicidade reprodutiva tais como as diretrizes de ensaios da OCDE (TG OCDE) 421 ou 422, ou outros estudos de dose repetida também podem fornecer indicações sobre efeitos adversos nos parâmetros de reprodução pertinentes, podendo justificar a necessidade de acompanhamento mediante a realização de um EOGRTS, a coluna 1 do ponto 8.7.3 deve ser alterada, no sentido de contemplar tais estudos adicionais.
- (11) A fim de evitar a imposição de um ónus desproporcionado sobre os operadores económicos que possam ter já realizado os ensaios ou adquirido os resultados do estudo de toxicidade reprodutiva em duas gerações, bem como por razões de bem-estar animal, os resumos circunstanciados dos estudos iniciados antes da data de entrada em vigor do presente regulamento devem ser considerados adequados como resposta à exigência de informações-padrão expressa no ponto 8.7.3 dos anexos IX e X do Regulamento (CE) n.º 1907/2006.
- (12) Por razões de coerência, a coluna 2 do ponto 8.7.1 do anexo VIII do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 deve ser adaptada, no sentido de alterar a referência ao estudo exigido no ponto 8.7.3 do anexo IX de toxicidade reprodutiva em duas gerações para o EOGRTS.
- (13) A ECHA, em estreita colaboração com os Estados-Membros e com as partes interessadas, deve preparar orientações sobre a realização do EOGRTS, para efeitos do Regulamento (CE) n.º 1907/2006, inclusive sobre a aplicação dos critérios para a geração F2 e para as coortes DNT e DIT. Nessa ação, a ECHA deve ter plenamente em conta os trabalhos realizados no âmbito da OCDE, bem como no âmbito de outros grupos científicos e grupos de peritos relevantes. A ECHA deve igualmente ter em devida conta a disponibilidade de serviços no mercado aptos para a realização destes ensaios, aquando da determinação dos prazos de apresentação das atualizações dos respetivos dossiês com os resultados do EOGRTS.
- (14) O Regulamento (CE) n.º 1907/2006 deve, pois, ser alterado em conformidade.
- (15) As medidas previstas no presente regulamento estão em conformidade com o parecer do comité referido no artigo 133.º do Regulamento (CE) n.º 1907/2006,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

Artigo 1.º

Os anexos VIII, IX e X do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 são alterados em conformidade com o anexo do presente regulamento.

Artigo 2.º

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 20 de fevereiro de 2015.

Pela Comissão
O Presidente
Jean-Claude JUNCKER

ANEXO

O Regulamento (CE) n.º 1907/2006 é alterado do seguinte modo:

- 1) No anexo VIII, no quadro que estabelece a informação toxicológica, na coluna 2 (regras específicas de adaptação da coluna 1), o ponto 8.7.1 passa a ter a seguinte redação:

	<p>«8.7.1. Estudo não exigido nos seguintes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> — se a substância for reconhecidamente cancerígena genotóxica e tiverem sido postas em prática medidas adequadas de gestão de riscos, ou — se a substância for reconhecidamente mutagénica para as células germinais e tiverem sido postas em prática medidas adequadas de gestão de riscos, ou — se puder ser excluída qualquer exposição humana relevante em conformidade com o anexo XI, secção 3, ou — se estiver disponível um estudo de toxicidade para o desenvolvimento pré-natal (anexo IX, ponto 8.7.2) ou, em alternativa, um estudo alargado de toxicidade reprodutiva numa geração (B.56, TG OCDE 443) (anexo IX, ponto 8.7.3) ou um estudo em duas gerações (B.35, TG OCDE 416). <p>Se uma substância tiver reconhecidamente efeitos adversos sobre a fertilidade, cumprindo os critérios de classificação como tóxica para a reprodução das categorias 1A ou 1B: “pode afetar a fertilidade” (H360F), e se os dados disponíveis forem adequados para uma avaliação de risco robusta, não são necessários mais ensaios sobre a fertilidade. Contudo, deve ponderar-se a realização de ensaios sobre a toxicidade para o desenvolvimento.</p> <p>Se uma substância tiver reconhecidamente efeitos tóxicos no desenvolvimento, cumprindo os critérios de classificação como tóxica para a reprodução das categorias 1A ou 1B: “pode afetar o nascituro” (H360D), e se os dados disponíveis forem adequados para uma avaliação de risco robusta, não serão necessários mais ensaios sobre a toxicidade para o desenvolvimento. Contudo, deve ponderar-se a realização de ensaios sobre os efeitos na fertilidade.</p> <p>Nos casos em que existam sérias preocupações relativamente a potenciais efeitos adversos sobre a fertilidade ou o desenvolvimento, o registante pode propor, conforme adequado, um estudo alargado de toxicidade reprodutiva numa geração (anexo IX, ponto 8.7.3) ou um estudo de toxicidade para o desenvolvimento pré-natal (anexo IX, ponto 8.7.2), em vez do estudo de despistagem.»</p>
--	--

- 2) No anexo IX, no quadro que estabelece a informação toxicológica, na coluna 1 (informações-padrão exigidas) e na coluna 2 (regras específicas de adaptação da coluna 1), o ponto 8.7.3 passa a ter a seguinte redação:

<p>«8.7.3. Estudo alargado de toxicidade reprodutiva numa geração (B.56 do regulamento da Comissão relativo a métodos de ensaio, de acordo com o artigo 13.º, n.º 3, ou OCDE 443), conceção básica do ensaio com uma espécie (coortes 1A e 1B sem extensão para incluir uma geração F2), pela via de administração mais apropriada, tendo em conta a via provável de exposição humana, se os estudos disponíveis de toxicidade por dose repetida (por exemplo, estudos a 28 ou a 90 dias ou estudos de despistagem OCDE 421 ou 422) apontarem para efeitos adversos em tecidos ou órgãos reprodutores ou revelarem outras preocupações relacionadas com a toxicidade para a reprodução.</p>	<p>8.7.3. Deve ser proposto pelo registante, podendo também ser solicitado pela Agência em conformidade com os artigos 40.º ou 41.º, um estudo alargado de toxicidade reprodutiva numa geração com a extensão da coorte 1B para incluir a geração F2, se:</p> <p>a) a substância tiver utilizações conducentes a uma exposição significativa dos consumidores ou profissionais, tendo em conta, <i>inter alia</i>, a exposição dos consumidores a partir de artigos; e</p> <p>b) se verificar qualquer uma das seguintes condições:</p> <ul style="list-style-type: none"> — a substância apresenta efeitos genotóxicos em ensaios <i>in vivo</i> de mutagenicidade em células somáticas, que podem conduzir à sua classificação como mutagénica da categoria 2, ou — há indicações de que, só após uma exposição prolongada, a dose interna da substância e/ou de qualquer dos seus metabolitos atingirá um estado estacionário nos animais sujeitos ao ensaio, ou — há indicações de um ou mais modos de ação relevantes relacionados com a perturbação do sistema endócrino, provenientes de estudos <i>in vivo</i> disponíveis ou de abordagens que não utilizem animais.
---	--

	<p>O registante deve propor e a Agência, em conformidade com os artigos 40.º ou 41.º, pode solicitar um estudo alargado de toxicidade reprodutiva numa geração que inclua as coortes 2A/2B (neurotoxicidade para o desenvolvimento) e/ou a coorte 3 (imunotoxicidade para o desenvolvimento), caso haja preocupações particulares quanto à neurotoxicidade (para o desenvolvimento) ou à imunotoxicidade (para o desenvolvimento), justificadas por qualquer um dos seguintes fundamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> — informações existentes sobre a própria substância, derivadas de abordagens relevantes <i>in vivo</i> ou que não utilizem animais (por exemplo, anomalias do sistema nervoso central provas de efeitos adversos nos sistemas nervoso ou imunitário em estudos sobre animais adultos ou expostos na fase pré-natal, etc.), ou — mecanismos/modos de ação específicos da substância associados a neurotoxicidade para o desenvolvimento e/ou a imunotoxicidade para o desenvolvimento (por exemplo, inibição da colinesterase ou alterações relevantes, associadas a efeitos nocivos, nos níveis de hormonas tiroideais), ou — informações existentes sobre efeitos de substâncias estruturalmente análogas à substância em estudo, que sugiram a possível ocorrência de tais efeitos ou mecanismos/modos de ação. <p>A fim de esclarecer dúvidas quanto à toxicidade para o desenvolvimento, o registante pode propor outros estudos sobre neurotoxicidade para o desenvolvimento e/ou imunotoxicidade para o desenvolvimento, em vez das coortes 2A/2B (neurotoxicidade para o desenvolvimento) e/ou da coorte 3 (imunotoxicidade para o desenvolvimento) do estudo alargado de toxicidade reprodutiva numa geração.</p> <p>Para suprir esta exigência de informação-padrão, consideram-se adequados os estudos de efeitos tóxicos sobre a reprodução em duas gerações (B.35, TG OCDE 416) iniciados antes de 13 de março de 2015.</p> <p>O estudo deve ser realizado com uma só espécie. Pode ponderar-se a necessidade de realizar um estudo a este nível de tonelagem, ou ao nível imediatamente superior, com uma segunda espécie ou uma segunda espécie, devendo uma eventual decisão basear-se no resultado do primeiro ensaio e em quaisquer outros dados relevantes disponíveis.»</p>
--	---

- 3) No anexo X, no quadro que estabelece a informação toxicológica, na coluna 1 (informações-padrão exigidas) e na coluna 2 (regras específicas de adaptação da coluna 1), o ponto 8.7.3 passa a ter a seguinte redação:

<p>«8.7.3. Estudo alargado de toxicidade reprodutiva numa geração (B.56 do regulamento da Comissão relativo a métodos de ensaio, de acordo com o artigo 13.º, n.º 3, ou OCDE 443), conceção básica do ensaio com uma espécie (coortes 1A e 1B sem extensão para incluir uma geração F2), pela via de administração mais apropriada, tendo em conta a via provável de exposição humana, exceto se já tiver sido incluído nos requisitos do anexo IX.</p>	<p>8.7.3. Deve ser proposto pelo registante, podendo também ser solicitado pela Agência em conformidade com os artigos 40.º ou 41.º, um estudo alargado de toxicidade reprodutiva numa geração com a extensão da coorte 1B para incluir a geração F2, se:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) a substância tiver utilizações conducentes a uma exposição significativa dos consumidores ou profissionais, tendo em conta, <i>inter alia</i>, a exposição dos consumidores a partir de artigos; e b) se verificar qualquer uma das seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"> — a substância apresenta efeitos genotóxicos em ensaios <i>in vivo</i> de mutagenicidade com células somáticas, que podem conduzir à sua classificação como mutagénica da categoria 2, ou — há indicações de que, só após uma exposição prolongada, a dose interna da substância e/ou de qualquer dos seus metabolitos atingirá um estado estacionário nos animais sujeitos ao ensaio, ou — há indicações de um ou mais modos de ação relevantes relacionados com a perturbação do sistema endócrino, provenientes de estudos <i>in vivo</i> disponíveis ou de abordagens que não utilizem animais.
---	---

O registante deve propor e a Agência, em conformidade com os artigos 40.º ou 41.º, pode solicitar um estudo alargado de toxicidade reprodutiva numa geração que inclua as coortes 2A/2B (neurotoxicidade para o desenvolvimento) e/ou a coorte 3 (imunotoxicidade para o desenvolvimento), caso haja preocupações particulares quanto à neurotoxicidade (para o desenvolvimento) ou à imunotoxicidade (para o desenvolvimento), justificadas por qualquer um dos seguintes fundamentos:

- informações existentes sobre a própria substância, derivadas de abordagens relevantes *in vivo* ou que não utilizem animais (por exemplo, anomalias do sistema nervoso central, provas de efeitos adversos nos sistemas nervoso ou imunitário em estudos sobre animais adultos ou expostos na fase pré-natal, etc.), ou
- mecanismos/modos de ação específicos da substância associados a neurotoxicidade para o desenvolvimento e/ou a imunotoxicidade para o desenvolvimento (por exemplo, inibição da colinesterase ou alterações relevantes, associadas a efeitos nocivos, nos níveis das hormonas tiroideais), ou
- informações existentes sobre efeitos de substâncias estruturalmente análogas à substância em estudo, que sugiram a possível ocorrência de tais efeitos ou mecanismos/modos de ação.

A fim de esclarecer dúvidas quanto à toxicidade para o desenvolvimento, o registante pode propor outros estudos sobre neurotoxicidade para o desenvolvimento e/ou imunotoxicidade para o desenvolvimento, em vez das coortes 2A/2B (neurotoxicidade para o desenvolvimento) e/ou da coorte 3 (imunotoxicidade para o desenvolvimento) do estudo alargado de toxicidade reprodutiva numa geração.

Para suprir esta exigência de informação-padrão, consideram-se adequados os estudos de efeitos tóxicos sobre a reprodução em duas gerações (B.35, TG OCDE 416) iniciados antes de 13 de março de 2015.»