

**Smjernice o
zahtjevima obavješćivanja i
procjeni kemijske sigurnosti
Dio B: Procjena opasnosti**

**Verzija 2.1.
prosinac 2011.**

PRAVNA NAPOMENA

Ovaj dokument sadrži smjernice o Uredbe REACH-u koje objašnjavaju obveze definirane tom Uredbom te kako ih ispuniti. No, podsjećamo korisnike da je tekst Uredbe REACH jedina izvorna pravna referenca te da informacije sadržane u ovom dokumentu nisu pravni savjeti. Europska agencija za kemikalije ne prihvaća nikakvu odgovornost u vezi sa sadržajem ovog dokumenta.

Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti Dio B: Procjena opasnosti

Referenca: ECHA-11-G-09-HR
Datum objave: prosinac 2011.
Jezik: HR

© Europska agencija za kemikalije, 2011.
Naslovnica © Europska agencija za kemikalije

Odricanje: Ovo je radni prijevod dokumenta koji je izvorno objavljen na engleskom jeziku. Originalni dokument može se naći na ECHA-inim mrežnim stranicama.

Umnožavanje je dopušteno pod uvjetom da se izvorni dokument u potpunosti navede u sljedećem obliku: „Izvor: Europska agencija za kemikalije, <http://echa.europa.eu/>” te pod uvjetom da se dostavi pisana obavijest Odjelu za komunikaciju Europske agencije za kemikalije (<mailto:publications@echa.europa.eu>).

Ako imate pitanja ili komentare u vezi s ovim dokumentom, pošaljite ih (s naznakom referentnog broja dokumenta, datuma izdavanja, poglavlja i/ili stranice dokumenta na koju se odnose vaši komentari) putem obrasca za povratne informacije. Obrascu za povratne informacije moguće je pristupiti putem mrežne stranice za smjernice Europske agencije za kemikalije ili izravno putem sljedeće poveznice:

<https://comments.echa.europa.eu/Comments/FeedbackGuidance.aspx>

Europska agencija za kemikalije

Poštanska adresa: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finska
Lokacija: Annankatu 18, Helsinki, Finska

PREDGOVOR

U ovom su dokumentu opisani zahtjevi obavješćivanja sukladno Uredbi REACH koji se odnose na svojstva tvari, izlaganje, uporabu i mjere upravljanja rizikom, te na procjenjivanje kemijske sigurnosti. On je jedan u nizu dokumenata osmišljenih kao pomoć pripadnicima interesnih skupina u pripravi za ispunjavanje obveza definiranih Uredbom REACH. Ti dokumenti sadrže detaljne smjernice o različitim ključnim procesima iz Uredbe REACH kao i o nekim specifičnim znanstvenim i/ili tehničkim metodama koje industrija ili institucije trebaju primjenjivati prema Uredbi REACH.

Nacrti dokumenata sa smjernicama izrađeni su i raspravljani u sklopu Projekta za implementaciju Uredbe REACH (RIP) pod vodstvom službi Europske komisije, a u Projektu su sudjelovali pripadnici interesnih skupina iz država članica, industrije i nevladinih organizacija. Nakon prihvaćanja od strane nadležnih tijela država članica dokumenti su prosljeđeni Europskoj agenciji za kemikalije radi objavljivanja i daljnjeg postupanja. Moguće promjene predlaže Europska agencija za kemikalije, a podložne su konzultacijama u koje su uključene interesne skupine iz država članica, industrije i nevladinih organizacija. Potankosti o konzultacijskom postupku možete naći na sljedećoj poveznici:

http://echa.europa.eu/doc/about/organisation/mb/mb_14_2011_consultation_procedure_guidance.pdf

Dokumentima se može pristupiti na mrežnoj stranici Europske agencije za kemikalije:

http://echa.europa.eu/reach_en.asp

Ostali dokumenti sa smjernicama bit će objavljeni na toj internetskoj stranici čim se dovrše ili ažuriraju.

Ovaj dokument povezan je s Uredbom REACH (EZ) br. 1907/2006 Europskoga parlamenta i Vijeća od 18. prosinca 2006.¹

¹ Ispravka Uredbe (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 kojom se izmjenjuje i dopunjuje Direktiva 1999/45/EZ i ukida Uredba Vijeća (EEZ) br. 793/93 i Uredba Komisije (EZ) br. 1488/94 kao i Direktiva Vijeća 76/769/EEZ te Direktive Komisije 91/155/EEZ, 93/67/EEZ, 93/105/EZ i 2000/21/EZ (Službeni list Europske unije br. 396. od 30. prosinca 2006. godine); nadopunjeno: Uredbom Vijeća (EZ) br. 1354/2007 od 15. studenog 2007. koja prilagođuje Uredbu (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH) zbog pristupanja Bugarske i Rumunjske; Uredbom Komisije (EZ) br. 987/2008 od 8. listopada 2008. godine s obzirom na Priloge IV. i V.; Uredbom (EZ) br. 1272/2008 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. godine o razvrstavanju, označavanju, obilježavanju i pakiranju tvari i smjesa; Uredbom Komisije br. 453/2010 od 20. svibnja 2010. godine s obzirom na Prilog II.; Uredbom Komisije br. 252/2011 od 15. ožujka 2011. godine s obzirom na Prilog I.; Uredbom Komisije br. 366/2011 od 14. travnja 2011. godine s obzirom na Prilog XVII. (akrilamid); Uredbom Komisije br. 494/2011 od 20. svibnja 2011. godine s obzirom na Prilog XVII. (kadmij).

Povijest dokumenta

Verzija	Primjedba	Datum
Verzija 1.	Prvo izdanje	svibanj 2008.
Verzija 1.1.	Točna uputa na odjeljak R.7.12. uključena je u posljednjem odlomku odjeljka B.6.2.1.	listopad 2008.
Verzija 2.	Dodano je poglavlje B.8.	kolovoz 2011.
Verzija 2.1.	Ispravke i uredničke izmjene Uredbe CLP	prosinac 2011.

Citiranje Uredbe REACH

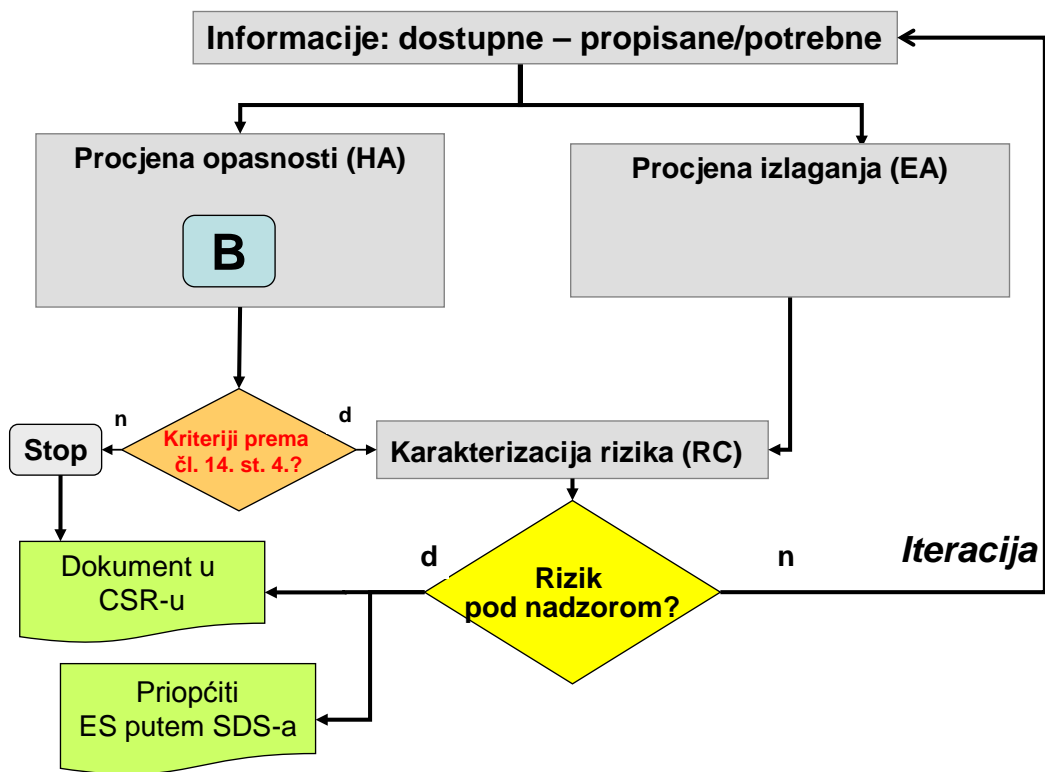
Tekst pisan kosim slovima između navodnika doslovno je prenesen iz Uredbe REACH.

Tablica pojmova i kratica

Vidi poglavlje R.20.

Snalaženje u dokumentu

Na slici u nastavku označeno je mjesto poglavlja B.8. u Smjernicama.



SADRŽAJ

PREGOVOR	3
B.1 UVOD	10
B.1.1 Cilj ovoga modula	10
B.1.2 Koraci pri procjenjivanju opasnosti	10
B.2 PRIKUPLJANJE I EVALUACIJA INFORMACIJA	11
B.2.1 Zahtjevi obavješćivanja sukladno Uredbi REACH	11
B.2.2 Prikupljanje i evaluacija informacija	11
B.3 PRIKUPLJANJE INFORMACIJA – PRAKTIČNI ASPEKTI	14
B.3.1 Izvori informacija	14
B.3.2 Bilježenje strategije pretraživanja (odjeljak R.3.2.)	14
B.3.3 Sukorištenje podataka	15
B.4 EVALUACIJA RASPOLOŽIVIH INFORMACIJA	16
B.4.1 Relevantnost	16
B.4.2 Pouzdanost.....	16
B.4.3 Primjerenost.....	16
B.4.3.1 Rezultati ispitivanja.....	16
B.4.3.2 Podaci dobiveni bez ispitivanja	17
B.4.3.3 Podaci dobiveni na ljudima	18
B.4.4 Evaluacija i povezivanje svih dostupnih informacija, uključujući dokaznu snagu	19
B.5 POSEBNI ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA ZAHTJEVE OBAVJEŠĆIVANJA I STRATEGIJE ISPITIVANJA	20
B.5.1 Odstupanja predviđena Prilogom XI	20
B.5.2 Ostali čimbenici koji utječu na potrebe obavješćivanja	20
B.6 SMJERNICE O POJEDINIM KRAJNJIM TOČKAMA	22
B.6.1 Fizikalno-kemijska svojstva.....	22
B.6.1.1 Zapaljivost.....	23
B.6.1.2 Eksplozivnost	24
B.6.1.3 Oksidirajuća svojstva	24
B.6.1.4 Ostala fizikalno-kemijska svojstva	25
B.6.2 Krajnje točke za učinke na zdravlje ljudi.....	25
B.6.2.1 Smjernice o toksikokinetici	26
B.6.2.2 Nadraživanje i nagrizanje	27

B.6.2.3	Izazivanje preosjetljivosti kože i dišnih putova	28
B.6.2.4	Akutna toksičnost.....	28
B.6.2.5	Toksičnost kod ponovljene DOZE	29
B.6.2.6	Reproduktivna i razvojna toksičnost	30
B.6.2.7	Mutagenost.....	30
B.6.2.8	Karcinogenost.....	31
B.6.3	Krajnje točke u okolišu	32
B.6.3.1	Toksičnost za organizme koji žive u vodi	32
B.6.3.2	Toksičnost sedimenta	33
B.6.3.3	Toksičnost za mikrobn organizme u postrojenjima za pročišćavanje otpadnih voda.....	34
B.6.3.4	Razgradnja/biorazgradnja.....	34
B.6.3.5	Biokoncentracija i bioakumulacija u vodenim vrstama	35
B.6.3.6	Bioakumulacija u kopnenim organizmima	35
B.6.3.7	Dugotrajna toksičnost za ptice.....	36
B.6.3.8	Toksičnost za kopnene organizme.....	36
B.7	IZVOĐENJE UČINAKA S PRAGOM IZLOŽENOSTI I BEZ NJEGA.....	37
B.7.1	Karakterizacija odnosa doze/koncentracije i odgovora/učinka na zdravlje ljudi.....	37
B.7.1.1	Cilj i ključna pitanja	37
B.7.1.2	Pravni propisi koji se odnose na određivanje DNEL-ova.....	39
B.7.1.2.1	Računanje DNEL-a	39
B.7.1.2.2	Ako se DNEL ne može odrediti	39
B.7.1.3	Što treba razmotriti prilikom određivanja DNEL-ova odnosno DMEL-ova.....	40
B.7.1.4	Utvrđivanje DNEL-(ov)a.....	41
B.7.1.4.1	Identificiranje opisnika doze i odlučivanje o načinu djelovanja	41
B.7.1.4.2	Prilagođavanje relevantnih opisnika doze za svaku krajnju točku ispravnoj početnoj točki.....	41
B.7.1.4.3	Primjena faktora procjene na ispravljen početnu točku radi dobivanja DNEL-(ov)a specifičnih za krajnju točku kod relevantnih obrazaca izlaganja	41
B.7.1.5	Određivanje DMEL-(ov)a za krajnje točke bez praga	42
B.7.1.5.1	„Linearizirani“ pristup.....	42
B.7.1.5.2	Pristup 'velikog faktora procjene' („EFSA“).....	43
B.7.1.6	Kvalitativni pristup AKO nije dostupan opisnik doze za krajnju točku.....	43
B.7.1.7	ODABIR glavnih učinaka na zdravlje za relevantne obrasce izlaganja.....	43
B.7.2	Predviđene koncentracije bez učinka (PNEC) za okoliš.....	45
B.7.2.1	Opća načela ODREĐIVANJA vrijednosti PNEC-a	45
B.7.2.2	ODREĐIVANJE PNEC-a za slatku vodu	47
B.7.2.3	ODREĐIVANJE PNEC-a za morsku vodu.....	48
B.7.2.4	ODREĐIVANJE PNEC-a za sediment i tlo	48
B.7.2.5	ODREĐIVANJE PNEC-a za postrojenje za pročišćavanje otpadnih voda (STP).....	49
B.7.2.6	ODREĐIVANJE PNEC-a za zrak.....	49
B.7.2.7	ODREĐIVANJE PNEC-a za grabežljivce i grabežljivce koji nemaju prirodnih neprijatelja.....	49
B.8	OPSEG PROCJENE IZLOŽENOSTI	52

B.8.1	Podloga i cilj poglavlja	52
B.8.2	Opća načela	53
B.8.3	Utvrđivanje je li obvezno procjenjivanje izloženosti	54
B.8.4	OPSEG procjene izloženosti	56
B.8.4.1	OPSEG procjene izloženosti VEZANo ZA toksikološke opasnosti za zdravlje ljudi.....	57
B.8.4.1.1	Razvrstane akutne opasnosti.....	59
B.8.4.1.2	Razvrstane dugotrajne opasnosti	59
B.8.4.1.3	Nerazvrstane opasnosti.....	59
B.8.4.2	OPSEG procjene izloženosti na opasnosti za okoliš.....	60
B.8.4.2.1	Razvrstane opasnosti	62
B.8.4.2.2	Nerazvrstane opasnosti.....	62
B.8.5	Vrste procjenjivanja izloženosti i karakterizacije rizika.....	62
B.8.5.1	Zdravlje ljudi.....	63
B.8.5.2	Okoliš.....	64
B.8.6	Dodatak 1.: Razredi opasnosti u Prilogu I. Uredbe (EZ) br. 1272/2008	65
B.8.7	Dodatak 2.: Razvrstavanje s obzirom na učinke na zdravlje ljudi nakon kratkotrajnog izlaganja.....	66
B.8.8	Dodatak 3.: Razvrstavanje s obzirom na učinke na zdravlje ljudi nakon dugotrajnog izlaganja.....	67
B.8.9	Dodatak 4.: Razvrstavanje s obzirom na učinke na okoliš.....	68

TABLICE

Tablica B-7-1.: Faktori ekstrapolacije visoke na nisku dozu primijenjeni za određivanje DMEL-a	43
Tablica B-7-2: Sažetak određivanja DNEL-a/DMEL-a specifičnog za krajnju točku	45
Tablica B-8-1: Pregled procjenjivanja izloženosti	56
Tablica B-8-2: Vrste procjenjivanja izloženosti i karakterizacije rizika za zdravlje ljudi	63

SLIKE

Slika B-7-1: Prikaz različitih koraka kvantitativnog procjenjivanja rizika za zdravlje ljudi za krajnje točke praga	38
Slika B-8-1: Prikaz postupka odlučivanja o potrebi procjenjivanja izloženosti za zdravlje ljudi i okoliš	55
Slika B-8-2: Prikaz postupka odlučivanja pri identifikaciji propisanog opsega procjene izlaganja na zdravlje ljudi.....	58
Slika B-8-3: Prikaz postupka odlučivanja pri identifikaciji propisanog opsega procjene izlaganja na okoliš	61

B.1 UVOD

B.1.1 Cilj ovoga modula

Odjeljak R, koji je prvenstveno namijenjen iskusnim toksikolozima, ekotoksikolozima i procjeniteljima rizika, pruža detaljne informacije i opširne smjernice za prikupljanje i procjenu svih relevantnih i dostupnih informacija o unutarnjim svojstvima tvari koju treba registrirati sukladno Uredbi REACH, o zahtjevima obavješćivanja koje određuje REACH, o identificiranju podataka koji nedostaju, te o dobivanju dodatnih informacija potrebnih da bi se ispunilo zahtjeve REACH-a. Odjeljak R sadrži smjernice o mnogim složenijim pitanjima obuhvaćenim Uredbom REACH, uključujući zahtjeve za ispitivanje navedene u Prilozima VII. do X., strategije integriranog ispitivanja (*integrated testing strategies* – ITS) za svaku krajnju točku opasnosti i prilagodbe standardnog režima ispitivanja sukladno stupcu 2. Priloga VII. do X. i Prilogu XI.

Ovaj modul pruža sažetiji pregled zahtjeva obavješćivanja prema Uredbi REACH, strategija integriranog ispitivanja za svaku krajnju točku opasnosti i mogućnosti njihove prilagodbe. Namijenjen je laicima koji trebaju razumjeti ispitni pristup kako bi zajedno sa stručnjacima mogli pripremiti registracijsku dokumentaciju i upućuje korisnika na relevantne odjeljke detaljnijeg dijela R pružajući uvodne smjernice o:

1. zahtjevima obavješćivanja navedenima u REACH-u,
2. postupku prikupljanja i ocjene svih raspoloživih podataka s obzirom na njihovu primjerenost, pouzdanost i potpunost,
3. uporabi svih podataka uključujući i one dobivene drugim pristupima i metodama ispitivanja,
4. strategijama za pribavljanje dodatnih podataka potrebnih za procjenu opasnosti, te za razvrstavanje i označavanje.

B.1.2 Koraci pri procjenjivanju opasnosti

U ovome modulu, kao i u odgovarajućem dijelu R, upute počinju opisom kako standardni zahtjevi obavješćivanja u Uredbi REACH ovise o količini tvari te opisom ukupnog postupka kojega se treba pridržavati kako bi se ispunilo uvjete Uredbe ([poglavlje B.2.](#)). Potom se definiraju koraci postupka: najprije prikupljanje svih relevantnih i raspoloživih informacija ([poglavlje B.3.](#)), zatim procjenjivanje opasnosti na temelju raspoloživih informacija, postupak koji se sastoji od tri elementa koja u konačnici čine odjeljke izvješća o kemijskoj sigurnosti:

1. korak: Evaluacija i integracija dostupnih informacija ([poglavlja B.4.](#) do [B.6.](#))
2. korak: Razvrstavanje i označavanje
3. korak: Izvođenje razina izloženosti opasnosti za zdravlje ljudi i okoliš ([poglavlje B.7.](#))

Razvrstavanje i označavanje (2. korak) nije detaljnije obrađeno u dijelu B, ali poglavlje R.7. uključuje smjernice o informacijama koje mogu biti prikladne za razvrstavanje i označavanje tvari. Kriteriji za razvrstavanje i označavanje tvari i smjesa navedeni su u Prilogu I. Uredbe (EZ) br. 1272/2008 (Uredba CLP).

B.2 PRIKUPLJANJE I EVALUACIJA INFORMACIJA

B.2.1 Zahtjevi obavješćivanja sukladno Uredbi REACH

Standardni zahtjevi obavješćivanja

U članku 10. Uredbe REACH navedene su minimalne informacije koje treba dostaviti tijekom postupka registracije. Općenito, kao što je navedeno u članku 12. Uredbe REACH, zahtjevi obavješćivanja rastu s povećanjem proizvedene ili uvezene količine; u Prilozima VI. do XI. Uredbe navedeni su detaljni zahtjevi obavješćivanja za svaki količinski raspon (vidi i odjeljak R.2.1.).

U članku 12. stavku 1. i Prilogu VI. izričito se zahtijeva uključivanje u registracijsku dokumentaciju svih relevantnih i podnositelju registracije dostupnih fizikalno-kemijskih, toksikoloških i ekotoksikoloških informacija. To uključuje najmanje informacije navedene u Prilozima VII. do X., uzimajući u obzir opća pravila za odstupanje od tih standardnih režima ispitivanja kao što su definirana u Prilogu XI.

Standardni zahtjevi obavješćivanja prilikom registracije i evaluacije tvari navedeni su u stupcu 1. Priloga VII. za tvari registrirane u godišnjim količinama od jedne tone i više, Priloga VIII. za količine od deset tona i više, Priloga IX. za količine od 100 tona i više, a u stupcu 1. Priloga X. za količine od 1000 tona i više. Svaki put kad se dosegne sljedeći količinski raspon, moraju se ispuniti zahtjevi odgovarajućeg priloga. To znači da će obavješćivanje o tvari koja je registrirana, primjerice, za količinski raspon od 100 tona godišnje morati zadovoljiti uvjete Priloga VII. i VIII. kao i Priloga IX. Koje su točno informacije potrebne za pojedinu tvar ovisit će o njezinoj količini, uporabi i izlaganju. Stoga priloge treba promatrati kao cjelinu i u vezi s ukupnim zahtjevima registracije, evaluacije i zakonske odgovornosti.

Odstupanja od standardnih zahtjeva obavješćivanja

U stupcu 2. Priloga VII. do X. navedena su posebna pravila prema kojima se tražene standardne informacije mogu izostaviti, zamijeniti drugim informacijama, dostaviti u nekoj drugoj fazi ili za neki drugi količinski raspon, ili na drugi način prilagoditi. Uz ova posebna pravila, na odstupanje od standardnih zahtjeva obavješćivanja mogu se primijeniti i odredbe iz Priloga XI. Sva odstupanja od standardnih zahtjeva obavješćivanja podnositelj registracije mora obrazložiti u registracijskoj dokumentaciji i izvješću o kemijskoj sigurnosti (kada je ono potrebno) te jasno navesti razloge za svako odstupanje.

Detaljnije smjernice o zahtjevima obavješćivanja i prikladnim odstupanjima nalaze se u dijelu R, poglavljima R.1. do R.6. koja se bave generičkim vidovima te u poglavlju R.7. u kojem se nalaze smjernice specifične za pojedinačne fizikalno-kemijske parametre i krajnje točke učinaka na zdravlje ljudi i okoliš.

B.2.2 Prikupljanje i evaluacija informacija

U Prilogu VI. opisana su četiri koraka koja podnositelj registracije mora proći da bi ispunio zahtjeve obavješćivanja o tvari (vidi i odjeljak R.2.2.):

1. korak: Prikupljanje i sukorištenje informacija
2. korak: Razmatranje potreba za informacijama
3. korak: Utvrđivanje informacijskih praznina
4. korak: Dobivanje novih podataka ili predlaganje strategije ispitivanja

1. korak

U 1. koraku podnositelj registracije mora prikupiti sve relevantne i raspoložive fizikalno-kemijske, toksikološke i ekotoksikološke informacije neovisno o tome je li u dotičnom količinskom rasponu potrebno dati informacije za određenu krajnju točku. To uključuje raspoložive postojeće rezultate

dobivene ispitivanjima sukladno Prilozima VII. do X., podatke iz drugih ispitivanja *in vivo* ili *in vitro*, podatke dobivene alternativnim metodama bez ispitivanja (npr. iz (Q)SAR-ova, grupiranjem tvari, analogijskim pristupom, dokaznom snagom), epidemiološke podatke, te sve ostale podatke koji mogu pomoći da se utvrdi prisutnost ili odsutnost opasnih svojstava tvari.

Te se informacije mogu dobiti iz različitih izvora, kao što su interni podaci tvrtki, od drugih proizvođača i uvoznika tvari suradnjom u SIEF-u (članak 29. Uredbe REACH), od Agencije na zahtjev (članak 26. Uredbe REACH) ili iz baza podataka i drugih izvora u literaturi ili dostupnih preko interneta. Prikupljanje informacija može uključiti i utvrđivanje pripadnosti tvari odgovarajućoj kemijskoj kategoriji (vidi Prilog XI. točku 1.5.) i informacije do kojih se na taj način dolazi (uključujući analogijski pristup), kao i informacije do kojih se može doći uz pomoć računalnih alata, tj. (Q)SAR modela (odjeljci R.4.3.2. i R.6.).

U ovoj fazi podnositelj registracije treba procijeniti pouzdanost, relevantnost, primjerenost i potpunost svih relevantnih i raspoloživih informacija o fizikalno-kemijskim svojstvima i sudbini u okolišu, o toksičnosti i ekotoksičnosti tvari. Iako su kriteriji pouzdanosti opći, odluka o tome je li određena informacija pouzdana (tj. kako joj odrediti razinu pouzdanosti, npr. primjenom sustava Klimisch) ovisi o krajnjoj točki (odjeljak R.4.2.).

Uz to, podnositelj registracije treba prikupiti informacije o izlaganju, uporabi i mjerama upravljanja rizikom. To može zahtijevati više detalja o, primjerice, proizvođaču (ako je unutar Europske unije), uporabi, rukovanju i zbrinjavanju tvari ili proizvoda koji sadrže tvar (tj. obuhvaćaju cijeli njezin životni ciklus), kao i o prirodi izlaganja, tj. putovima, učestalosti i trajanju. Uzimajući u obzir sve ove informacije zajedno, podnositelj registracije može odrediti postoji li potreba za prikupljanjem dodatnih informacija.

Sve aktivnosti vezane uz prikupljanje podataka treba dobro dokumentirati, kako bi se omogućila odgovarajuća ocjena potpunosti registracijske dokumentacije i izbjegla ponavljanja u kasnijoj fazi, budući da je svaki proizvođač ili uvoznik (kao i daljnji korisnik i distributer) obavezan prikupiti i imati na raspolaganju sve informacije potrebne da bi ispunio svoje obveze propisane Uredbom REACH u razdoblju od deset godina nakon prve proizvodnje ili uvoza tvari.

2. korak

U drugom koraku podnositelj registracije mora na temelju Priloga VII. do X. identificirati standardne zahtjeve obavješćivanja koji se primjenjuju na količinu koju proizvodi ili uvozi. Moguća su odstupanja od tih standardnih zahtjeva sukladno posebnim kriterijima za dotičnu krajnju točku, kao što je predviđeno u stupcima 2. priloga, ili sukladno općim kriterijima za odstupanje od zahtjeva obavješćivanja navedenima u Prilogu XI. (odjeljci R.2.1. i R.5.1.).

Za pojedine krajnje točke u stupcu 2. navedena su pravila prema kojima se standardne informacije mogu ili ne smiju izostaviti. U mnogim slučajevima, ta pravila upućuju na informacije o drugim svojstvima ili krajnjim točkama dotične tvari i te informacije trebaju također biti pouzdane, tj. proći ocjenu u sklopu 1. koraka (poglavlje R.7.).

Kada podnositelj registracije koristi kriterije iz Priloga XI. (tj. poziva se na znanstvenu nužnost informacija, tehničke mogućnosti ispitivanja i izlaganje) kako bi odstupio od standardnih zahtjeva obavješćivanja, treba svoj postupak temeljiti na pouzdanim i odgovarajućim informacijama kao što je navedeno u Prilogu XI. i treba ga obrazložiti sukladno postojećim smjernicama (odjeljak R.5.1.).

Posebna pravila primjenjuju se na tvari u postupnom uvođenju proizvedene ili uvezene u količini između jedne i deset tona godišnje, ako ne ispunjavaju kriterije iz Priloga III. U tom su slučaju standardni zahtjevi obavješćivanja ograničeni na sve fizikalno-kemijske, toksikološke i ekotoksikološke informacije koje su relevantne i dostupne podnositelju registracije a minimum su fizikalno-kemijske krajnje točke u Prilogu VII. Podnositelj registracije mora iscrpno dokumentirati da nisu ispunjeni kriteriji iz Priloga III., i to podnošenjem raspoloživih i pouzdanih informacija o svojstvima relevantnim za razvrstavanje i/ili uporabe, po potrebi. Podrobnije smjernice o odstupanjima od zahtjeva obavješćivanja kod tvari na koje se primjenjuje Prilog VII. dostupne su u dijelu R (odjeljci R.2.1. i R.2.3.).

Dio B: Procjena opasnosti

3. korak

U 3. koraku podnositelj registracije uspoređuje potrebe obavješćivanja za tvar identificiranu u 2. koraku s već raspoloživim pouzdanim i relevantnim informacijama identificiranim u 1. koraku. Za krajnje točke za koje je nemoguće ispuniti zahtjeve propisane Uredbom REACH relevantnim i raspoloživim informacijama, do podataka treba doći sukladno postupku opisanom u 4. koraku.

4. korak

Kada je u 3. koraku utvrđena informacijska praznina koja se odnosi na zahtjeve obavješćivanja prema Prilozima VII. ili VIII., podnositelj registracije mora provesti ispitivanje sukladno članku 13.

Kada je u 3. koraku utvrđena informacijska praznina koja se odnosi na zahtjeve obavješćivanja prema Prilozima IX. ili X., podnositelj registracije mora predložiti strategiju ispitivanja i uključiti je u registracijsku dokumentaciju, sukladno članku 10. točki (a) alineji (ix). Dok čeka rezultate toga ispitivanja, podnositelj registracije treba primijeniti i/ili preporučiti privremene mjere upravljanja rizikom i uključiti ih u scenarije izloženosti i izvješće o kemijskoj sigurnosti kao dokumentaciju za nadzor nad rizicima (prema Prilogu I. točki 0.5. Uredbe REACH).

Za svaku krajnju točku navedenu u stupcima 1. Priloga VII. do X. osmišljena je strategija integriranog ispitivanja (ITS) kako bi se pružile specifične smjernice za prikupljanje i evaluacija raspoloživih informacija, te razmotrile potrebe za novim podacima i strategijama ispitivanja. Pregled tih strategija ispitivanja nalazi se u [poglavlju B.6.](#) a detalji u odjeljcima R.7.1. do R.7.11.

B.3 PRIKUPLJANJE INFORMACIJA – PRAKTIČNI ASPEKTI

U poglavlju R.3. dane su detaljne smjernice o strategijama traženja informacija i izvorima informacija koje se može konzultirati u ključnom prvom koraku prikupljanja svih raspoloživih informacija o tvari, ili informacija koje mogu biti korisne za dobivanje podataka o svojstvima te tvari. Sljedeći odjeljci predstavljaju kratak sažetak uputa i savjeta koji se nalaze u navedenim poglavljima dijela R.

B.3.1 Izvori informacija

Prema Uredbi REACH, podnositelji registracije obvezni su prikupiti i dostaviti sve relevantne i raspoložive informacije o unutarnjim svojstvima tvari, neovisno o proizvedenoj, odnosno uvezenoj količini, uključujući podatke o (vidi i odjeljak R.3.1.):

- identitetu tvari,
- fizikalno-kemijskim svojstvima,
- izloženosti/uporabama/pojavljivanju i primjenama,
- toksičnosti za sisavce,
- toksikokinetici (odjeljak R.7.12.),
- kemijskim kategorijama (odjeljak R.6.2.),
- ekotoksičnosti,
- sudbini u okolišu, uključujući kemijsku i biotsku razgradnju.

Prvi je korak prikupiti sve raspoložive informacije o tvari i sve relevantne informacije koje mogu razjasniti svojstva tvari. Te potrebne informacije mogu se dobiti iz mnogo izvora među kojima su:

- interni podaci tvrtki i trgovačkih društava (uključujući rezultate dobivene ispitivanjem),
- baze i banke prikupljenih podataka,
- dogovoreni skupovi podataka, kao što je OECD-ov HPV Chemicals program [Program za kemikalije koje se proizvode u velikim količinama],
- objavljeni radovi,
- internetske tražilice i relevantne mrežne stranice,
- (Q)SAR modeli (odjeljak R.6.1.),
- sukorištenje podataka u sklopu foruma za razmjenu podataka o tvarima (Substance Information Exchange Forum – SIEF).

Više informacija i smjernica o vrsti potencijalno korisnih podataka uz popis korisnih članaka o traženju informacija o zdravlju i opasnostima kao i popis nekih glavnih dostupnih baza i banaka podataka možete naći u odjeljcima R.3.1. do R.3.4. Nadalje, popis (Q)SAR modela dostupan je na mrežnoj stranici ECB-a (<http://ecb.jrc.it/QSAR>).

B.3.2 Bilježenje strategije pretraživanja (odjeljak R.3.2.)

Strategija pretraživanja za određenu tvar ovisit će najviše o samoj tvari. Bez obzira na primijenjenu strategiju važno je zabilježiti pretpostavke, što je učinjeno i kada, te dobiveni rezultat.

B.3.3 Sukorištenje podataka

Prema članku 29. Uredbe REACH, za sve tvari u postupnom uvođenju za koje ima više potencijalnih podnositelja registracije uspostaviti će se forum za razmjenu podataka o tvarima (SIEF). Cilj je foruma olakšati sukorištenje informacija za potrebe registracije i izbjeći podvostručavanje istraživanja. Da bi se to postiglo, potrebno je postići dogovor o pravu pristupa istraživanjima na životinjama u skladu s obveznim uvjetima sukorištenja podataka u sklopu SIEF-a. Općenito, sudionici SIEF-a trebaju prihvatiti i zajednički dostaviti informacije dobivene iz primjene ispitivanja sukladno Prilozima VII. do XI., razvrstavanje i označavanje tvari i sve prijedloge za daljnja ispitivanja. Daljnje detaljne upute o ovom aspektu nalaze se u *Smjernicama za sukorištenje podataka*.

B.4 EVALUACIJA RASPOLOŽIVIH INFORMACIJA

Sve raspoložive informacije prikupljene o tvari treba ocijeniti s obzirom na njihovu primjerenost za razvrstavanje i označavanje, određivanje PBT ili vPvB statusa i izvođenje opisnika doze koji će se koristiti pri procjenjivanju kemijske sigurnosti (chemical safety assessment – CSA). Treba ocijeniti potpunost (ispunjavaju li raspoložive informacije zahtjeve Uredbe REACH) i kvalitetu (relevantnost, pouzdanost i primjerenost) informacija.

B.4.1 Relevantnost

Relevantnost je opseg u kojem su podaci i ispitivanja prikladni za određenu identifikaciju opasnosti ili karakterizaciju rizika.

B.4.2 Pouzdanost

Pouzdanost je inherentna kvaliteta izvješća o ispitivanju ili publikacije koja se odnosi na, po mogućnosti, standardiziranu metodologiju i način na koji su eksperimentalni postupak i rezultati opisani radi pružanja dokaza o jasnoći i vjerodostojnosti nalaza. Važno je razlikovati pouzdane metode od pouzdanih informacija.

Podjela po Klimischu (odjeljak R.4.2.) sustav je ocjenjivanja pouzdanosti podataka. Sastoji se od četiri kategorije pouzdanosti:

1. Pouzdano bez ograničenja
2. Pouzdano uz ograničenja
3. Nepouzdan
4. Nedodjeljivo

Ovaj, kao i slični sustavi ocjenjivanja, dopušta rangiranje i organizaciju informacija za daljnju provjeru.

Nova toksikološka i ekotoksikološka ispitivanja treba provoditi sukladno načelima dobre laboratorijske prakse (good laboratory practice – GLP) i po mogućnosti koristeći zakonom predviđene protokole (kao što su protokoli Europske unije i OECD-a). Ako su postojeći podaci dobiveni prije uspostavljanja GLP zahtjeva i standardiziranja metoda, pouzdanost postojećih istraživanja mora se pažljivo ocijeniti.

B.4.3 Primjerenost

Primjerenost je korisnost podataka za potrebe procjenjivanja opasnosti i rizika.

B.4.3.1 Rezultati ispitivanja

Uporaba rezultata ispitivanja dobivenih standardiziranim metodama Europske unije ili drugim međunarodnim standardiziranim metodama

Prema članku 13. stavku 3. Uredbe REACH, pokusi potrebni za dobivanje informacija o unutarnjim svojstvima tvari provode se sukladno ispitnim metodama utvrđenim u Uredbi Komisije ili u skladu s drugim međunarodnim ispitnim metodama koje Komisija ili Agencija ocijene primjerenima. Toksikološka i ekotoksikološka ispitivanja i analize provode se sukladno načelima dobre laboratorijske prakse (GLP). U novoj Uredbi o ispitnim metodama (Uredba Vijeća (EZ) br. 440/2008) nalaze se sve ispitne metode prethodno uključene u Prilogu V. Direktive 67/548/EEZ. Podaci dobiveni bilo kojom od tih metoda po sebi se smatraju primjerenima za regulatorne svrhe.

Dio B: Procjena opasnosti

Komisija ili Agencija mogu u budućnosti priznati i druge međunarodno standardizirane ispitne metode kao primjerene za dobivanje podataka za regulatorne svrhe.

Namjera je Komisije Uredbu o ispitnim metodama prilagoditi tehničkim dostignućima kad god se uspostavi nova ispitna metoda koja je znanstveno provjerena i prihvaćena za regulatorne svrhe od strane nacionalnih koordinatora država članica.

Uporaba rezultata ispitivanja dobivenih drugim metodama

Rezultati ispitivanja dobiveni drugim vrstama pokusa i/ili onih koji nisu sukladni načelima dobre laboratorijske prakse mogu se također smatrati primjerenima za uporabu u skladu s Uredbom REACH, ako su zadovoljeni uvjeti opisani u Prilogu XI. (1.1.) Uredbe.

Uporaba rezultata ispitivanja *in vitro* u sklopu Uredbe REACH

Prilikom evaluacije primjerenosti podataka dobivenih *in vitro* ispitivanjima moraju se uzeti u obzir posebne okolnosti. Mora se razlikovati prikladnost metodologije od primjerenosti podataka dobivenih određenom metodom. Trenutno se prema Uredbi REACH dvije kategorije *in vitro* metoda smatraju prikladnima:

- Validirane metode. Primjeri uključuju *in vitro* ispitivanja nagrizanja kože i *in vitro* ispitivanja genotoksičnosti kao što je Amesov test mutagenosti za bakteriju *Salmonella typhimurium*.
- *In vitro* ispitivanja koja ispunjavaju međunarodne kriterije za prethodnu validaciju, npr. ECVAM-a (Europskog centra za validaciju alternativnih metoda).

Kriteriji za punu validaciju i prihvaćanje ispitne metode (uključujući *in vitro* ispitivanja) navedeni su u smjernicama OECD-a br. 34 (odjeljak R.4.3.1., tablica R.4.-1.).

Uporaba primjerenih informacija dobivenih *in vitro* metodama

Primjerene informacije dobivene *in vitro* studijama mogu se koristiti na sljedeće načine:

- Informacije dobivene znanstveno validiranim *in vitro* ispitivanjima prihvaćene za regulatorne svrhe mogu potpuno ili djelomice zamijeniti ispitivanje na životinjama, ovisno o svrsi za koju je ispitna metoda validirana. Glavni kriterij prihvaćanja za regulatornu uporabu je primjerenost informacija dobivenih takvim *in vitro* ispitivanjem za potrebe razvrstavanja i označavanja i/ili procjenu rizika.
- Informacije dobivene prikladnim *in vitro* metodama mogu se koristiti kod odstupanja od standardnog režima ispitivanja kao što je navedeno u Prilogu XI. Više detalja može se naći u odjeljku R.4.3.1.

B.4.3.2 Podaci dobiveni bez ispitivanja

Podatke dobivene bez ispitivanja čine podaci dobiveni (Q)SAR modelima, te ekspertni sustavi i podaci dobiveni pristupima grupiranja (analogijski pristup i grupiranje u kemijske kategorije).

(Q)SAR podaci

(Q)SAR podaci mogu poduprijeti izostavljanje ispitivanja ili potaknuti daljnje testiranje. Prema Prilogu XI. Uredbe REACH, (Q)SAR rezultati mogu zamijeniti ispitivanja ako su zadovoljeni svi sljedeći uvjeti:

- rezultati su dobiveni na temelju znanstveno utemeljenog modela (Q)SAR-a;
- tvar ulazi u područje primjene modela (Q)SAR,
- rezultati su dostatni za razvrstavanje i označavanje i/ili procjenu rizika, i
- dostavljena je dostatna i pouzdana dokumentacija o primijenjenoj metodi.

Ako bilo koji od navedenih uvjeta nije ispunjen, (Q)SAR rezultati ne mogu zamijeniti ispitivanje, ali se mogu koristiti u pristupu dokazne snage.

Vodič kroz (Q)SAR modele nalazi se u smjernicama za REACH, poglavlje R.6.: (Q)SAR-ovi i grupiranje kemikalija (http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r6_en.pdf?vers=20_08_08), informacije o ocjeni njihove valjanosti nalaze se na mrežnoj stranici OECD-a (www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar).

(Q)SAR modele treba dokumentirati u predlošku za izvješćivanje o (Q)SAR modelima ((Q)SAR Model Reporting Format – QMRF), a predviđanja pojedinačnih modela treba opisati u predlošku za izvješćivanje o predviđanjima (Q)SAR-a ((Q)SAR Prediction Reporting Format – QPRF). Ocjenu valjanosti (Q)SAR-a i procjenu pouzdanosti (Q)SAR-a treba nadopuniti ocjenom relevantnosti predviđanja za regulatorne potrebe, koja uključuje ocjenu potpunosti. Opširne smjernice o (Q)SAR modelima i ekspertnim sustavima nalaze se u odjeljku R.6.1., s posebnim naglaskom na sljedećim pitanjima:

- kako utvrditi valjanost (Q)SAR modela,
- kako utvrditi primjerenost rezultata (Q)SAR modela za regulatorne svrhe,
- kako dokumentirati i obrazložiti regulatornu uporabu (Q)SAR modela, i
- gdje naći informacije o (Q)SAR modelima.

Podaci dobiveni analogijskim pristupom i grupiranjem tvari

Analogijski pristup i grupiranje tvari mogu se koristiti za ispunjavanje zahtjeva obavješćivanja prema Uredbi REACH. Podnositelj registracije koji koristi te metode mora pružiti znanstveno obrazloženje i jasno pokazati da je takav pristup primjeren za regulatornu svrhu (razvrstavanje i označavanje i/ili procjenu rizika). Primjerenost pristupa mora se ocijeniti za svaku pojedinačnu tvar koja je predmet registracije. Opširne smjernice o metodama grupiranja tvari nalaze se u odjeljku R.6.2., s posebnim naglaskom na:

- pojmu kategorije, njezinim mehanizmima i odnosu između kategorija i QSAR-ova,
- glavnim pristupima za dolaženje do nedostajućih podataka, kao što su analogijski, analiza trenda i QSAR-ovi,
- stupnjevitim postupcima kod analogijskih pristupa i primjene kemijskih kategorija,
- specifičnim pitanjima koja treba uzeti u obzir kod određenih vrsta kategorija, i
- praktičnim aspektima oblikovanja i dokumentiranja pristupa koji se služe kategorijama.

B.4.3.3 Podaci dobiveni na ljudima

Četiri glavne vrste podataka dobivenih na ljudima može se podastrijeti i koristiti u različite svrhe:

1. Analitičke epidemiološke studije o izloženim populacijama (studije slučaja, kohortne i transverzalne studije) korisne su za identificiranje odnosa između izloženosti ljudi i učinaka i mogu pružiti najbolje podatke za procjenu rizika.
2. Deskriptivne ili korelacijske epidemiološke studije korisne su za identificiranje područja daljnjih istraživanja ali nisu od velike koristi za procjenu rizika jer često mogu identificirati samo obrasce ili trendove a ne mogu utvrditi uzročnika ili stupanj izloženosti ljudi.
3. Prikazi slučaja mogu pokazati učinke koje se ne može opaziti u pokusnim životinjama. Potrebna je temeljita procjena pouzdanosti i relevantnosti prikaza slučaja jer u njima često nedostaju ključne informacije, npr. o čistoći tvari, izlaganju ljudi i učincima.
4. Kontrolirane studije na dobrovoljcima prihvatljive su samo u vrlo rijetkim slučajevima. Ispitivanje na dobrovoljcima se ne preporučuje, ali ako su već dostupni kvalitetni podaci, treba ih koristiti u dobro opravdanim slučajevima.

Dio B: Procjena opasnosti

B.4.4 Evaluacija i povezivanje svih dostupnih informacija, uključujući dokaznu snagu

Pristup dokazne snage (Weight of Evidence – WoE) nije znanstveno čvrsto određen izraz ili dogovoren formalni pojam. On uključuje ocjenu relevantnosti, pouzdanosti i primjerenosti svake raspoložive informacije, usporedbu različitih informacija međusobno i izvođenje zaključka o opasnosti. Postupak uvijek uključuje stručnu procjenu. Važno je dokumentirati i priopćiti na koji je način pristup utemeljen na dokazima korišten na pouzdan, robustan i transparentan način.

B.5 POSEBNI ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA ZAHTJEVE OBAVJEŠĆIVANJA I STRATEGIJE ISPITIVANJA

B.5.1 Odstupanja predviđena Prilogom XI.

Kao što je navedeno u [odjeljku B.2.2.](#), u određenim uvjetima moguća su odstupanja od zahtjeva obavješćivanja propisanih Uredbom REACH; uz okolnosti specifične za krajnje točke navedene u stupcu 2. Priloga VII. do X., u Prilogu XI. određena su tri područja odstupanja:

1. Smatra se da ispitivanje nije znanstveno nužno.

Postojeći podaci, dokazna snaga, metode bez ispitivanja i *in vitro* metode mogu pružiti informacije koje se mogu smatrati valjanima, pouzdanima, relevantnima i primjerenima odgovarajućoj namjeni (razvrstavanje i označavanje, ocjena radi li se o PBT tvari i/ili procjena rizika). Detaljnije smjernice nalaze se u odjeljku R.5.2.1.

2. Ispitivanje nije moguće iz tehničkih razloga

Prema odjeljku 2. Priloga XI. Uredbe REACH, ispitivanje za određenu krajnju točku može se izostaviti ako zbog svojstava tvari tehnički nije moguće provesti ispitivanje.

- Ispitivanje se može izostaviti zbog fizikalno-kemijskih svojstava tvari, kao što su niska topljivost u vodi, tlak pare, reaktivnost itd., koja onemogućavaju primjenu određenih ispitnih metoda.
- Primjena preciznih i ujednačenih doza tvari može biti onemogućena zbog njezinih fizikalno-kemijskih svojstava, npr. ispitivanje spojeva netopljivih u vodi na toksičnost za ribe i u submerznim staničnim kulturama.

Detaljnije smjernice o tim aspektima nalaze se u odjeljku R.5.2.2.

3. Ispitivanje uvjetovano izlaganjem, posebno prilagođeno pojedinoj tvari, odnosno njegovo izostavljanje:

U nekim situacijama, obrazac izloženosti tvari koja je u postupku registracije može opravdati odstupanje od strategije ispitivanja, te za posljedicu imati izostavljanje, poticanje, zamjenu ili prilagodbu studija potrebnih za usklađivanje s Uredbom REACH. Više informacija i uputa o izostavljanju i poticanju potreba obavješćivanja uvjetovanih izlaganjem nalazi se u Prilogu VIII. (odjeljci 8.6. i 8.7.), Prilogu IX., Prilogu X. i Prilogu XI. Uredbe REACH, kao i u poglavlju R.5.1. i poglavlju R.7. ovih Smjernica.

Sva odstupanja treba primjereno obrazložiti i dokumentirati na temelju kvalitativne ili polukvantitativne dokazne snage (sukladno opcijama stupca 2.) ili na temelju kvantitativne ocjene izloženosti sukladno Prilogu I., uključujući izradu scenarija izloženosti (sukladno opcijama Priloga XI.).

B.5.2 Ostali čimbenici koji utječu na potrebe obavješćivanja

Toksikokinetika

Informacije o toksikokinetici tvari mogu odrediti optimalnu vrstu i nacrt istraživanja, uključujući doziranje, ili čak učiniti daljnje ispitivanje nepotrebnim. Više informacija o toksikokinetici nalazi se u odjeljku R.7.12.

Tvari koje zahtijevaju posebna postupanja tijekom ispitivanja

Prikladne informacije i metode koje se primjenjuju *na tvari označene kao nestandardne tvari ili tvari nepoznata ili promjenjiva sastava, složeni reakcijski produkti ili biološki materijali* (UVCB tvari)

Dio B: Procjena opasnosti

treba ocjenjivati od slučaja do slučaja. Detaljnije smjernice o tim aspektima nalaze se u odjeljku R.7.13.

B.6 SMJERNICE O POJEDINIM KRAJNJIM TOČKAMA

Poglavlje R.7. sadrži detaljne specifične smjernice za prikupljanje, evaluaciju i, po potrebi, pripremu informacija o fizikalno-kemijskim svojstvima i različitim krajnjim točkama učinaka na zdravlje ljudi i okoliš, koje bi podnositeljima registracije trebale pomoći pri pružanju primjerenih i relevantnih informacija potrebnih za registraciju sukladno Uredbi REACH.

Ključni sastavni dio tih odjeljaka o pojedinim krajnjim točkama je kombiniranje eksperimentalnih podataka iz niza metoda, tzv. strategija integriranog ispitivanja (ITS), koja daje smjernice o tome kako definirati i pripremiti relevantne informacije o tvarima radi ispunjavanja zahtjeva Uredbe REACH.

Ovaj dokument navodi osnovna načela smjernica za svaku pojedinu krajnju točku navedenu u odjeljku R, koji treba proučiti radi dobivanja detaljnijih preporuka i informacija. S obzirom na smjernice za pojedine krajnje točke, na umu treba imati sljedeće:

- Krajnje točke u procjeni opasnosti međusobno su povezane:
Informacije prikupljene o jednoj krajnjoj točki mogu utjecati na procjenu opasnosti/rizika druge krajnje točke i mogu biti primjenjive na više krajnjih točaka.
- Metode dobivanja dodatnih informacija trebaju biti pouzdane:
Nova ispitivanja treba provoditi sukladno ispitnim metodama navedenim u Uredbi Komisije ili metodama koje Komisija ili Agencija prihvaćaju kao prikladne. Nova (eko)toksikološka ispitivanja moraju biti sukladna GLP-u ili drugim usporedivim normama.
- Treba uzeti u obzir proizvode razgradnje i metabolite:
Možda će biti potrebna daljnja istraživanja proizvoda razgradnje i metabolita ako se to procijeni relevantnim za procjenu kemijske sigurnosti, procjenu PBT statusa ili razvrstavanje i označavanje.
- Treba izabrati prikladan put izlaganja za ispitivanje toksičnosti:
Prilikom izbora puta izlaganja treba uzeti u obzir sve dostupne informacije, kao što su fizikalno-kemijska svojstva tvari i relevantni put(ovi) izlaganja ljudi. Ekstrapolacija između putova je moguća, ali svaki slučaj treba promatrati odvojeno.

Za svaku krajnju točku za koju je informacija dostupna ili propisana, treba u programu IUCLID 5 navesti pouzdan sažetak studije. Ako za istu krajnju točku postoji više studija (npr. više od jednog ispitivanja ili podaci dobiveni ispitivanjem kao i oni dobiveni alternativnim metodama), treba navesti ključnu studiju. U pravilu, ključna je studija ona koja izaziva najveću zabrinutost, osim ako se opravdano može smatrati da ta studija nije valjana ili primjerena. U tom slučaju, pouzdan sažetak treba napraviti i za studiju koja pokazuje viši stupanj zabrinutosti nego ključna studija, čak i ako se ona ne koristi za procjenu opasnosti.

B.6.1 Fizikalno-kemijska svojstva

Već za male količine tvari registracijska dokumentacija uključuje podatke o većini općih fizikalno-kemijskih svojstava (na popisu se nalaze poveznice na relevantne odjeljke poglavlja R.7.):

Proizvođač/uvoznik jedne tone ili više godišnje

- stanje tvari pri 20 °C i 101,3 kPa
- talište/ledište (odjeljak R.7.1.2.)
- vrelište (odjeljak R.7.1.3.)
- relativna gustoća (odjeljak R.7.1.4.)

Dio B: Procjena opasnosti

- tlak pare (odjeljak R.7.1.5.)
- površinska napetost (odjeljak R.7.1.6.)
- topljivost u vodi (odjeljak R.7.1.7.)
- koeficijent raspodjele n-oktanol/voda (odjeljak R.7.1.8.)
- plamište (odjeljak R.7.1.9.)
- zapaljivost (odjeljak R.7.1.10.)
- eksplozivna svojstva (odjeljak R.7.1.11.)
- temperatura samozapaljenja (odjeljak R.7.1.12.)
- oksidirajuća svojstva (odjeljak R.7.1.13.)
- granulometrija (odjeljak R.7.1.14.).

Proizvođač/uvoznik sto tona ili više godišnje

- stabilnost u organskim otapalima i identitet relevantnih proizvoda razgradnje (potrebno je samo ako je stabilnost tvari kritična) (odjeljak R.7.1.16.)
- konstanta disocijacije (odjeljak R.7.1.17.)
- viskoznost (odjeljak R.7.1.18.).

U izvješću o kemijskoj sigurnosti procjenjuju se mogući učinci na zdravlje ljudi najmanje triju fizikalno-kemijskih svojstava: eksplozivnost, zapaljivost i oksidirajući potencijal. Procjena mogućih učinaka koji proizlaze iz sposobnosti opasnih kemikalija da izazovu nesreće, naročito požare, eksplozije ili druge opasne kemijske reakcije obuhvaća:

- opasnosti koje proizlaze iz fizikalno-kemijske prirode kemijskih sredstava,
- čimbenike rizika pri čuvanju, prijevozu i uporabi, i
- procijenjenu težinu u slučaju pojavljivanja.

Cilj procjene opasnosti s obzirom na fizikalno-kemijska svojstva je određivanje načina razvrstavanja i označavanja tvari sukladno Uredbi CLP. Ako su podaci nedostadni da bi se odlučilo treba li tvar razvrstati za određenu krajnju točku, podnositelj registracije mora navesti i obrazložiti što je poduzeo ili odluku koju je donio.

Daljnje informacije o specifičnim fizikalno-kemijskim procjenama opasnosti nalaze se u poglavlju R.9.

B.6.1.1 Zapaljivost

Zapaljivost tvari važna je za sigurnost. Kako bi se izbjegli požari i eksplozije, tijekom rukovanja, uporabe i čuvanja zapaljivih tvari treba poduzimati posebne mjere opreza. Zapaljivost se obično odnosi na lakoću s kojom tvar gori ili se može zapaliti. Rijetko tvar može biti spontano zapaljiva (pirofora) ili se zapaliti pri dodiru s vodom.

Na temelju prikupljenih informacija može se načiniti razlika pri razvrstavanju i označavanju zapaljive tvari i njezinih potencijalnih izvora zapaljenja (npr. dodir s vodom, elektrostatske iskre, varenje/lemljenje) koji - u kombinaciji - mogu imati ozbiljne učinke na zdravlje ljudi.

S obzirom na razred opasnosti određuju se tehnička sredstva koja treba primijeniti da bi se izbjegli opasni događaji koji, u kombinaciji s drugim krajnjim točkama kao što su i) granice eksplozivnosti, ii) plamišta (vrijedi samo za tekućine), ili iii) temperatura samozapaljenja, mogu dovesti do jasnih ograničenja u uvjetima uporabe.

Plinovi: Zapaljivi plin je plin koji ima zapaljivo područje pri temperaturi zraka 20 °C i standardnom tlaku (101,3 kPa). U izvješću o kemijskoj sigurnosti treba odrediti donju granicu eksplozivnosti

(Lower Explosive Limit – LEL) i gornju granicu eksplozivnosti (Upper Explosive Limit – UEL) ili dati izjavu da plin nije zapaljiv. LEL-ovi i UEL-ovi obično se izražavaju kao volumni postotak plina u zraku.

Tekućine: Plamište je ključna mjera zapaljivosti tekućine. To je najniža temperatura pri kojoj se smjesa pare/zraka iznad tekućine može zapaliti. Taj podatak ukazuje na to koliko je jednostavno potaknuti gorenje tvari.

Krute tvari: Zapaljiva kruta tvar je ona koja lako gori. Posebno je teško ugasiti vatru u metalnom prahu. Prije provođenja ispitivanja, dobro je imati informacije o svim eksplozivnim svojstvima. Treba navesti najveću brzinu gorenja tvari koju se ispituje, kao i podatke o čistoći, agregatnom stanju i sadržaju vode.

B.6.1.2 Eksplozivnost

Eksplozivnost je sklonost tvari da se, u odgovarajućim uvjetima, silovito i brzo raspadne, pri čemu se oslobađa toplina i/ili plin. Hoće li tvar eksplozivnih svojstava izazvati eksploziju ovisi o nekoliko čimbenika. Standardni testovi s fiksnim parametrima osmišljeni su za rješavanje tih varijabli.

Kod većine tvari, eksplozivnost nije bitna i ispitivanje se može izostaviti na temelju poznavanja strukture. Plinove ne treba ispitivati i tekućine ne treba ispitivati na osjetljivost na trenje.

Postupci probira opisani u odjeljku R.7.1.11. predstavljaju strategiju ispitivanja eksplozivnih svojstava.

Europska komisija izdala je smjernice za dobru praksu pri procjenjivanju i sprječavanju stvaranja eksplozivnih atmosfera na radnome mjestu, izbjegavanju zapaljenja eksplozivnih atmosfera i nadzoru nad posljedicama eksplozije². Ostale obveze za procjenu i sigurnu uporabu eksplozivnih tvari propisane su Direktivom 96/82/EZ o nadzoru nad opasnostima od nesreća velikih razmjera koje uključuju opasne tvari (vidjeti odjeljak R.9.1.).

B.6.1.3 Oksidirajuća svojstva

Tvari oksidirajućih svojstava mogu izazvati visoko egzotermnu reakciju u dodiru s drugim tvarima, naročito sa zapaljivim tvarima (vidi prethodno i odjeljak R.7.1.10.). One mogu nadraživati kožu, oči i dišni sustav budući da mogu reagirati s ljudskim tkivom pri stvaranju visokih temperatura uništavajući pritom biološki materijal.

Kod većine tvari, oksidirajuća svojstva nisu bitna i ispitivanje se može izostaviti na temelju poznavanja strukture. Kod krutih tvari, ispitivanje se ne bi smjelo provoditi na eksplozivnim ili visoko zapaljivim tvarima. Organski peroksidi čine poseban razred tvari koje uvijek oksidiraju.

Smjernice o prikupljanju i evaluaciji dostupnih informacija nalaze se u odjeljku R.7.1.13. Opisani postupci probira predstavljaju strategiju integriranog ispitivanja oksidirajućih svojstava. Ako se ispravno primijene, bit će potrebno ispitati samo tvari za koje se sumnja da daju pozitivne rezultate u jednom od testova oksidirajućih svojstava.

Nisu sve tvari oksidirajućih svojstava doista opasne; neke su samo blago oksidirajuće i predstavljaju neznatnu opasnost. Da bi se izdvojile one doista opasne, oksidirajuća svojstva tvari uspoređuju se sa svojstvima standardnih referentnih tvari.

² Priopćenje Komisije o neobvezujućim uputama za dobru praksu za primjenu Direktive 1999/92/EZ Europskog parlamenta i Vijeća o minimalnim zahtjevima za poboljšanje sigurnosti i zaštite zdravlja radnika kojima prijete potencijalna opasnost od eksplozivnih atmosfera, dostupno na <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2003:0515:FIN:EN:PDF>. Više informacija može se naći na http://ec.europa.eu/employment_social/emplweb/publications/publication_en.cfm?id=56.

Dio B: Procjena opasnosti

B.6.1.4 Ostala fizikalno-kemijska svojstva

I druga su fizikalno-kemijska svojstva važna za procjenjivanje kemijske sigurnosti.

Vrelište je jedno od najkorisnijih svojstava za karakterizaciju organskih spojeva. Uz to što otkriva agregatno stanje (tekućina ili plin) tvari pri sobnoj temperaturi ili temperaturi okoline, vrelište je pokazatelj hlapljivosti čak i za laike, s time da više vrelište ukazuje na nižu hlapljivost. Vrelište je ključni podatak u jednadžbama kojima se procjenjuje tlak pare neke kemikalije kao funkcija temperature.

Vrelište je također korisno za identifikaciju čistih tvari, a uz talište i indeks loma čini kriterije čistoće. Rezultate dobivene za smjese ili za nečiste uzorke treba oprezno tumačiti. Vrelište je jedan od kriterija za dodjeljivanje tvari odgovarajućoj kategoriji zapaljivosti (vidi gore).

Tlak pare ključni je parametar pri određivanju sudbine i ponašanja tvari, te izloženosti radnika, potrošača i okoliša. Tlak pare kemikalije pruža dobar uvid u njezin prijevoz i raspodjelu u okolišu i u komercijalnom okruženju. Hlapljivost čiste kemikalije ovisi o tlaku pare, a lako isparavanje iz vode ovisi o tlaku pare i topljivosti u vodi. Oblik u kojem se kemikalija nalazi u atmosferi ovisi o tlaku pare. Uvjeti na površini vode i brzina vjetra imat će značajan učinak na svako isparavanje kemikalija.

Podaci o tlaku pare nužan su preduvjet studija na životinjama i u okolišu. Oni otkrivaju je li tvar dostupna za udisanje kao para i jesu li u istraživanjima na koži potrebna okluzivna pokrivala (kako bi se ograničilo isparavanje kroz kožu).

Topljivost u vodi značajan je parametar, posebice za procjene koje se odnose na okoliš, budući da je pokretljivost tvari koja se ispituje u velikoj mjeri određena njezinom topljivošću u vodi. Osim toga, topljivost u vodi može utjecati na adsorpciju i desorpciju na tlima i hlapljivost iz vodenih sustava. Poznavanje topljivosti u vodi preduvjet je za postavljanje ispitnih uvjeta za, primjerice, toksičnost za organizme koji žive u vodi ili bioakumulaciju.

Nije potrebno odrediti topljivost u vodi ako je tvar hidrolitički nestabilna pri pH vrijednostima od 4, 7 ili 9 s vremenom poluraspada kraćim od 12 sati, ako lako oksidira u vodi ili je zapaljiva u dodiru s vodom. Topljivost u vodi, hidrolitička stabilnost i konstanta disocijacije kiseline međusobno su povezane i nije moguće mjeriti bilo koju od njih bez barem nekih podataka o ostalima.

Koeficijent raspodjele n-oktanol/voda (K_{ow}) jedan je od ključnih fizikalno-kemijskih parametara, a koristi se u mnogim modelima za procjenu i algoritmima za raspodjelu u okolišu, sorpciju, bioraspodjeljivost, biokoncentraciju, bioakumulaciju, a također i za procjenu toksičnosti za ljude i ekotoksičnosti. Kao takav K_{ow} je ključni parametar za procjenjivanje kemijske sigurnosti (CSA), razvrstavanje i označavanje, te PBT procjenjivanje i potrebno ga je što točnije odrediti. Ako je tvar anorganska ne treba određivati K_{ow} .

Koeficijent raspodjele n-oktanol/voda (K_{ow}) je omjer uravnotežene koncentracije otopljene tvari u dvofaznom sustavu koji se sastoji od otapala n-oktanela i vode koja se uglavnom ne miješaju (odjeljak R.7.1.8.). K_{ow} je umjereno ovisan o temperaturi i obično se mjeri pri 25 °C. Može se odrediti prikladnom metodom procjene utemeljenom na molekularnoj strukturi ili laboratorijskim testom. U literaturi i u *on-line* bazama podataka o kemikalijama predviđene i izmjerene vrijednosti K_{ow} mogu se naći za raznolike organske tvari. Visoko kvalitetne eksperimentalno dobivene ili recenzirane vrijednosti K_{ow} dodijeljene kao 'preporučene vrijednosti' imaju prednost pred ostalim izračunima K_{ow} .

B.6.2 Krajnje točke za učinke na zdravlje ljudi

Postoje određena generička načela, relevantna za zahtjeve obavješćivanja i procjenu opasnosti, koja treba uzeti u obzir kod većine krajnjih točaka.

- Kada se pridržava strategija obavješćivanja specifičnih za pojedine krajnje točke, informacije trebaju biti dostatne za donošenje odluke o razvrstavanju s obzirom na opasnost i za pružanje potrebnih podataka za procjenu opasnosti i dobivanje DNEL-a.
- Prema Prilogu VI. Uredbe REACH, podnositelj registracije mora prikupiti sve raspoložive rezultate ispitivanja za tvar koju će registrirati kao i sve ostale dostupne i relevantne informacije o tvari neovisno o tome je li u dotičnom količinskom rasponu potrebno dati informacije za određenu krajnju točku.
- Ako postoji potreba za dopunom informacija, mora se doći do novih podataka (Prilozi VII. i VIII. Uredbe REACH), ili predložiti strategiju ispitivanja (Prilozi IX. i X. Uredbe REACH), ovisno o količini tvari. Nova ispitivanja na kralješnjacima provode se ili preporučuju samo kao krajnje rješenje kada su iscrpljeni svi ostali izvori podataka.
- Toksikološke informacije mogu se dobiti iz baza podataka i publikacija kao što su knjige, znanstveni časopisi, dokumenti o kriterijima, monografije i drugi objavljeni izvori. Mogu biti relevantni i objavljeni podaci o strukturno analognim tvarima i fizikalno-kemijskim svojstvima.
- U načelu, moguće su tri vrste *odstupanja* od ispitivanja zbog izloženosti: izostavljanje studije uvjetovano izlaganjem, poticanje daljnjih studija uvjetovano izlaganjem, ili izbor prikladnog puta izlaganja. Ta odstupanja nisu relevantna za sve krajnje točke (vidi poglavlje R.5.).
- U kategorijskom pristupu ne treba ispitivati svaku tvar za svaku krajnju točku. Međutim, informacije konačno prikupljene za određenu kategoriju moraju biti dostatne da podupru procjenu opasnosti, procjenu rizika i razvrstavanje za tu kategoriju i njezine članove. Konačan skup podataka mora omogućiti procjenjivanje neispitanih krajnjih točaka, idealno interpolacijom između članova kategorije.
- Pridržavanje relevantnih smjernica za ispitivanje i dobre laboratorijske prakse osigurava pouzdanost podataka (vidi evaluaciju podataka u poglavlju R.4.).
- Povećanje učinka uvjetovano dozom jedan je od kriterija procjenjivanja pozitivnih rezultata ispitivanja. U nekim slučajevima, učinci kao što je zasićenost bioaktivacije može dovesti do stalnog odgovora na višim razinama izloženosti.
- Izvođenje DNEL-ova obvezno je za procjenjivanje kemijske sigurnosti (CSA) tvari koje se proizvode/uvoze/koriste u količinama većim od 10 tona godišnje, ali ne za tvari u količinama između 1 i 10 tona godišnje.
- Ako su podaci dostupni za nekoliko vrsta, za potrebe procjenjivanja kemijske sigurnosti treba izabrati najosjetljiviju vrstu, pod uvjetom da je najrelevantnija za ljude.

U narednim poglavljima sažeti su zahtjevi obavješćivanja i smjernice za procjenu opasnosti specifični za krajnje točke.

B.6.2.1 Smjernice o toksikokinetici

Iako Uredbom REACH nije izričito propisano dobivanje toksikokinetičkih informacija, pri procjeni toksikokinetičkog ponašanja tvari obvezna je uporaba svih relevantnih dostupnih informacija, kao i uzimanje u obzir toksikokinetičkog profila tvari pri procjeni opasnosti za zdravlje ljudi. Toksikokinetički profil tvari opisuje njezinu apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju.

Poznavanje toksikokinetičkog ponašanja tvari na temelju dostupnih podataka može učiniti daljnja ispitivanja nepotrebnim s obzirom na predvidljivost ostalih svojstava. Toksikokinetičke studije mogu pružiti korisne i važne informacije, npr. o bioraspoloživosti tvari, (ne)linearnosti i zasićenosti apsorpcije, metaboličkim ili eliminacijskim putovima, akumulaciji polaznih spojeva ili metabolita u tkivima, mogućoj bioaktivaciji tvari i njezinom toksikološkom djelovanju. Važno je te i ostale slične čimbenike imati na umu prilikom tumačenja podataka, grupiranja u kategorije, kod ekstrapolacija

Dio B: Procjena opasnosti

između vrsta i putova i pri optimiziranju plana ispitivanja, primjerice, pri izboru prikladnih doza za *in vivo* studije. Toksikokinetičko modeliranje (empirijsko ili utemeljeno na fiziologiji) može omogućiti bržu i jeftiniju procjenu toksikokinetike tvari nego klasična *in vitro* i *in vivo* istraživanja, a može se i smanjiti i uporaba pokusnih životinja. Detaljnije upute o toksikokinetičkim podacima i njihovoj primjeni nalaze se u odjeljku R.7.12.

U dodacima odjeljku R.7.12. navedeni su primjeri i informacije relevantni za toksikokinetiku, uključujući brojne korisne fiziološke parametre za uobičajene laboratorijske vrste i ljude (dodatak R.7.12-1.), buduću uporabu *in silico* (računalnih) i/ili *in vitro* metoda (dodatak R.7.12-2.), primjer razvoja faktora procjene uporabom PBK modeliranja (dodatak R.7.12-3.) i izračune postotka apsorpcije kroz kožu na temelju *in vivo* studija na štakorima u kombinaciji s *in vitro* podacima, te prijedlog slojevitog pristupa procjeni rizika (dodatak R.7.12-4.).

B.6.2.2 Nadraživanje i nagrivanje

Nadraživanje i nagrivanje odnosi se na lokalne učinke na kožu, oči ili dišni sustav. Nagrivanje izaziva ireverzibilno oštećenje tkiva dok se nadraživanje kože, očiju ili dišnog sustava smatra reverzibilnim i obično nije tako teško.

Zahtjevi obavješćivanja o nadraživanju odnosno nagrivanju postoje već za najmanje količine (1-10 tona godišnje). Najprije treba ocijeniti sve dostupne podatke iz istraživanja na ljudima i životinjama, postojeće razvrstavanje, pH tvari i postojeće studije akutne dermalne toksičnosti. Poznato je da jako kisele ili alkalne tvari kao i jaki oksidansi nadražuju ili nagravaju, ovisno o koncentraciji. Ako se kod tvari u količinskom rasponu između 1 i 10 tona godišnje na temelju dostupnih podataka ne može zaključiti o nadraživanju i nagrivanju, treba provesti *in vitro* ispitivanja. Za sljedeći količinski raspon (10 – 100 tona godišnje), *in vivo* studije nadraživanja kože i očiju standardan su zahtjev obavješćivanja. Međutim, prije predlaganja *in vivo* ispitivanja, treba razmotriti posebna pravila za odstupanje u stupcu 2. relevantnog priloga (VIII.) i opća pravila za odstupanje (Prilog XI.). Trenutno ne postoji validirani test za nadraživanje dišnog sustava. Tvari koje nagravaju kožu *in vivo* ne smiju se testirati na očima. Više detalja o strategiji i zahtjevima obavješćivanja može se naći u odjeljku R.7.2.6.

U nekim slučajevima, relevantni podaci mogu se naći u studijama slučaja i izvješćima o zaštiti na radu. Pri evaluaciji podataka dobivenih na ljudima treba primijeniti opće smjernice za evaluaciju kakvoće podataka (vidi poglavlje R.4.). Kod kože i očiju, relevantni su rezultati *in vivo* ispitivanja, jer se smatra da su mehanizmi tih lokalnih učinaka isti u životinja i ljudi. Neke razlike između vrsta utvrđene su u mehanizmu nadraživanja dišnog sustava. Kemikalija za koju se zna ili predviđa da je nagravajuća za kožu automatski se smatra jako nadražujućom za oči. Mogu se koristiti QSAR ili analogijski podaci odnosno podaci dobiveni grupiranjem prema načelima postavljenima Prilogu XI.

Mogu biti dostupni podaci o nadraživanju kože i dišnog sustava u ljudi, koji su u više slučajeva korišteni za određivanje graničnih vrijednosti izlaganja (GVI)(*Occupational Exposure Limits* – OEL). Ako tvar ispunjava relevantne kriterije razvrstavanja, daljnja ispitivanja obično nisu potrebna. Detaljnije smjernice o procjenjivanju i strategiji integriranog ispitivanja (ITS) nalaze se u odjeljku R.7.2.

Informacije o točnoj koncentraciji koja izaziva nadraživanje ili nagrivanje nisu uvijek dostupne. Kada tih informacija nema, treba primijeniti kvalitativan pristup, u kojem se ispitivanjem dobivaju potvrdni ili niječni odgovori, a mjere upravljanja rizikom određuju na temelju ozbiljnosti učinka (dio E). Kod nagravajućih tvari treba primijeniti stroge mjere kako bi se izbjegao svaki dodir. Ponekad, ako su zabilježeni klinički znaci nadraživanja ili nagrivanja u studijama ponovljene dermalne/inhalacijske primjene, može se dobiti DNEL i koristiti za karakterizaciju rizika (vidi dodatak 9. u R.8.).

B.6.2.3 Izazivanje preosjetljivosti kože i dišnih putova

Preosjetljivost kože izazivaju sredstva koja mogu aktivirati imunosni sustav, što dovodi do alergijske reakcije. Višekratno izlaganje kože može uzrokovati alergijski kontaktni dermatitis ili atopijski dermatitis. Nakon izlaganja putem udisanja, štetni učinci na zdravlje uključuju astmu ili ekstrinzični alergijski alveolitis. Preosjetljivost dišnih putova mogu izazvati imunološki ili neimunološki mehanizmi.

Zahtjev obavješćivanja o nadraživanju kože, (obično lokalna analiza limfnih čvorova miševa (LLNA)), postavlja se za količinski raspon od 1 do 10 tona godišnje. Mora se izbjegavati *in vivo* ispitivanje s nagrizajućim tvarima u koncentraciji ili dozi koja izaziva nagrizanje. Prije *in vivo* ispitivanja treba razmotriti dostupne podatke, ako su dostatni za razvrstavanje, kao i pH tvari. Za izazivanje preosjetljivosti dišnih putova ne postoje standardni zahtjevi obavješćivanja. U nekim slučajevima dostupni podaci dobiveni na ljudima mogu biti dostatni za procjenu opasnosti.

Pri ocjenjivanju rezultata LLNA testova treba uzeti u obzir dokaze o lokalnoj toksičnosti, upali kože i dostupne informacije o nadraživanju kože. Pokazalo se da je LLNA test razmjerno dobro povezan s podacima o izazivanju preosjetljivosti kože dobivenim na ljudima i može se stoga koristiti za procjenu opasnosti.

Podaci dobiveni na ljudima, npr. dijagnostičke kliničke studije, zdravstveni nadzor radnika i prikazi slučajeva (u medicinskoj literaturi) mogu se koristiti pri ocjeni potencijala tvari da izazove preosjetljivost. Kada su pouzdani i relevantni, podacima dobivenim na ljudima treba dati prednost pred onima iz životinjskih studija. Međutim, nedostatak pozitivnih nalaza u ljudi nema nužno veću snagu od pozitivnih i kvalitetnih podataka dobivenih na životinjama.

Analiza uz pomoć (Q)SAR modela može biti korisna, budući da se može temeljiti na činjenici da je potencijal kemikalije za izazivanje preosjetljivosti kože povezan s njezinom sposobnošću da reagira s proteinima kože stvarajući kovalentnom vezom povezane konjugate i s njihovim prepoznavanjem od strane imunosnog sustava. Do toga uglavnom dolazi zbog elektrofilne reaktivnosti tvari. Još nisu dostupni QSAR modeli izazivanja preosjetljivosti dišnog sustava.

Ne postoje službeno priznati *in vitro* testovi za izazivanje preosjetljivosti kože ili dišnih putova. Detaljnije smjernice o procjenjivanju i ITS-u nalaze se u odjeljku R.7.3.

Za tvari koje izazivaju preosjetljivost kože prvi bi pristup trebao biti kvalitativna karakterizacija rizika na temelju kategorije jakosti (jaki/ekstremni ili umjereni) i definiranjem mjera upravljanja rizikom (*risk management measures* – RMM) kao što je opisano u dijelu E. DNEL treba postaviti (ako je moguće) da bi se procijenila preostala/rezidualna vjerojatnost rizika nakon implementacije RMM-a. Uspostavljanje DNEL-a može se temeljiti na podacima LLNA studije i/ili na dokaznoj snazi podataka LLNA i postojećih podataka dobivenih na ljudima.

B.6.2.4 Akutna toksičnost

Akutna toksičnost odnosi se na štetne učinke koje izaziva jednokratno ili kratkotrajno izlaganje. Različiti su relevantni mehanizmi i simptomi. Često su opažene patološke promjene u organima i tkivima koje mogu izazvati smrt. Nekoliko sustavnih učinaka može izazvati akutnu toksičnost, a bazalna i selektivna citotoksičnost primjeri su mehanizama na kojima se temelji. Nagrizajuće tvari mogu izazvati akutnu toksičnost; budući da je lokalna, njome se bavi poglavlje o nadraživanju odnosno nagrizanju.

Zahtjevi obavješćivanja o akutnoj toksičnosti oralnim putem postoje za količinski raspon od jedne do 10 tona godišnje. Nagrizajuće tvari i one već ispitane udisanjem nije potrebno ispitivati. Za sljedeći količinski raspon (10 – 100 tona godišnje), standardni zahtjev obavješćivanja obuhvaća i ispitivanje dermalnim i inhalacijskim putem. Od zahtjeva se može odstupiti ovisno o fizikalnim svojstvima tvari i vjerojatnom putu izlaganja ljudi.

Podaci o akutnoj toksičnosti u ljudi mogu se naći, npr. u centrima za informacije o otrovima i u prikazima kliničkih slučajeva. Primjeri u ljudi odraz su iznimnih izlaganja i treba ih pažljivo razmotriti

Dio B: Procjena opasnosti

prilikom izbora mjera upravljanja rizikom. U usporedbi s nekim drugim krajnjim slučajevima, razmjerno malo (Q)SAR modela može predvidjeti akutnu toksičnost. Relevantni postojeći podaci o akutnoj toksičnosti u životinja mogu se naći u znanstvenoj literaturi i u bazama podataka.

Dok trenutno nema službeno prihvaćenih *in vitro* testova, postoje testovi citotoksičnosti koji su u postupku validacije, a oni možda mogu zamijeniti testove akutne oralne sustavne toksičnosti.

Do kraja procjenjivanja akutne toksičnosti, treba razmotriti prirodu i reverzibilnost toksičnih učinaka. Ako nisu zabilježeni znaci akutne toksičnosti do granične doze (uobičajeno 2 000 mg/kg) obično nije potrebno razvrstavanje tvari s obzirom na akutnu toksičnost. Detaljnije upute nalaze se u odjeljku R.7.4.

Podaci o letalnim dozama i koncentracijama, LD50 i LC50, mogu biti dostatan temelj za dobivanje DNEL-a. Međutim, u nekim slučajevima, kvalitativan je pristup prikladniji jer testovi ne daju informacije o svim vidovima akutne toksičnosti u ljudi. Iznad 10 tona godišnje, u većini je slučajeva utvrđivanje DNEL-a za akutnu toksičnost nepotrebno, budući da je DNEL utemeljen na toksičnosti kod ponovljene primjene obično dostatan za sprječavanje štetnih učinaka.

Ako je proveden granični test i nisu zapaženi štetni učinci na zdravlje, granična doza može se smatrati opisnikom doze pri postavljanju DNEL-a.

Iznimno, ako zbog ograničenja ispitnih protokola nije mogla biti definirana doza akutne toksičnosti, provodi se kvalitativna karakterizacija rizika akutne toksičnosti za tvari koje pokazuju vrlo visoku akutnu toksičnost odnosno toksičnost nakon jednokratnog izlaganja (tj. razvrstane kao Ak. toks. 1. i 2. ili TCOJ 1. prema Uredbi CLP). Na te će se tvari primijeniti vrlo stroge mjere upravljanja rizikom (npr. zatvoreni sustavi, itd.) kako bi se osigurao nadzor (vidi dio E). Mjere upravljanja rizikom (RMM-i) u načelu trebaju osigurati da se ne pojave vršne koncentracije veće od dugoročnih DNEL-ova. Napominjemo da obično rezultati standardnih testova akutne toksičnosti omogućavaju kvantitativnu karakterizaciju rizika.

Kada postoji mogućnost velikih vršnih izlaganja (primjerice tijekom uzorkovanja ili spajanja odnosno odvajanja spremnika) i ako je utvrđena opasnost od akutne toksičnosti (što za posljedicu ima razvrstavanje i označavanje), treba postaviti DNEL za vršna izlaganja (kraća od 15 minuta) (vidi odjeljak R.8., dodatak 8.).

B.6.2.5 Toksičnost kod ponovljene DOZE

Toksičnost kod ponovljene doze odnosi se na opće toksične učinke koji se pojavljuju nakon dnevnog izlaganja tvari tijekom 28 ili 90 dana, ili, u slučaju kroničnog izlaganja, tijekom većeg dijela života. Učinci ispitani u tim studijama mogu uključiti promjene u morfologiji, fiziologiji, rastu ili životnom vijeku, kliničkoj kemiji ili ponašanju.

Za količinski raspon od 10 do 100 tona godišnje standardni zahtjevi obavješćivanja predviđaju 28-dnevnu studiju, a 90-dnevna studija obvezna je za naredni količinski raspon. Vjerojatan put izlaganja ljudi najprikladniji je put izlaganja za ispitivanje.

Prije *in vivo* ispitivanja, treba razmotriti npr. fizikalno-kemijska svojstva tvari, postojeće podatke dobivene na životinjama, toksikokinetičke podatke, specifičnu toksičnost (npr. imunotoksičnost, neurotoksičnost), nagrizanje, izlaganje ljudi i SAR. Više detalja o strategiji integriranog ispitivanja (ITS) nalazi se u odjeljku R.7.5.6. i Prilogu VIII.

Prema smjernicama za ispitivanje, treba izabrati najvišu od tri doze s ciljem izazivanja toksičnosti ali ne i smrti. Redoslijed veličina doza treba biti od najveće prema najmanjoj kako bi se otkrile eventualne reakcije ovisne o dozi kao i razina izloženosti bez opaženog štetnog učinka (*no-observed-adverse-effect level* – NOAEL) pri najnižoj dozi.

Zanimljivo je da studije reproduktivne i razvojne toksičnosti mogu pružiti informacije o općim toksikološkim učincima koje izazivaju ponovljena izlaganja.

Podaci iz studija ponovljene doze trebali bi biti takvi da omogućе određivanje povezanosti doze i reakcije, učinka i praga i da budu temelj procjenjivanja kemijske sigurnosti i razvrstavanja tvari. Kada su pouzdani i relevantni, dostupnim pozitivnim epidemiološkim podacima trebalo bi dati prednost pred onima iz životinjskih studija. Trenutno nema dostupnih *in vitro* alternativa ispitivanjima na životinjama koje bi bile odobrene za dokazivanje toksičnosti nakon ponovljenog izlaganja. QSAR pristupi trenutno nisu dobro validirani za toksičnost kod ponovljene doze i nema čvrstih preporuka u vezi s njihovom uporabom u strategiji ispitivanja u tom području. Više detalja može se naći u odjeljku R.7.5.

NOAEL ili LOAEL mogu se obično dobiti iz studija toksičnosti kod ponovljene primjene. Minimalno se primjenjuju čimbenici procjenjivanja unutar i između vrsta (vidi odjeljak B.7.1.). Ako štetni učinci nisu opaženi u graničnom testu (do 1000 mg/kg tjelesne mase), obično ne treba procjenjivati toksičnost tvari kod ponovljene doze.

B.6.2.6 Reproductivna i razvojna toksičnost

Reproduktivna toksičnost odnosi se na učinke kao što su smanjena plodnost, učinci na spolne žlijezde i poremećaj spermatogeneze, a također obuhvaća i razvojnu toksičnost. Razvojni učinci su primjerice usporen rast i razvoj, malformacije i funkcionalni nedostaci potomstva.

Najniži količinski raspon za koji se postavljaju zahtjevi obavješćivanja je između 10 i 100 tona godišnje, za koji je obavezan test probira na reproduktivnu odnosno razvojnu toksičnost. Za količinski raspon od 100 do 1000 tona godišnje provodi se ispitivanje prenatalne razvojne toksičnosti. Ako 28-dnevna ili 90-dnevna studija ukazuje na štetne učinke na reproduktivne organe ili tkiva, obvezno je ispitivanje reproduktivne toksičnosti koje će obuhvatiti dvije generacije.

Kod količina iznad 1000 tona godišnje, standardan zahtjev obavješćivanja propisuje provođenje istraživanja reproduktivne toksičnosti kroz dvije generacije. Ni za jedan količinski raspon nije potrebno ispitivanje karcinogena i mutagena za zametne stanice čiji su rizici pod nadzorom. Čimbenici koji mogu utjecati na zahtjeve obavješćivanja su QSAR-ovi, mutagena i karcinogena svojstva, dostupni podaci dobiveni na ljudima izloženima tvari i opasnost od endokrine disrupcije.

Epidemiološke studije, provedene na općoj populaciji ili na skupinama radnika u sklopu zaštite na radu, mogu pružiti informacije o reproduktivnoj toksičnosti. Iako im neposredni cilj nije istraživanje reproduktivne toksičnosti, studije toksičnosti kod ponovljene primjene mogu otkriti učinke na reproduktivne organe kod ispitnih životinja. Svrha je procjenjivanja odrediti razliku između *specifičnog učinka* na reprodukciju i štetnog učinka na reprodukciju koji je nespecifična posljedica *opće toksičnosti*; mada, u mnogim slučajevima zbog prirode podataka nije moguće jasno definirati razliku.

SAR pruža pristupe za procjenjivanje reproduktivne toksičnosti, primjerice ako se toksični potencijal može ekstrapolirati ili interpolirati u homologne nizove ili kategoriju. Trenutno ne postoje službeno prihvaćene smjernice za *in vitro* testove koji bi bili relevantni za reproduktivnu toksičnost. Nedavno je Europski centar za validaciju alternativnih metoda (ECVAM) znanstveno validirao tri testa i njihovi pozitivni rezultati mogli bi biti korisni. Više detalja može se naći u odjeljku R.7.6.

Ako to dopuštaju dostupni podaci, treba izračunati vrijednosti DNEL-a za učinke na plodnost ($DNEL_{plodnost}$) kao i za razvojnu toksičnost ($DNEL_{razvoj}$). Obično se smatra da reproduktivna toksičnost ima mehanizme koji se oslanjaju na graničnu dozu pa uz rezultate ispitivanja treba dati i vrijednost NOAEL-a ili LOAEL-a.

B.6.2.7 Mutagenost

Rizike izazvane mutagenim tvarima treba nadzirati radi sprječavanja genetskih oštećenja odnosno alteracija. Te alteracije mogu izazvati rak ako do njih dođe u somatskim stanicama ili nasljedna genetska oštećenja ako su prisutne u zametnim stanicama.

Dio B: Procjena opasnosti

Standardni zahtjevi obavješćivanja o mutagenosti primjenjuju se već na najniži količinski raspon (*in vitro* ispitivanja genskih mutacija bakterija). Za naredni količinski raspon (10 – 100 tona godišnje), obvezne su informacije o izazivanju genskih mutacija kao i kromosomskih aberacija *in vitro*. Ako je uočen mutageni učinak u *in vitro* ispitivanjima, potrebne su informacije iz odgovarajuće *in vivo* studije genotoksičnosti za somatske stanice. Moguće je da su dostupni podaci utemeljeni na (Q)SAR-ovima ili grupiranju podataka. Zahtjevi obavješćivanja navedeni u prilogima Uredbe REACH ne propisuju dobivanje tih podataka, ali bi oni mogli biti korisni u analizi dokazne snage. U mnogim slučajevima točnost QSAR podataka bit će dostatna da pomogne ili dopusti ispitivanje ili donošenje određene regulatorne odluke, dok drugim slučajevima nepouzdanost podataka možda neće biti neprihvatljiva zbog ozbiljnih posljedica eventualne pogreške. Podaci dobiveni na ljudima samo su ponekad dostupni.

Pri procjenjivanju rezultata ispitivanja, treba razmotriti metaboličku aktivaciju i fizikalno-kemijska svojstva tvari koju se ispituje. Toksikokinetički podaci važni su pri analiziranju je li ispitivani spoj doista stigao do ciljnog organa. Obično se veći značaj pridaje *in vivo* eksperimentima i podacima dobivenim na stanicama sisavaca. Relevantnost indikativnih testova, kao što su vezivanje DNK i ispitivanje genetske nestabilnosti primjenom izmjene sestrinskih kromatida (SCE) manja je. Tvari koje su mutagene u somatskim stanicama *in vivo* i mogu zahvatiti zametne stanice procjenjuju se kao da mogu izazvati nasljedno genetsko oštećenje i, kao posljedica toga, razvrstavaju se kao mutageni 2. kategorije. Detaljnije upute nalaze se u odjeljku R.7.7.1.

DNEL se obično ne može dobiti iz dostupnih podataka. Stoga, kada je potrebno poduzeti stroge mjere za sprječavanje izlaganja ljudi mutagenoj tvari, treba primijeniti kvalitativni pristup. Kvalitativno procjenjivanje i odgovarajuće kategorije upravljanja rizikom objašnjeni su u dijelu E.

B.6.2.8 Karcinogenost

Karcinogene tvari mogu povećati pojavnost tumora u izloženoj populaciji. Karcinogeneza može uključiti mutacije kao i negenetske događaje. Iako je osnovni mehanizam u mnogim slučajevima nastajanje genetskog oštećenja, postoje i drugi, negenotoksični mehanizmi, kao što je produljena proliferacija stanica i promijenjena međustanična komunikacija. Genotoksična karcinogenost razlikuje se od mnogih drugih vrsta toksičnosti po tome što je učinak odgođen. U slučaju postojanja genotoksičnih mehanizama, smatra se da učinak ima 'prag bez učinka'.

Standardni zahtjevi obavješćivanja o karcinogenosti postoje samo za najviši količinski raspon (više od 1000 tona godišnje). Međutim, čak i u tom rasponu, potreba za ispitivanjem karcinogenosti ovisit će o tome ima li tvar široku disperzivnu primjenu ili je izlaganje učestalo odnosno dugotrajno i je li tvar razvrstana kao mutagen kategorije 3. ili u istraživanjima toksičnosti kod ponovljene primjene izaziva hiperplaziju i/ili preneoplastične lezije.

Budući da su mutageni kategorije 1A i 1B vjerojatno karcinogeni i pretpostavlja se da se rizikom upravlja u skladu s time, njih obično ne treba ispitivati.

Cilj je ITS-a na mutagenost „rano upozoriti“ na rizik od karcinogenosti. Postoje mnogi dokazi pozitivne povezanosti između mutagenosti tvari *in vivo* s njihovom karcinogenošću u dugotrajnim istraživanjima na životinjama. Nadalje, hiperplazija i preneoplastične lezije nađene u istraživanjima toksičnosti kod ponovljene primjene mogu pridonijeti dokaznoj snazi karcinogenog potencijala.

QSAR ili podaci dobiveni analogijskim pristupom ili grupiranjem podataka mogu biti dostupni ili se mogu pribaviti. Te vrste podataka bile bi korisne, jer su strukturna upozorenja na karcinogenost dobro karakterizirana i otvoreni izvori informacija (npr. gotovi QSAR-ovi, vidi odjeljak R.7.7.8.) dostupni su za neke skupine tvari.

Pristup dokazne snage važan je pri procjenjivanju karcinogenog potencijala.

Najrelevantnije informacije za procjenjivanje daju biološki pokusi na karcinogenost ili pouzdani epidemiološki podaci u ljudi, ako su dostupni. Međutim, te informacije uglavnom nisu dostupne. Važno je pri procjenjivanju osvrnuti se na temeljni način djelovanja (radilo se o pragu izloženosti ili

ne) jer on utječe na određivanje izvedene razine izloženosti s minimalnim učinkom (Derived Minimal Effect Level – DMEL) i RMM-ova.

Za regulatorne svrhe, uobičajeno je tvar s dostatnim dokazom o genotoksičnosti tretirati kao karcinogenu. Tvari s nekim, ali nedostatnim dokazima o karcinogenosti treba procjenjivati od slučaja do slučaja. Kratkotrajne i srednjoročne biološke pokuse i studije na transgeničkim glodavcima treba uzeti u obzir kada su dostupne, a njih se čak može predložiti umjesto konvencionalnih bioloških pokusa na glodavcima. Procjenjivanje karcinogenosti tvari u količinama ispod 1000 tona godišnje temelji se npr. na podacima o mutagenosti, ispitivanjima toksičnosti kod ponovljene primjene i QSAR-ovima, odnosno podacima dobivenim grupiranjem (vidi odjeljak R.7.7.8.).

Kod karcinogena bez praga izloženosti, uz primjerene podatke o raku u životinja, primjenjuje se pristup izvedene razine izloženosti s minimalnim učinkom (DMEL). To podrazumijeva uporabu visokog faktora prprocjene specifičnog za krajnju točku, tj. 10 000 kako bi se osiguralo da izlaganje izaziva minimalan rizik. (Specifičan opisnik doze BMDL10 dijeli se s tim faktorom procjene (AF). Taj i drugi „linearizirani“ pristupi opisani su u odjeljku R.8.5.2. Kada nije moguće postaviti DMEL, treba pri procjenjivanju primijeniti kvalitativan pristup; najstroža razina mjera upravljanja rizikom potrebna je za rizike izazvane karcinogenima (vidjeti dio E).

B.6.3 Krajnje točke u okolišu

B.6.3.1 Toksičnost za organizme koji žive u vodi

Toksičnost za organizme koji žive u vodi je svojstvena sposobnost tvari da izazove štetne učinke na organizme koji žive u vodi tijekom kratkotrajnog i/ili dugotrajnog izlaganja toj tvari.

Izlaganje tvarima u vodi općenito se smatra glavnim putem, ali vodeni organizmi mogu biti izloženi i putem hrane (npr. lipofilnim tvarima). Učinci mogu biti kratkotrajni (tzv. akutni) i dugotrajni (kronični).

Akutna toksičnost: Toksičnost za organizme koji žive u vodi i izloženi su tvarima u trajanju od nekoliko sati do nekoliko dana (razmjerno kratko u usporedbi s trajanjem životnog ciklusa organizama). Učinci se obično izražavaju kao medijan koncentracije koja je letalna ili ima učinak (L/EC_{50}), a predstavlja koncentraciju pri kojoj je u pokusu izazvan utjecaj na 50% organizama ili pri kojoj je 50% učinka izmjereno za određenu krajnju točku (npr. učinak na brzinu rasta algi).

Kronična toksičnost: Toksičnost za organizme koji žive u vodi i izloženi su tvarima kroz dulje razdoblje. Trajanje izlaganja (ispitivanja) može biti vrlo promjenjivo, ovisno o vrsti na kojoj se ispitivanje provodi, ali je općenito razmjerno dugačko s obzirom na duljinu životnog ciklusa organizma. Ti kronični učinci obično uključuju različite krajnje točke, kao što su preživljenje, rast i reprodukcija. Najviša ispitana koncentracija pri kojoj nije zabilježen učinak (No Observed Effect Concentration – NOEC³) najčešće je korišten parametar. Njega često zamjenjuje EC_{10} koji se može procijeniti na temelju odnosa između koncentracije i učinka.

Dodatne informacije o detaljima i izvođenju tih vrijednosti nalaze se u odjeljku R.7.8.4.1.

Najmanja razina informacija koje trebaju biti dostupne uključuje podatke o kratkotrajnoj toksičnosti za beskralješnjake i podatke o inhibiciji rasta kod vodenih biljaka pri najnižem količinskom rasponu (1 - 10 tona godišnje) te podatke o kratkotrajnoj toksičnosti za ribe pri narednom količinskom rasponu (10 - 100 tona godišnje). Pri višim količinskim rasponima, treba razmotriti podatke o dugotrajnim učincima na beskralješnjake i ribe, ovisno o rezultatu procjene kemijske sigurnosti.

³ Formalna znanstvena definicija NOEC-a je „koncentracija neposredno ispod LOEC koja pri usporedbi s kontrolnom nema statistički značajan učinak“ (OECD 211, 1998b).

Dio B: Procjena opasnosti

Iako se razvrstavanje temelji na dostupnim informacijama, potpuna usporedba s kriterijima zahtijevala bi informacije o akutnoj toksičnosti za ribe, *Daphnia* i alge. Nepostojanje dugotrajnih učinaka pri 1 mg/l može biti osnova za prestanak obveze razvrstavanja tvari. Više informacija bit će dostupno u Smjernicama o razvrstavanju i označavanju.

Više uputa o provođenju PBT procjenjivanja nalazi se u dijelu C.

Sve dostupne podatke o toksičnosti za organizme koji žive u vodi treba ocijeniti u procjeni opasnosti i, ako je prikladno, koristiti za izračunavanje ukupne predviđene koncentracije bez učinka (Predicted No-Effect-Concentration – PNEC) za vodeni segment. Najmanji propisani skup podataka su kratkotrajni i dugotrajni podaci za sve tri trofične razine. Ovisno o rezultatu konačne karakterizacije rizika, daljnje informacije mogu biti korisne.

Odjeljak R.7.8.4.1. pruža detaljne informacije o tumačenju postojećih podataka uključujući smjernice o uporabi podataka dobivenih bez testiranja i ispitnih podataka, preporučenim vrstama, relevantnim krajnjim točkama i pouzdanosti podataka. Informacije o postupanju s teškim tvarima također se nalaze u odjeljku R.7.8.4. Dodatak R.7.8-1. pruža dodatne informacije o svojstvima tvari, ispitnim sustavima i drugim čimbenicima koji utječu na ocjenu testova toksičnosti za organizme koji žive u vodi.

Odjeljak R.7.8.5. daje smjernice o procjeni toksičnosti tvari u slučajevima kada je ukupna količina dostupnih informacija prikladna za donošenje regulatornih odluka i u slučajevima kada treba popuniti praznine u podacima.

U odjeljku R.7.8.5.4. nalaze se specifična razmatranja o donošenju općih zaključaka za različite regulatorne krajnje točke s obzirom na toksičnost za organizme koji žive u vodi, tj. razvrstavanje i označavanje, PBT procjenu i procjenu kemijske sigurnosti. U odjeljku R.7.8.5.3. nalazi se ITS za toksičnost za organizme koji žive u vodi.

B.6.3.2 Toksičnost sedimenta

Sedimenti se mogu ponašati kao odljev za kemikalije kroz sorpciju (vezanje) zagađivala na lebdeće čestice, i kao izvor kemikalija za životinje koje se hrane česticama kroz resuspenziju ili povratak u vodenu fazu desorpcijom. Zahvaljujući tom procesu sedimenti ublažavaju učinke zagađenja površinskih voda ali mogu produžiti izlaganje tijekom vremena i time predstavljati opasnost za vodene zajednice (pelagičke i bentičke) koja nije izravno predvidljiva iz koncentracija u stupcu vode. Stoga se mora ocijeniti toksičnost za organizme koji žive u sedimentu (bentičke) tvari koje potencijalno imaju sposobnost taloženja ili znatne sorpcije na sedimente.

Zbog obično dugotrajnih izlaganja bentičkih organizama tvarima koje se vežu na sediment, najrelevantnija su dugotrajna ispitivanja sa subletalnim krajnjim točkama kao što su reprodukcija, rast ili izrasline.

Kod toksičnosti krajnje točke za organizme u sedimentu ne postoje standardni zahtjevi za podacima u količinskim rasponima proizvodnje ili uvoza do 1000 tona godišnje (Prilozi VII., VIII. i IX.). Međutim, potreba za (ispitnim) podacima može biti potaknuta pri količinama ispod 1000 tona godišnje za tvari kod kojih je $\log K_{ow} > 3$ a ostala svojstva ukazuju da je vjerojatna adsorpcija na sediment.

Kod količina jednakih ili većih od 1000 tona godišnje, podnositelj registracije predložit će dugotrajno ispitivanje toksičnosti ako rezultati procjene kemijske sigurnosti ukažu na potrebu daljnjeg istraživanja učinaka tvari i/ili relevantnih proizvoda razgradnje na organizme u sedimentu. Izbor prikladnih testova ovisi o rezultatima procjene kemijske sigurnosti.

Odjeljak R.7.8.10.1. pruža detaljne informacije o tumačenju postojećih podataka uključujući smjernice o uporabi podataka dobivenih bez testiranja i ispitnih podataka. Dostupne su i informacije o preferiranim organizmima, relevantnim krajnjim točkama, putovima izlaganja, sastavu sedimenta, metodama obogaćivanja (tzv. *spikinga*), hranjenju, trajanju izlaganja, kakvoći vode, sustavu i planu ispitivanja.

B.6.3.3 Toksičnost za mikrobnne organizme u postrojenjima za pročišćavanje otpadnih voda

Toksičnost za mikrobnne organizme u postrojenjima za pročišćavanje otpadnih voda (*sewage treatment plant* – STP) treba ocijeniti s ciljem zaštite funkcija biološke razgradnje i uklanjanja hranjivih tvari, te provedbe procesa općenito, u komunalnim i industrijskim STP-ima.

Informacije o respiratornoj inhibiciji aktivnog mulja obvezne su za količine od 10 tona godišnje i više. Respiratorna inhibicija jedan je od mnogih mogućih učinaka na mikrobe, ali je najšire prihvaćen pokazatelj kombiniranog djelovanja mikrobnih organizama u mulju. Informacije o inhibiciji nitrifikacije treba prikupiti ako postoje naznake da bi tvar mogla biti toksična za nitrificirajuće bakterije.

Toksičnost za mikrobnne organizme u postrojenjima za pročišćavanje otpadnih voda ne koristi se za razvrstavanje opasnosti za okoliš ni za PBT/vPvB procjenjivanje. Podaci će biti primijenjeni u procjeni kemijske sigurnosti samo kada se PNEC_{mikrobni organizmi} (ovdje: PNEC_{stp}) treba izvesti i koristiti kao mjera toksičnosti za izračunavanje rizika za postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda.

Uglavnom eksperimentalno dobiveni podaci o mikrobnnoj inhibiciji koristit će se za izvođenje PNEC_{stp}, u nedostatku utvrđenih QSAR-ova za toksičnost STP-a. Sve dostupne podatke o toksičnosti za mikrobe treba ocijeniti i, ako su prikladni, koristiti za izračunavanje predviđene koncentracije bez učinka (PNEC_{stp}).

Glavni cilj ITS-a za toksičnost STP-a osigurati je da se sve dostupne relevantne informacije o izlaganju i učincima mogu koristiti integrirano prije započinjanja novog ispitivanja. ITS dopušta poboljšanje nepovoljnih podataka dobivenih probirom uz pomoć ispitivanja na višoj razini. Predloženi plan mogu slijediti industrijska i/ili kućna (tj. komunalna) postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda, kako je primjereno prema obrascu otpuštanja kemikalija.

B.6.3.4 Razgradnja/biorazgradnja

Razgradnja je gubitak ili pretvorba kemijske tvari u okolišu, zbog abiotskih ili biotskih procesa. Do abiotske ili nebiološke razgradnje može doći uz pomoć fizikalno-kemijskih procesa kao što su hidroliza, oksidacija i fotoliza. Biorazgradnja može se odvijati uz prisutnost kisika (aerobna biorazgradnja) ili bez njega (anaerobna biorazgradnja). Treba razmotriti može li se tvar koju se procjenjuje razgraditi na stabilne i/ili toksične proizvode razgradnje. Ako je takva razgradnja moguća, tijekom procjenjivanja treba razmotriti svojstva (uključujući toksične učinke i bioakumulacijski potencijal) eventualnih proizvoda.

Minimum informacija koje moraju biti dostupne već kod količinskog raspona od 1 do 10 tona godišnje, su informacije o lakoj biorazgradivosti (organskih tvari). Za naredni količinski raspon (10 – 100 tona godišnje) trebaju biti dostupne i informacije o hidrolizi. Pri višim količinama, treba razmotriti ostale informacije o razgradnji u različitim segmentima okoliša, ovisno o rezultatu procjene kemijske sigurnosti.

Informacije o razgradivosti kemikalija mogu se koristiti za procjenu opasnosti (npr. za razvrstavanje i označavanje), procjenu rizika (za procjenu kemijske sigurnosti) i za procjene postojanosti (za PBT/vPvB procjenjivanje).

Procjena razgradnje i postojanosti obično se temelji na podacima dobivenim standardiziranim testovima za laku biorazgradivost i hidrolizu. Mogu se razmotriti i predviđanja iz QSAR modela biorazgradnje. Rezultati testova koji simuliraju biorazgradnju u vodi, vodenom sedimentu i tlu smatraju se podacima više razine koje se također može koristiti za ove svrhe. Ostale vrste ispitnih podataka koje se može uzeti u obzir pri procjenjivanju moguće opasnosti ili rizika za okoliš uključuju simulacijske podatke za postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda (STP), svojstvenu biorazgradivost, anaerobnu biorazgradivost, razgradivost u otpadnim vodama i abiotsku pretvorbu. Prilikom određivanja koji su podaci više razine odnosno oni dobiveni simuliranjem razgradnje

Dio B: Procjena opasnosti

potrebni, treba razmotriti raspodjelu kemikalije i obrazac njezinog oslobađanja odnosno emisije (vidi odjeljak R.7.9.).

B.6.3.5 Biokoncentracija i bioakumulacija u vodenim vrstama

Biokoncentracija je akumulacija tvari otopljene u vodi uz pomoć vodenog organizma. *Faktor biokoncentracije* (*bioconcentration factor* – BCF [L/kg]) je omjer koncentracije tvari u organizmu i koncentracije u vodi nakon što se postigne ustaljeno stanje. Može se izvesti na dva načina: statički ili dinamički (odjeljak R.7.10.1.1.). Za regulatorne potrebe, statički i dinamički (kinetički) BCF-i iste valjanosti međusobno su zamjenjivi.

Akumulacija je opći izraz za neto rezultat apsorpcije (unosa), distribucije, metabolizma i eliminacije (ADME) tvari u organizmu. Detaljna rasprava o tim procesima nalazi se u smjernicama za toksikokinetiku sisavaca (odjeljak R.7.12.). *Bioakumulacija* se odnosi na unos iz svih izvora u okolišu, uključujući vodu, hranu i sediment. *Faktor bioakumulacije* (*bioaccumulation factor* – BAF) može se izraziti kao omjer koncentracije tvari u organizmu i koncentracije u vodi ili sedimentu u ustaljenom stanju. Ti se faktori mogu koristiti za procjenu koncentracije kemikalije u organizmu koji živi u zagađenoj vodi ili sedimentu.

Biomagnifikacija se odnosi na akumulaciju putem hranidbenog lanca. Može se definirati kao povećanje (normalizirano prema masti) u vanjskoj koncentraciji tvari u organizmima na uzastopnim trofičnim razinama u hranidbenom lancu. Potencijal biomagnifikacije može se izraziti kao faktor biomagnifikacije (*biomagnification factor* – BMF) ili kao faktor trofične magnifikacije (*trophic magnification factor* – TMF).

Kod količina jednakih ili većih od 100 tona godišnje, treba razmotriti provođenje ispitivanja bioakumulacije u vodenom organizmu (po mogućnosti u ribama).

Bioakumulacijski potencijal treba razmotriti s obzirom na dugotrajne učinke i razvrstavanje opasnosti za okoliš. Kod većine neioniziranih organskih tvari, razvrstavanje se može početno temeljiti na log K_{ow} ako nisu dostupni pouzdani izmjereni BCF-i u ribama.

Bioakumulacijski potencijal ('B') dio je PBT/vPvB procjene. Pouzdani podaci o izmjerenom BCF-u za ribe ili beskralješnjake obično su potrebni za konačne zaključke o B u PBT ili vPvB. Može se provesti probir sukladno kriterijima probira utemeljenim na log K_{ow} za organske tvari kod kojih se očekuje akumulacija putem pasivne difuzije.

U procjeni kemijske sigurnosti, BCF i BMF vrijednosti u riba koriste se za procjenu sekundarnog trovanja za biljni i životinjski svijet, kao i za izlaganje ljudi putem hrane. BMF u ptica i sisavaca može također biti relevantan za morsko okruženje. BCF beskralješnjaka može se koristiti kao model hranidbenog lanca koji se temelji na konzumaciji crva ili školjaka iz sedimenta.

Ako log K_{ow} (relevantan samo za neionizirane organske tvari) nije dobar pokazatelj akumulacijskog potencijala (vidjeti odjeljak R.7.10.6.), treba primijeniti ITS, a možda će biti potrebno provesti i *in vivo* test. Ako nije dostupan BCF za ribe, mogu se koristiti pouzdani BCF-i određeni za druge vrste.

Predviđeni BCF može se koristiti za prvu razinu procjene rizika. Ako PEC/PNEC omjer utemeljen na najmanje povoljnom BCF-u ili vrijednostima BMF-a koje se podrazumijevaju ukazuje na moguće rizike na bilo kojoj trofičnoj razini, BCF odnosno BMF mogu se po potrebi poboljšati. *Dokazna snaga* može se koristiti za stručnu prosudbu dostupnih podataka i za odlučivanje o potrebi dodatnog ispitivanja (odjeljak R.7.10.5.).

B.6.3.6 Bioakumulacija u kopnenim organizmima

Bioakumulacija iz tla u kopnene vrste izražava se kao faktor akumulacije biote u tlu (*biota-to-soil accumulation factor* – BSAF), slično faktoru akumulacije biote u sedimentu kod bentičkih organizama. Alternativno, koncentracija u organizmu može se povezati s koncentracijom u tlu ili

vodi računanjem BCF-a [L/kg]. Ti se faktori mogu koristiti za procjenu koncentracije kemikalije u organizmu koji živi u zagađenom tlu.

Uredbom REACH nije propisano obavješćivanje o bioakumulaciji u kopnenim organizmima, ali ovisno o rezultatima procjene kemijske sigurnosti, provođenje takvog istraživanja može biti korisno.

Ako je tvar neionizirajući organski spoj, metode procjene utemeljene na K_{ow} mogu se koristiti za dobivanje potrebnih informacija o BCF-u kopnenih organizama. Ako predviđena vrijednost BCF ukazuje na rizik, informacije o bioakumulaciji treba poboljšati. Općenito, ispitni podaci bit će potrebni samo za količine od 1000 tona godišnje, ako se procjenom kemijske sigurnosti identificira potreba za dodatnim informacijama o bioakumulaciji u kopnenim organizmima. Praćenje na terenu može pružiti dodatne podatke o riziku bioakumulacije (vidjeti odjeljak R.7.10.12.).

B.6.3.7 Dugotrajna toksičnost za ptice

Studije toksičnosti za ptice mogu mjeriti subletalne i letalne učinke kratkotrajnog oralnog izlaganja, subletalne i letalne učinke srednjoročnog (do nekoliko dana) ili letalne i reproduktivne učinke dugotrajnog (do 20 tjedana) izlaganja putem hrane. Međutim, zbog niske povezanosti kratkotrajnih i dugotrajnih učinaka, samo se dugotrajne studije smatraju prikladnima za potrebe procjenjivanja kemijske sigurnosti.

Cilj je testa toksičnosti za ptice pružiti podatke koji se mogu iskoristiti za procjenu sekundarnog trovanja, ako procjena kemijske sigurnosti pokaže potrebu za takvom studijom (naročito relevantno za tvari s bioakumulacijskim potencijalom i visokom toksičnošću za sisavce).

Pretpostavlja se da su podaci dobiveni od vrsta korištenih u standardnim ispitnim metodama reprezentativni za sve vrste. Prednost imaju studije prehrane, budući da su one najrelevantnije za put izlaganja koji se ispituje (vidjeti odjeljak R.7.10.18.).

B.6.3.8 Toksičnost za kopnene organizme

Zbog složenosti i raznolikosti kopnenog okoliša, sveobuhvatna procjena učinka za cijeli segment može se dobiti samo uz pomoć skupa krajnjih točaka procjene koje obuhvaćaju (i) različite putove kojima kopneni organizmi mogu biti izloženi tvarima (tj. zrak, hrana, voda u porama tla, rasuta zemlja) i (ii) najrelevantnije taksonomske i funkcionalne skupine kopnenih organizama (mikrobni organizmi, biljke, beskralješnjaci, kralješnjaci) koje mogu biti podložne toksičnim učincima.

Područje primjene procjene učinka na kopnene organizme sukladno Uredbi REACH ograničeno je na organizme u tlu u užem smislu, tj. na beskralješnjake koji većinu svog života provedu u tlu izloženi tvarima putem tla, i sukladno ranijoj praksi u procjenjivanju rizika za okoliš za nove i postojeće tvari u EU.

Informacije o kratkotrajnoj toksičnosti za organizme u tlu treba razmotriti za tvari u količinama od 100 tona godišnje i višim, osim ako je izravno ili neizravno izlaganje malo vjerojatno. Za tvari u količinama od 1000 tona godišnje i više, informacije o dugotrajnoj toksičnosti treba razmotriti ovisno o rezultatu procjenjivanja kemijske sigurnosti.

Informacije o toksičnosti za kopnene organizme ne koriste se za razvrstavanje i označavanje kao ni za PBT procjenu. Kada je vjerojatno relevantno izlaganje kopnenog okoliša, taj će se segment razmotriti pri procjenjivanju kemijske sigurnosti.

Različite vrste informacija relevantne su pri procjenjivanju izlaganja kopnenih organizama i toksičnosti koja iz njega proizlazi. Korisne informacije uključuju kemijska i fizikalna svojstva tvari i ispitnih sustava kao i dostupne rezultate ispitivanja (*in vitro* i *in vivo*) te rezultate dobivene alternativnim metodama (bez ispitivanja), kao što je metoda ravnoteže razdjeljenja (vidjeti odjeljak R.7.11.).

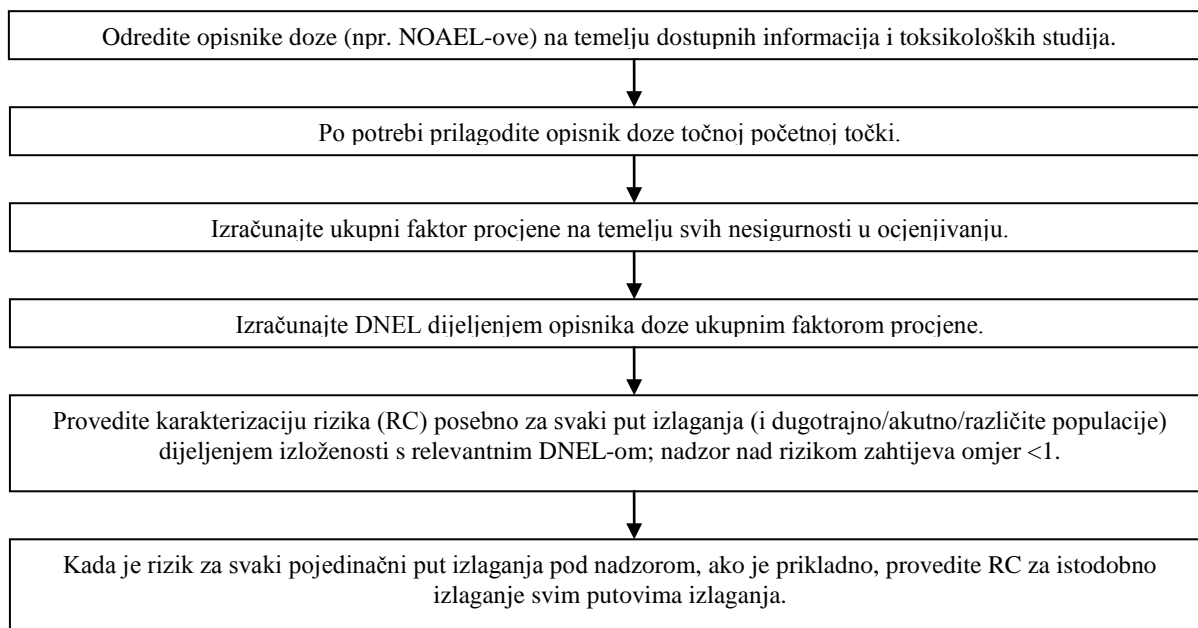
B.7 IZVOĐENJE UČINAKA S PRAGOM IZLOŽENOSTI I BEZ NJEGA

B.7.1 Karakterizacija odnosa doze/koncentracije i odgovora/učinka na zdravlje ljudi

B.7.1.1 Cilj i ključna pitanja

Prema Uredbi REACH proizvođači, uvoznici i daljnji korisnici moraju osigurati proizvodnju, stavljanje na tržište i uporabu tvari bez štetnog utjecaja na zdravlje ljudi. Da bi se ocijenilo jesu li ti uvjeti ispunjeni, valja usporediti očekivanu izloženost i moguće štetne učinke. U ovom je poglavlju ukratko prikazano kako karakterizirati moguće štetne učinke, tj. 'jakost' tvari kao polaznu osnovu karakterizacije rizika (dio E). Cilj je ovoga odjeljka razjasniti taj postupak i pojmove. Detaljniji se opis nalazi u poglavlju R.8. Jasno je da je za razumijevanje detaljnih smjernica i procjenjivanje sigurnosti potrebno puno toksikološkog iskustva i stručnosti.

Za sveobuhvatnu procjenu opasnosti i sigurnosti potrebne su informacije o sudbini tvari u tijelu (toksikokinetika, tj. apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija) i o sljedećim krajnjim točkama zdravlja ljudi: akutnoj toksičnosti, nadražujućim i nagrizajućim učincima, izazivanju preosjetljivosti, toksičnosti kod ponovljene primjene, mutagenosti, karcinogenosti i reproduktivnoj toksičnosti, a također i sve ostale dostupne informacije o toksičnosti tvari. Valja naglasiti da prema Uredbi REACH standardni zahtjevi koji se odnose na te krajnje točke ovise o količini. Međutim, prije provođenja ispitivanja, da bi se dobili potrebni podaci, treba najprije prikupiti i ocijeniti sve dostupne informacije, uključujući ispravno prikupljene i objavljene podatke dobivene na ljudima (vidjeti poglavlja R.3. i R.4.). Cilj ocjene tih informacija o opasnosti trebao bi biti identificiranje NOAEL-a (ili nekog drugog opisnika doze) za glavne učinke na zdravlje i nesigurnosti povezanih s NOAEL-om. Nakon toga, izračunava se izvedena razina izloženosti bez učinka (*Derived No-Effect Level* – DNEL) dijeljenjem NOAEL-a s faktorima procjene koji predstavljaju nesigurnosti (npr. s obzirom na ekstrapolaciju između vrsta i među ljudima). DNEL predstavlja razinu izloženosti iznad koje se ljudi ne bi smjeli izlagati. U slučajevima kada se DNEL(ovi) ne može/ne mogu izračunati, Uredbom REACH propisano je kvalitativno procjenjivanje. Međutim, kod krajnjih točaka bez praga izloženosti (npr. karcinogenost bez praga izloženosti) može biti korisno razviti (polu)kvantitativnu referentnu vrijednost (DMEL – izvedena razina izloženosti s minimalnim učinkom) ako to dopuštaju podaci (vidjeti u nastavku). [Slika B-7-1](#) Slika B-7-1. prikazuje različite korake kvantitativnog DNEL postupka.



Slika B-7-1: Prikaz različitih koraka kvantitativnog procjenjivanja rizika za zdravlje ljudi za krajnje točke praga

NB: Ova se slika odnosi samo na kvantitativnu karakterizaciju rizika. U nastavku i u dijelu E opisano je kada se i kako ti postupci nadopunjuju kvalitativnom karakterizacijom rizika.

Zaključci o razvrstavanju i označavanju tvari s obzirom na potrebu procjene izlaganja i karakterizacije rizika (*risk characterisation* – RC)

Jedan od ciljeva procjenjivanja opasnosti za zdravlje ljudi je razvrstavanje i označavanje tvari sukladno Uredbi CLP. Iz prethodno opisanih procjena opasnosti za zdravlje ljudi može se zaključiti ispunjava li tvar kriterije za bilo koji razred ili kategoriju opasnosti navedene u članku 14. stavku 4. Uredbe REACH kako je dopunjena 1. prosinca 2010. godine člankom 58. stavkom 1. Uredbe CLP:

- razredi opasnosti 2.1. do 2.4., 2.6. i 2.7., 2.8. tipovi A i B, 2.9., 2.10., 2.12., 2.13., kategorije 1. i 2., 2.14. kategorije 1. i 2., 2.15. tipovi A do F;
- razredi opasnosti 3.1. to 3.6., 3.7. štetni učinci na spolnu funkciju i plodnost ili na razvoj, 3.8. svi učinci osim narkotičkih učinaka, 3.9. i 3.10.;
- razred opasnosti 4.1.;
- razred opasnosti 5.1.

Ovi će razredi i kategorije (samo oni) nadalje biti opisani kao „razredi i kategorije opasnosti prema članku 14. stavku 4.“ (tj. izričito isključujući svojstva PBT ili vPvB).

Ako je tvar razvrstana, obvezne su procjena izlaganja i karakterizacija rizika kako bi se osiguralo da su pod nadzorom rizici povezani s procijenjenim vrijednostima izlaganja (za sve stvarne scenarije izloženosti tvari za proizvodnju, identificirane uporabe i faze životnog ciklusa koji iz njih proizlaze). Kada je moguće, DNEL-ove treba izračunati i za nerazvrstane tvari.

Dio B: Procjena opasnosti

B.7.1.2 Pravni propisi koji se odnose na određivanje DNEL-ova

B.7.1.2.1 Računanje DNEL-a

Ako je moguće, DNEL(ove) treba izračunati za sve tvari koje podliježu registraciji, a koje se proizvode, uvoze i koriste u godišnjoj količini od deset ili više tona, kao dio procjenjivanja kemijske sigurnosti. DNEL(ove) treba dokumentirati u izvješću o kemijskoj sigurnosti (chemical safety report – CSR). Ako su procjena izlaganja i karakterizacija rizika obvezne, DNEL se mora:

- koristiti u dijelu procjene kemijske sigurnosti koji se odnosi na karakterizaciju rizika, i
- navesti kao dio sigurnosno-tehničkog lista (STL) (safety data sheet – SDS).

S obzirom na računanje DNEL(ov)a, u Uredbi REACH navedeno je, među ostalim, da će možda trebati identificirati različite DNEL-ove za svaku relevantnu populaciju (npr. radnike, potrošače i ljude izložene izravno u okolišu), a možda i za neke osjetljive skupine (npr. djecu, trudnice) kao i za različite putove izlaganja (oralno, dermalno, udisanjem) i trajanja izlaganja. Pri utvrđivanju DNEL-a treba uzeti u obzir nesigurnosti procjenjivanja (npr. one koje se tiču razlika među vrstama, razlika u osjetljivosti ljudi i kvaliteti baze podataka). DNEL se može smatrati 'ukupnom' razinom bez učinka za dano izlaganje (put, trajanje, učestalost), uzimajući u obzir nesigurnosti odnosno promjenljivost u tim podacima i izloženu populaciju.

Kod izlaganja na radnome mjestu moguće je da već postoje granične vrijednosti izlaganja. U nekim uvjetima te vrijednosti i/ili informacije korištene da bi se do njih došlo mogu se koristiti za izračunavanje DNEL-ova. Daljnje informacije nalaze se u Dodatku R.8-13.

Usporedba izlaganja odnosno DNEL-a za svaki scenarij izloženosti u načelu je jednostavan alat karakterizacije rizika, posebice za daljnje korisnike koji ne raspolažu podacima o opasnosti. Za svaki scenarij izloženosti rizik za ljude može se smatrati dostatno pod nadzorom ako razine izloženosti ne premašuju odgovarajući DNEL.

B.7.1.2.2 Ako se DNEL ne može odrediti

Ponekad je nemoguće odrediti DNEL(ove) za određenu krajnju točku. Najočitiiji su slučajevi kada nema rezultata ispitivanja, bilo zato što je izlaganje takvo da ne zahtijeva ispitivanje (vidi poglavlje R.5. za više detalja), ili zato što je ispitivanje bilo tehnički neizvedivo zbog svojstava tvari.

Što je još važnije, podaci mogu nedostajati i iz sljedećih razloga:

- tvar ima učinke bez praga izloženosti (npr. mutageni, genotoksični karcinogeni). U tom slučaju polazi se od pretpostavke da se čak i pri vrlo niskim razinama izlaganja ne mogu isključiti rezidualni rizici. Prema tome, ne može se utvrditi doza bez potencijalnih učinaka.
- tvar ima učinak s pragom izloženosti, ali dostupni podaci ne dopuštaju pouzdano identificiranje praga (npr. izazivanje preosjetljivosti i nadraživanje).

Ako nije moguće odrediti DNEL, Uredbom REACH propisano je „provođenje kvalitativne procjene vjerojatnosti da će se učinci izbjeći provedbom scenarija izloženosti“ u dijelu procjene kemijske sigurnosti koji se odnosi na karakterizaciju rizika.

U **kvalitativnom pristupu** naglasak je na procjeni primjerenosti nadzora nad izlaganjem u ljudskoj populaciji na koju se odnosi, uporabom ostalih informacija (osim DNEL-a) za kvalitativan opis jakosti učinka na zdravlje, što se potom koristi za izradu scenarija izloženosti s mjerama upravljanja rizikom i radnih uvjeta za nadzor nad izlaganjem pa time i rizicima.

Za učinke bez praga izloženosti (npr. karcinogene bez praga izloženosti) može biti korisno uključiti tu kvalitativnu procjenu kao **polukvantitativan** element kako bi se procijenila vjerojatnost izbjegavanja učinaka. U takvim slučajevima, i uz pretpostavku da su dostupni potrebni podaci, podnositelj registracije treba odrediti **DMEL** (izvedenu razinu izloženosti s minimalnim učinkom), tj. referentnu razinu rizika za koju se smatra da je slabo zabrinjavajuća za određeni scenarij

izloženosti. DMEL-ove dobivene sukladno smjernicama treba smatrati prihvatljivom razinom učinaka i valja naglasiti da to nije razina na kojoj se ne mogu predvidjeti potencijalni učinci, nego oni odražavaju razinu izlaganja koja odgovara niskom, moguće teorijskom, riziku. DMEL je referentna vrijednost povezana s rizikom koju treba koristiti radi boljeg izbora mjera za upravljanje rizikom.

Treba naglasiti da za karcinogene i mutagene Direktiva o karcinogenima (2004/37/EZ) propisuje da se izlaganja na radnom mjestu izbjegavaju odnosno svedu na najmanju moguću mjeru koliko god je to tehnički izvedivo. Budući da Uredba REACH nema veću snagu od Direktive o karcinogenima, pristup nadzoru nad izlaganjem na radnom mjestu treba biti usuglašen s tim zahtjevom svođenja na najmanju moguću mjeru. Uporaba DMEL-a korisna je kada se procjena kemijske sigurnosti priprema radi procjene preostale vjerojatnosti rizika. Na temelju takve procjene podnositelj zahtjeva možda će morati poboljšati način kako koristi tvar ili kako preporučuje njezinu uporabu, revidiranjem relevantnih budućih scenarija izloženosti za tu tvar.

B.7.1.3 Što treba razmotriti prilikom određivanja DNEL-ova odnosno DMEL-ova

Na temelju specifikacija koje se nalaze u Uredbi REACH, prilikom određivanja DNEL-(ov)a treba uzeti u obzir nekoliko aspekata. Napominjemo da je za to potrebna stručnost.

Podaci. Izvođenje DNEL-ova obvezno je za procjenjivanje kemijske sigurnosti (CSA) tvari koje se proizvode/uvoze/koriste u količinama većim od 10 tona godišnje. Pri tome treba ocijeniti sve dostupne informacije o opasnosti i, kad je to moguće, utvrditi opisnike doze (N(L)OAEL, referentnu dozu, itd.). Podaci se mogu dobiti iz istraživanja na ljudima, pokusnim životinjama (npr. proučavanje toksičnosti pri ponavljanoj dozi tijekom 28 odnosno 90 dana), iz *in vitro* studija, kao i iz alternativnih izvora bez testiranja ((Q)SAR, analogijski pristup i grupiranje podataka). Budući da su dodatne toksikološke informacije potrebne za svaki viši količinski raspon, čime se omogućavaju pouzdanije procjene, DNEL-(ov)e treba ponovno izračunati za svaku veću količinu. Isto vrijedi i ako se pojave nove značajne toksikološke informacije.

Nesigurnost/varijabilnost. Prema Uredbi REACH treba razmotriti razlike između podataka o toksičnosti (često dobivenih istraživanjima na životinjama) i stvarne situacije izloženosti ljudi, uzimajući u obzir varijabilnost i nesigurnost unutar i između vrsta. Pri tome treba primijeniti faktore procjene (*assessment factors* – AF). Primijenjeni AF-ovi rješavaju samo nesigurnosti odnosno varijabilnost u podacima o učincima, ne i nesigurnosti o izlaganju.

Populacije i putovi. DNEL-ove će možda trebati odrediti za radnike (izlaganje putem kože i udisanjem) i opću populaciju (potrošači i ostali putem okoliša; izlaganje putem kože, udisanjem i/ili oralno). Ako je relevantno, možda će trebati ocijeniti i kombinirana izlaganja različitim putovima. U nekim uvjetima možda će biti potrebno odrediti DNEL-ove za neke subpopulacije, npr. obuhvatiti naročito veću osjetljivost djece.

Trajanje izlaganja. Ovisno o scenariju izloženosti, trajanje izlaganja može se kretati od pojedinačnog događaja do izlaganja koje traje nekoliko dana/tjedana/mjeseci godišnje, ili može čak biti neprekidno (kao, npr. u slučaju ljudi izloženih kroz okoliš). Budući da će trajanje izlaganja često utjecati na mogući učinak odnosno učinke, DNEL-ove će možda trebati odrediti za različita trajanja izlaganja (DNEL_{dugotrajno} i DNEL_{akutno}), i time što je moguće više približiti trajanje izlaganja u studiji toksičnosti trajanju izlaganja predviđenom scenarijem izloženosti.

Sustavni i lokalni učinci. Ovisno o tvari, DNEL-ove će možda trebati utvrditi za sustavne učinke, lokalne učinke (putem kože, udisanje) ili oboje.

Jedinice. Procjene izloženosti obično se izražavaju kao vanjske vrijednosti (tj. količina tvari na koži ili koncentracija u zraku pri udisanju). DNEL stoga treba u pravilu biti izražen kao odgovarajuće vrijednosti vanjskog izlaganja. Relevantne jedinice doza za DNEL su mg/osoba/dan (ili mg/cm² površine tijela/dan) za dermalni put izlaganja, mg/kg tjelesne mase/dan za oralni put izlaganja, i mg/m³ za izlaganje udisanjem.

Dio B: Procjena opasnosti

B.7.1.4 Utvrđivanje DNEL-(ov)a

B.7.1.4.1 Identificiranje opisnika doze i odlučivanje o načinu djelovanja

Kao dio procjenjivanja studija toksičnosti, za dotičnu krajnju točku treba identificirati opisnike doze (npr. NOAEL, NOAEC, BMD, LD50, LC50, T25). Moguće je da su za neku krajnju točku dostupni podaci iz više relevantnih i valjanih studija (npr. istraživanja na različitim vrstama, različitih trajanja) i da je identificirano više opisnika doze. Budući da je nemoguće unaprijed znati koji će od tih opisnika u konačnici biti najrelevantniji za DNEL specifičan za krajnju točku, moglo bi ponekad biti relevantno odrediti DNEL-ove za više opisnika doze za svaku krajnju točku, prije izbora najnižeg DNEL-a za tu krajnju točku. To će ovisiti o stručnoj procjeni, uključujući metodu dokazne snage. Odluka o načinu djelovanja sastavni je dio ovoga koraka.

- Ako tvar ima učinak s pragom izloženosti, za tu će krajnju točku trebati odrediti DNEL na temelju najrelevantnijeg opisnika doze. Ako raspoloživi podaci ne dopuštaju pouzdano identificiranje praga, pa se stoga ne može odrediti kvantitativan opisnik doze i DNEL, mora se primijeniti kvalitativan odnosno polukvantitativan pristup (vidi [odjeljak B.7.1.6.](#)).
- Ako tvar ima učinak bez praga izloženosti (npr. genotoksični karcinogeni), u načelu je svaka razina izlaganja rizična, pa se zato ne može odrediti doza bez učinka. Za te učinke, kao što je već spomenuto u [odjeljku B.7.1.2.2.](#), treba odrediti DMEL(ove) kao dio kvalitativnog pristupa, ako to dopuštaju dostupni podaci.
- Ako podaci ne omogućavaju određivanje DNEL-a ili DMEL-a, treba primijeniti čistu kvalitativnu procjenu, kao što je opisano u [odjeljku B.7.1.6.](#)

Ako tvar ima učinke s pragom i učinke bez praga, uz kvalitativni pristup treba odrediti i DNEL-ove.

B.7.1.4.2 Prilagođavanje relevantnih opisnika doze za svaku krajnju točku ispravnoj početnoj točki

U nekim situacijama opisnik doze neće biti izravno usporediv s procjenom izlaganja s obzirom na put izlaganja, jedinice i/ili dimenzije. Tada opisnik doze za učinak s pragom (npr. NOAEL) treba pretvoriti u ispravnu početnu točku (npr. ispravljeni NOAEL) (odjeljak R.8.4.2.).

To vrijedi u sljedećim slučajevima:

- 1) kada postoji razlika u bioraspoloživosti između eksperimentalnih životinja i ljudi;
- 2) kada se opisnik doze za životinje odnosi na drugačiji put izlaganja nego kod izlaganja ljudi (što zahtijeva ekstrapolaciju između putova izlaganja);
- 3) kada se uvjeti izlaganja ljudi razlikuju od eksperimentalnih uvjeta;
- 4) kada postoji razlika u respiracijskom volumenu između pokusnih životinja i ljudi.

B.7.1.4.3 Primjena faktora procjene na ispravljenju početnu točku radi dobivanja DNEL-(ov)a specifičnih za krajnju točku kod relevantnih obrazaca izlaganja

Sljedeći je korak u izračunavanju DNEL-a rješavanje nesigurnosti u ekstrapolaciji eksperimentalnih podataka na stvarnu situaciju izlaganja ljudi (odjeljak R.8.4.). Faktori procjene (AF-ovi) koriste se za pojedinačno rješavanje svih tih nesigurnosti odnosno razlika. U idealnoj situaciji vrijednost svakog pojedinačnog faktora procjene treba se temeljiti na informacijama specifičnim za tvar. Međutim, najčešće se moraju koristiti podrazumijevani faktori procjene.

Podrazumijevani AF za **razlike između vrsta** odnosi se na razlike u osjetljivosti između pokusnih životinja i ljudi, polazeći od pretpostavke da su ljudi osjetljiviji od pokusnih životinja. Taj AF nije potreban kada se podaci dobiveni na ljudima koriste kao polazna točka karakterizacije rizika.

Ljudi se međusobno razlikuju u osjetljivosti na toksički inzult zbog mnoštva bioloških čimbenika kao što su genetski polimorfizam, dob, spol, zdravstveno stanje i uhranjenost. Te razlike **unutar vrste** veće su u ljudi nego u pokusnih životinja zbog njihova uzgoja u srodstvu. Stoga se prema potrebi moraju primijeniti AF-ovi da bi se objasnile te razlike u **općoj populaciji i populaciji radnika**.

Treba razmotriti AF koji uzima u obzir razlike u eksperimentalnom **trajanju izlaganja** i trajanju izlaganja za populaciju i scenarij koji se analizira, imajući na umu sljedeće: a) u pravilu, eksperimentalni NOAEL će se smanjiti s porastom vremena izlaganja, i b) drugi i ozbiljniji štetni učinci mogu se pojaviti s produženjem vremena izlaganja. AF koji se koristi za **odnos između doze i odgovora** treba uzeti u obzir razmake između doza u eksperimentu, oblik i nagib krivulje koja pokazuje odnos doze i odgovora (vrlo položene ili vrlo strme krivulje mogu opravdati primjenu AF-a), te stupanj i težinu učinka pri najnižoj razini izloženosti s opaženim štetnim učinkom (LOAEL).

Faktor procjene **kakvoće cijele baze podataka** treba primijeniti, ako je to opravdano, radi rješavanja mogućih preostalih nesigurnosti u dobivenom DNEL-u. Posebno treba obratiti pozornost na NOAEL-ove (ili druge opisnike doza) dobivene iz alternativnih podataka, kao što su npr. *in vitro* podaci, (Q)SAR-ovi, podaci dobiveni analogijskim pristupom ili grupiranjem u kategorije.

Ukupni faktor procjene dobije se jednostavnim množenjem pojedinačnih AF-ova. Kako bi se dobio/li DNEL(ovi) specifičan/ni za krajnju točku za relevantan obrazac izlaganja (trajanje, učestalost, put i izložena ljudska populacija), ukupni AF treba primijeniti izravno na ispravljeni/e opisnik(e) doze na sljedeći način (kao primjer navodimo NOAEL kao opisnik doze):

$$\text{DNEL specif. za krajnju točku} = \frac{\text{NOAEL}_{\text{ispr.}}}{AF_1 * AF_2 * \dots * AF_n} = \frac{\text{NOAEL}_{\text{ispr.}}}{\text{Ukupni AF}}$$

B.7.1.5 Određivanje DMEL-(ov)a za krajnje točke bez praga

U ovim su smjernicama opisane dvije (uobičajene) metodologije koje se mogu primijeniti za određivanje DMEL-a (odjeljak R.8.5.). „Linearizirani“ pristup u osnovi daje DMEL vrijednosti koje predstavljaju cjeloživotni rizik od raka koji nije jako zabrinjavajući. Pristup „velikog faktora procjene“ na sličan način daje DMEL vrijednosti koje nisu jako zabrinjavajuće s gledišta javnog zdravstva. Uz prikladne podatke mogu se primijeniti sofisticiranije metodologije određivanja DMEL-a. Izbor tih alternativnih metodologija treba obrazložiti.

B.7.1.5.1 „Linearizirani“ pristup

Ovaj pristup određivanja DMEL-a u osnovi se temelji na pretpostavci linearne povezanosti doze i odgovora između nastanka tumora i izlaganja. Taj element lineariziranog pristupa ugrađen je u faktor procjene *ekstrapolacijom visoke na nisku dozu*. T25 (dozu koja uzrokuje 25% tumora u životinja) treba koristiti kao podrazumijevani opisnik doze i kao polaznu točku linearne ekstrapolacije. Po potrebi relevantni opisnik(ci) doze prilagođava(ju) se ispravnoj početnoj točki kao što je prethodno opisano kod određivanja DNEL-a, ali uz dodatno razmatranje razlika između profesionalnih i cjeloživotnih uvjeta izlaganja. U načelu, faktore procjene treba razmatrati kao što je prethodno opisano, iako se u praksi uglavnom primjenjuje samo faktor procjene za razlike u brzini metabolizma (alometrijsko skaliranje). Iznimka su lokalni tumori i slučajevi kada se istraživanje udisanja koristi kao polazna točka za dobivanje udisajnog DMEL-a izražena kao koncentracija u zraku.

Prethodni koraci (ispravak polazne točke i primjena faktora procjene) trebali bi dati relevantnu (s obzirom na put i apsorpciju) ekvivalentnu cjeloživotnu dnevnu dozu za ljude, HT25 ('humani T25'). Ekstrapolacija *visoke na nisku dozu* sljedeći je korak u određivanju DMEL-a, tj. razine izlaganja za koju se smatra da predstavlja razinu rizika koja nije jako zabrinjavajuća (imajući na umu činjenicu da se za karcinogene bez praga izloženosti ne može identificirati doza bez rezidualnog rizika za

Dio B: Procjena opasnosti

dobivanje raka). Ako se referentna doza (BMD10 – izvedena doza za koju se pretpostavlja da izaziva 10% tumora u životinja) koristi kao opisnik doze, treba primijeniti nešto viši faktor ekstrapolacije.

Tablica B-7-1.: Faktori ekstrapolacije visoke na nisku dozu primijenjeni za određivanje DMEL-a

Faktor ekstrapolacije visoke na nisku dozu rizika (HtLF)		Podrazumijevane vrijednosti za sustavne tumore za T25 ; za BMD10
Ekstrapolacija visoke na nisku dozu	u slučaju npr.	
	- 10 ⁻⁵ rizika - 10 ⁻⁶ rizika	25 000 ; 10 000 250 000 ; 100 000

DMEL (na temelju T25 kao početne točke) za npr. rizik dobivanja raka jednak 1 na 100 000 izloženih (10⁻⁵) računa se na sljedeći način:

$$DMEL \text{ za } 10^{-5} \text{ rizika} = \frac{T25_{ispr.}}{AF_1 * _ * HtLF} = \frac{T25_{ispr.}}{AS * 25000}$$

'AF' je kratica za faktor procjene, a 'AS' za alometrijsko skaliranje. Pojediniosti su objašnjene u poglavlju R.8. Rizici od dobivanja raka razina 10⁻⁵ i 10⁻⁶ mogu se uzeti kao indikativne prihvatljive razine rizika kada se određuju DMEL-ovi za radnike (10⁻⁵), odnosno za opću populaciju (10⁻⁶).

B.7.1.5.2 Pristup 'velikog faktora procjene' („EFSA“)

Ovaj pristup karakterizaciji i procjeni karcinogenih rizika uključuje primjenu nekoliko faktora procjene na početnu točku umjesto linearne ekstrapolacije opisnika doze, a koristi BMDL10 (donju graničnu vrijednost BMD-a 10) kao preferirani opisnik doze. Opisnik doze po potrebi se prilagođava, a ispravljeni se opisnik doze zatim dijeli s ukupnim faktorom procjene (10 000 za opću populaciju ili 5 000 za radnike).

U poglavlju R.8. detaljnije se opisuje dobivanje tih ukupnih velikih faktora procjene. DMEL za opću populaciju dobiva se ovim postupkom iz BMDL10_{ispr.} na sljedeći način:

$$DMEL = \frac{BMDL10_{ispr.}}{AF_1 * AF_2 * _ * AF_n} = \frac{BMDL10_{ispr.}}{10000}$$

B.7.1.6 Kvalitativni pristup AKO nije dostupan opisnik doze za krajnju točku

Kada se za krajnju točku ne može odrediti pouzdan opisnik doze, mora se primijeniti kvalitativni pristup. To može vrijediti za akutnu toksičnost, nadraživanje/nagrivanje, izazivanje preosjetljivosti i mutagenost odnosno karcinogenost. U tom slučaju kvalitativni pokazatelji jakosti tvari koriste se za izradu scenarija izloženosti s mjerama upravljanja rizikom (RMM) i radnim uvjetima (*operational conditions* – OC) za nadzor nad rizikom. U dijelu E opisana je izrada scenarija izloženosti na način razmjerni prirodi i veličini opasnosti. Ona se oslanja na načelo da se upravljanje rizicima za koje se ne mogu odrediti DNEL vrijednosti rješava tako da s porastom opasnosti upravljanje rizikom postaje strože (za više pojediniosti vidi odjeljak R.8.6. i dio E o karakterizaciji rizika).

B.7.1.7 ODABIR glavnih učinaka na zdravlje za relevantne obrasce izlaganja

Nakon određivanja DNEL-(ov)a ili DMEL-(ov)a specifičnih za pojedine krajnje točke i kvalitativnog opisa krajnjih točaka za koje ih je nemoguće odrediti treba odabrati glavne učinke na zdravlje i odgovarajuće ključne DNEL-ove odnosno DMEL-ove i/ili utvrditi kvalitativan opis jakosti (odjeljak R.8.7. i dio E).

U nastavku je ukratko opisan odabir ključnih DNEL/DMEL-ova. Postupanje s krajnjim točkama za koje se ne mogu odrediti DNEL/DMEL vrijednosti detaljnije je opisano u poglavlju R.8. i dijelu E.

Ključni DN(M)EL, koji se koristi za (polu)kvantitativnu karakterizaciju rizika, treba biti najniži DN(M)EL koji se dobije za relevantnu kombinaciju populacije, puta izlaganja i obrasca izlaganja.

Odabrani DNEL-ovi ili DMEL-ovi koriste se tada s obzirom na izlaganja povezana sa scenarijima izloženosti. Kod **sustavnih, dugotrajnih učinaka** može biti relevantno pet DN(M)EL-ova (ovisno o putovima izlaganja i izloženim populacijama). U većini slučajeva potrebni su dugotrajni DNEL-ovi za izlaganje kroz kožu i udisanjem u radnika. Uz to, možda će trebati odrediti tri dugotrajna DNEL-a za opću populaciju (dermalni, oralni i/ili udisanjem) ako je tvar prisutna u proizvodima dostupnim potrošačima ili se oslobađa u okoliš i prisutna je kao zagađivač okoliša.

Kod tvari kod kojih su moguća vršna izlaganja, dugotrajni DNEL-ovi (s kojima se treba uskladiti *u prosjeku*, npr. tijekom radnog dana) možda neće osigurati dostatnu razinu zaštite protiv akutnih sustavnih učinaka budući da bi kratkotrajna izlaganja mogla biti značajno iznad dugotrajnog DNEL-a. U pravilu do toga može doći kad stvarne vršne razine izlaganja značajno premašuju prosječna dnevna izlaganja. U takvim slučajevima treba odrediti i ocijeniti DNEL_{akutan} s obzirom na vršne razine izlaganja kojima ljudi mogu biti podvrgnuti. Obično će se to odnositi na DNEL_{akutan} za udisanje kod radnika, ali može biti primjenjivo i na potrošače, a teorijski i na ostale putove izlaganja.

Za akutne kao i za dugotrajne lokalne učinke možda će trebati odrediti DNEL-ove za radnike i opću populaciju izložene putem kože i udisanjem (tj., četiri lokalna DNEL-a).

Dio B: Procjena opasnosti

Tablica B-7-2: Sažetak određivanja DNEL-a/DMEL-a specifičnog za krajnju točku

Krajnja točka	Kvantitativni opisnik doze ¹ (odgovarajuća jedinica) ili kvalitativna procjena		Ispravljeni opisnik doze (odgovarajuća jedinica)		Ukupni primijenjeni AF	Krajnjoj točki prilagođen DNEL/DMEL (odgovarajuća jedinica)	
	Lokalni učinak ²	Sustavni učinak ³	Lokalni ²	Sustavni ³		Lokalni ²	Sustavni ³
Krajnja točka (... toksičnost) - oralno - dermalno - udisanjem							

¹ Odaberite relevantnu populaciju

² Jedinice su mg/m³ za udisanje; i mg/cm² kože, mg/osoba/dan (npr. izračunato na temelju količine po cm² pomnožene sa stvarno izloženom površinom tijela) ili mjera koncentracije za izlaganje kroz kožu.

³ Jedinice su mg/m³ za udisanje i mg/kg tjelesne mase/dan za izlaganje kroz kožu i oralno.

Dakle, (polu)kvantitativan postupak uključuje identificiranje opisnika doze na temelju dostupnih istraživanja (2. stupac), prilagodbu odgovarajućoj jedinici (stupac 3.), računanje ukupnog faktora procjene (4. stupac), i konačno dijeljenje opisnika doze s AF-om da bi se dobio konačni DNEL/DMEL (5. stupac). Postupak treba provesti za lokalne i sustavne učinke te za relevantne putove izlaganja.

Dio E detaljno opisuje kako izvesti kvantitativnu karakterizaciju rizika na temelju kvalitativnih i/ili (polu)kvantitativnih informacija o odnosu doze i odgovora.

B.7.2 Predviđene koncentracije bez učinka (PNEC) za okoliš

Ovaj odjeljak sadrži uvodni dio u kojem su opisana opća načela određivanja PNEC-a (odjeljak B.7.2.1) i po jedan dio za svaku vrstu PNEC vrijednosti koja se može odrediti (odjeljci B.7.2.2 do B.7.2.7).

B.7.2.1 Opća načela ODREĐIVANJA vrijednosti PNEC-a

Cilj

Odrediti predviđenu koncentraciju bez učinka za dugotrajno i/ili kratkotrajno izlaganje nekog segmenta okoliša (PNEC_{segment}).

Podloga

PNEC je koncentracija kemikalije u bilo kojem segmentu ispod koje se najvjerojatnije neće pojaviti neprihvatljivi učinci na vodeni ekosustav i njegove organizme tijekom dugotrajnog ili kratkotrajnog izlaganja. U idealnom slučaju PNEC se izvodi iz podataka o toksičnosti za organizme koji žive u dotičnom segmentu, a koji su dobiveni laboratorijskim ispitivanjima ili alternativnim metodama bez ispitivanja. Međutim, ako eksperimentalni podaci nisu dostupni za organizme u danom segmentu (npr. u tlu), vrijednost PNEC-a može se procijeniti na temelju rezultata ispitivanja na organizmima koji žive u vodi.

U osnovi dostupne informacije o toksičnosti za organizme koji žive u vodi ovise o proizvedenoj ili uvezenoj količini tvari. Obično su podaci o kratkotrajnoj toksičnosti dostupni za organizme koji predstavljaju 3 različite trofične razine/skupine organizama (alge, beskralješnjaci, ribe) ako je količina tvari koja se proizvodi ili uvozi veća od 10 a manja od 100 tona godišnje, ali ponekad su

dostupni i podaci iz drugih skupina organizama ili podaci o dugotrajnoj toksičnosti. Za veće količine često je dostupno više podataka (vidjeti Uredbu REACH, Priloge VII. do X.).

Budući da je u ekosustavima velika raznolikost, a u laboratoriju se koristi samo nekoliko vrsta, smatra se vrlo vjerojatnim da su ekosustavi osjetljiviji na kemikalije od pojedinačnih organizama u laboratorijskim uvjetima. Stoga se rezultati ispitivanja ne koriste izravno za procjenjivanje rizika nego kao osnova za ekstrapolaciju PNEC-a.

Metode ekstrapolacije osmišljene su za procjenu vrijednosti PNEC-a za kemikalije u vodenom i kopnenom segmentu. Postoje dvije različite vrste metoda ekstrapolacije: jedne se oslanjaju na faktor procjene, a druge na raspodjelu osjetljivosti.

Metode koje se oslanjaju na faktor procjene

Opće načelo ovih metoda je da se rezultat laboratorijskih ispitivanja dijeli s odgovarajućim faktorom procjene (AF). Što su oskudniji dostupni podaci, to je viši faktor procjene. PNEC(ovi) se procjenjuju dijeljenjem najniže vrijednosti toksičnosti s relevantnim faktorom procjene. Rezultati dugotrajnih ispitivanja (izraženi kao EC10/NOEC za subletalni parametar) imaju prednost pred onima kratkotrajnih ispitivanja (EC/LC₅₀), jer ti rezultati pružaju stvarniju sliku učinaka na organizme tijekom njihovog čitavog životnog ciklusa.

Prilikom utvrđivanja veličine faktora procjene, nekoliko je aspekata uzeto u obzir da bi izvršila ekstrapolacija od laboratorijskih podataka dobivenih na jednoj vrsti na ekosustav koji čine brojne vrste. Ta područja uključuju:

- varijabilnost podataka o toksičnosti unutar laboratorija i među laboratorijima;
- varijabilnost unutar vrste i među vrstama (biološka varijabilnost);
- ekstrapolaciju s kratkotrajne na dugotrajnu toksičnost;
- ekstrapolaciju laboratorijskih podataka na učinak na terenu.

Metode koje se oslanjaju na raspodjelu osjetljivosti

Ako su dostupne dostatne informacije za matematički opis raspodjele osjetljivosti među različitim vrstama, one se mogu koristiti za procjenu niske koncentracije izlaganja koja je neopasna za veliku većinu vrsta u nekom ekosustavu.

Metode raspodjele osjetljivosti temelje se na statističkim izračunima i zahtijevaju eksperimentalno utvrđivanje NOEC vrijednosti za više ispitivanja (najmanje 10) na vrstama iz različitih taksonomskih skupina (najmanje 8). Cilj je tih metoda izračunati koncentraciju za koju se pretpostavlja da će zaštititi određeni postotak (npr. 95%) vrsta u ekosustavu od toksičnih učinaka.

Pretpostavke i uvjeti za primjenu metoda raspodjele osjetljivosti opisane su detaljno u odjeljku R.10.3.1.1. Ako dostupni podaci ne ispunjavaju te uvjete (što je najčešće slučaj), primjenjuju se metode koje se oslanjaju na faktor procjene. Dakle, najčešće se koriste metode koje se temelje na faktoru procjene i samo su one opisane u ovome dokumentu. Detaljne informacije o metodama raspodjele osjetljivosti nalaze se u odjeljku R.10.3.1.3.

Koraci pri procjenjivanju

Uobičajeni je pristup uporaba AF metode. Pri tome se primjenjuju sljedeći koraci:

- Za konkretan segment okoliša odaberite ključna istraživanja za svaku trofičnu razinu/skupinu organizama.
- Identificirajte najosjetljiviju trofičnu razinu/skupinu organizama, a unutar te skupine vrstu s najnižom koncentracijom s učinkom.
- Identificirajte prikladan faktor procjene (AF) na temelju dostupnih informacija.
- Podijelite najnižu koncentraciju koja izaziva učinak s faktorom procjene da biste dobili PNEC_{rač.}

Dio B: Procjena opasnosti

Izračun

PNEC možete odrediti uz pomoć sljedeće opće formule:

$$PNEC_{\text{rač}} = \frac{\text{Min}\{EC_{\text{rač}}\}}{AF}$$

Ulaz

Parametar	Opis	Izvor
Min{EC _{rač} }	Najmanja valjana koncentracija koja izaziva učinak za organizme u segmentu, tj. EC50 ili LC50 za kratkotrajnu toksičnost ili EC10/NOEC za dugotrajnu toksičnost, obično u [mg/L] ili [mg/kg].	Tehnička dokumentacija [cf. članak 10. točka (a), alineje (vi) i VII]]
AF	Faktor procjene (AF) čija veličina ovisi o vrsti i količini dostupnih informacija o toksičnosti.	poglavlje R.10.3.1.

Izlaz

Parametar	Opis	Uporaba
PNEC _{rač}	Predviđena koncentracija bez učinka za dotični segment, obično u [mg/L] ili [mg/kg]	Ocjena rizika

B.7.2.2 ODREĐIVANJE PNEC-a za slatku vodu

Ovisno o dostupnim podacima o toksičnosti za vodene organizme biraju se faktori procjene za ekstrapolaciju rezultata ispitivanja toksičnosti na pojedinačnim vrstama na PNEC za zaštitu organizama koji žive u vodi. Sljedeće se trofične razine razlikuju u slatkoj i morskoj vodi:

- alge (primarni proizvođači);
- beskralješnjaci/*Daphnia* (primarni potrošači);
- ribe (sekundarni potrošači);
- ostale vrste (npr. razgrađivači).

Specifični faktori procjene koje treba koristiti ovisno o podacima o ekotoksičnosti nalaze se u poglavlju R.10.3.1.

Primjer:

Dokumentacija za tvar proizvedenu u količinama između 10 i 100 tona (zahtjevi iz Priloga VIII.) sadrži sljedeće podatke o ekotoksičnosti.

Alge: *Scenedesmus subspicatus* EC50 (72 sata) = 10 mg/L

Beskralješnjaci: *Daphnia magna* EC50 (48 sata) = 1 mg/L

Ribe: *Pimephales promelas* EC50 (96 sati) = 0,8 mg/L

U ovom slučaju dostupni su samo podaci o kratkotrajnoj ekotoksičnosti. Najosjetljivija trofična razina su ribe s EC50(96 sati) = 0,8 mg/L (=min{EC_{voda}})

Prema odjeljku R.10.3.1.2., kada su dostupni samo podaci o kratkotrajnoj toksičnosti na tri trofične razine, faktor procjene (AF) iznosi 1000.

$PNEC_{\text{voda}} = 0,8/1000 = 0,0008 \text{ mg/L} = 0,8\mu\text{g/L}$

Ako u nekoj fazi životnog ciklusa postoje prekidi u oslobađanju, pri karakterizaciji rizika za tu fazu treba razmotriti samo kratkotrajne učinke (samo za vodeni okoliš). Oslobađanje s prekidima definira se kao oslobađanje „ s prekidima koje se samo rijetko ponovno pojavljuje, tj. manje nego jednom mjesečno i ne traje duže od 24 sata“ (odjeljak R.16.2.1.5.). Specifične faktore procjene treba primijeniti na dostupne podatke o kratkotrajnoj toksičnosti kao što je navedeno u odjeljku R.10.3.3.

B.7.2.3 ODREĐIVANJE PNEC-a za morsku vodu

Kod izvođenja PNEC-a za morsku vodu koriste se različiti faktoriprocjene. Veća raznolikost svojti u morskoj vodi u usporedbi sa slatkom može za posljedicu imati širu raspodjelu osjetljivosti vrsta. U takvim slučajevima kad su dostupni samo podaci za slatkovodne ili morske alge, rakove i ribe treba primijeniti viši faktor procjene od onoga za dobivanje $PNEC_{voda}$ za slatku vodu. Taj viši faktor procjene odražava veću nesigurnost pri ekstrapolaciji. Ako su dostupni podaci za dodatne morske taksonomske skupine, npr. rotifera (kolnjake), zvjezdače i ježince ili mekušce, nesigurnosti u ekstrapolaciji smanjuju se i faktor procjene koji se primjenjuje na skup podataka može se sniziti.

Specifični faktori procjene koje treba primijeniti navedeni su u odjeljku R.10.3.2.3.

B.7.2.4 ODREĐIVANJE PNEC-a za sediment i tlo

Ovisno o dostupnim podacima $PNEC_{sediment/tlo}$ može se izvesti na dva načina.

- Može biti rezultat ispitivanja na organizmima koji žive u sedimentu odnosno tlu.
- Može se koristiti metoda ravnoteže razdjeljenja (*Equilibrium Partitioning Method* – EPM) ako su dostupni samo podaci o toksičnosti (dobiveni ispitnim metodama ili alternativnim metodama bez ispitivanja) za vodene (pelagičke) organizme.

Budući da su rezultati ispitivanja na organizmima koji žive u sedimentu/tlu rijetko dostupni, $PNEC_{sediment/tlo}$ uglavnom se najprije izvodi iz podataka dobivenih metodom ravnoteže razdjeljenja i podataka o toksičnosti za organizme koji žive u vodi. Ako su dostupni samo podaci o organizmima koji žive u vodi, $PNEC_{sediment/tlo}$ procjenjuje se na temelju pretpostavki da je osjetljivost pelagičkih organizama i onih koji žive u sedimentu slična, ali da je u sedimentu odnosno tlu raspoloživost tvari smanjena zbog sorpcije na sediment odnosno tlo (tj. na organsku tvar koja se tamo nalazi). To podrazumijeva uporabu izračuna razdjeljenja, pod pretpostavkom uspostave ravnoteže. Dostupnost podataka o organizmima koji žive u vodi ključna je za donošenje odluke o tome mora li se koristiti jedan ili oba pristupa.

Ravnateža razdjeljenja

Ako su dostupni samo podaci o organizmima koji žive u vodi, $PNEC_{sediment/tlo}$ izračunava se iz ravnoteže razdjeljenja.

- Nađite $PNEC_{voda}$ ili u slučaju morskog sedimenta $PNEC_{morska\ voda}$
- Nađite Koc (ključnu studiju) pod kojim je identificiran
- Koristite standardne karakteristike sedimenta i uvjete
- Izračunajte uz pomoć formule navedene u nastavku

Sljedeća formula koristi se za izračunavanje $PNEC_{sediment}$ za slatku i morsku vodu:

$$PNEC_{sediment} = (0,783 + 0,0217 \cdot K_{oc}) \cdot PNEC_{voda}$$

$PNEC_{sediment}$ je primjenjiv na uobičajene sedimente koji se temelje na svježe nataloženoj suspendiranoj krutoj tvari s 10% krutina i 10% organskog ugljika.

$PNEC_{tlo}$ izračunava se uz pomoć sljedeće formule:

Dio B: Procjena opasnosti

$$PNEC_{tlo} = (0,174 + 0,0104 \cdot Koc) \cdot PNEC_{voda}$$

$PNEC_{tlo}$ primjenljiv je na uobičajeno tlo koje se sastoji od 60% krutih tvari, 20% vode i 20% zraka, s 2% organskog ugljika u krutim tvarima.

Faktor procjene

Ako su dostupni podaci o organizmima koji žive u sedimentu ili tlu, uobičajeno je koristiti faktor procjene kao što je opisano u odjeljku B.7.2.1 koristeći faktore procjene navedene u odjeljku R.10.5.2.2. za sediment i odjeljku R.10.6.2. za tlo.

B.7.2.5 ODREĐIVANJE PNEC-a za postrojenje za pročišćavanje otpadnih voda (STP)

$PNEC_{mikroorganizmi}$ je razina koncentracije kemikalije u vodi ispod koje se najvjerojatnije neće pojaviti neprihvatljivi učinci na mikroorganizme u postrojenjima za pročišćavanje otpadnih voda (STP) čak ni tijekom neprekidnog (dugotrajnog) izlaganja.

$PNEC_{mikroorganizmi}$ obično se određuje na temelju podataka o toksičnosti za mikroorganizme koji žive u aktivnom mulju, a koji su dobiveni laboratorijskim ispitivanjima ili alternativnim metodama bez ispitivanja. Pretpostavlja se da su dostupni rezultati ispitivanja respiratorne inhibicije aktivnog mulja. Mogu biti dostupni i drugi podaci kao što je opisano u odjeljku R.10.4.

Faktori procjene koji se koriste za određivanje $PNEC_{mikroorganizmi}$ navedeni su u odjeljku R.10.4.2.

B.7.2.6 ODREĐIVANJE PNEC-a za zrak

Iako ne postoji standardni postupak, na raspolaganju je nekoliko opcija za razmatranje učinaka na zrak (npr. za izloženost organizama plinovitim tvarima) budući da se u obzir uzimaju i biotski i abiotski učinci (vidi odjeljak R.10.7.).

B.7.2.7 ODREĐIVANJE PNEC-a za grabežljivce i grabežljivce koji nemaju prirodnih neprijatelja

Tvari koje su bioakumulativne i imaju nisku razgradivost mogu se akumulirati u hranidbenim lancima te, nakon nekog vremena, izazvati otrovne učinke u grabežljivih riba, ptica i sisavaca (tzv. grabežljivaca (bez prirodnih neprijatelja)) na višim razinama hranidbenog lanca, uključujući i čovjeka. Taj se učinak naziva sekundarno trovanje.

Posebice treba razmotriti unos kroz hranidbeni lanac koji u konačnici izaziva sekundarno trovanje, a razvijena je i strategija procjene sekundarnog trovanja. Ta strategija uzima u obzir $PEC_{rač}$, izravan unos i posljedičnu koncentraciju u prehrani živih organizama, te toksičnost kemikalije za sisavce i ptice. Na temelju toga, procijenjeni su mogući učinci na ptice i sisavce u okolišu putem unosa kroz hranidbeni lanac u vodi odnosno tlu → živi organizmi → grabežljivac → sisavci ili ptice na vrhu hranidbenog lanca (bez prirodnih neprijatelja). Duljina hranidbenog lanca ovisi o segmentu.

Dakle, ako tvar ima bioakumulacijski potencijal i nisku razgradivost, treba provjeriti ima li tvar i sposobnost izazivanja toksičnih učinaka ako se akumulira u višim organizmima. Procjena se temelji na razvrstavanju na osnovi podataka o toksičnosti za sisavce, tj. razvrstavanju kao TCOP (ponavljano izlaganje) 1. i 2. kategorije (H372: „Uzrokuje oštećenje organa tijekom produljene ili ponavljane izloženosti“; H373: „Može uzrokovati oštećenje organa tijekom produljene ili ponavljane izloženosti“) reproduktivna toksičnost, 1A i 1B ili 2. kategorija opasnosti (H360F: „Može štetno djelovati na plodnost“; H360D: „Može naškoditi nerođenom djetetu“; H360f: „Sumnja na moguće štetno djelovanje na plodnost“; H361d: „Sumnja na mogućnost štetnog djelovanja na nerođeno dijete“; H362: „Može štetno djelovati na djecu koja se hrane majčinim mlijekom“). Ako je to slučaj, treba detaljno ocijeniti sekundarno trovanje.

Procjenjivanje sekundarnog trovanja odvija se na nekoliko razina.

1. Ocijenite bioakumulacijski potencijal tvari

Organizirajte i pažljivo usporedite informacije o BCF ili Log K_{ow} i razgradivosti

Provjerite sljedeće kriterije:

- $\log K_{ow} \geq 3$; *iii*;
- $BCF \geq 100$
- i nema olakšavajućih svojstava kao što je laka biorazgradivost ili hidroliza (vrijeme poluživota kraće od 12 sati)

Ako su kriteriji ispunjeni, prijedite na sljedeći korak.

2. Izračunajte predviđene koncentracije bez učinka u hrani ($PNEC_{oralno,grabež}$)

Uobičajeni je pristup uporaba AF metode. Dakle, primjenjuju se uobičajeni koraci:

- Za konkretan segment okoliša izaberite dostupne ključne studije s podacima o oralnoj toksičnosti za ptice i sisavce (tj. usporedite podatke iz istraživanja toksičnosti u kojima se navode rezultati o izlaganju kroz hranu i oralnom izlaganju, po mogućnosti dugotrajne studije u kojima se navode NOEC-i za, primjerice, smrtnost, reprodukciju ili rast).
- Ako se podaci o toksičnosti daju samo u obliku NOAEL-ova, ti NOAEL-i moraju se pretvoriti u NOEC-e uz pomoć faktora konverzije koji ovise o proučavanoj vrsti sisavaca ili ptica. Faktori konverzije navedeni su u tablici R.10-12 odjeljka R.10.8.
- Identificirajte ključnu studiju među skupinama organizama s najnižom koncentracijom koja izaziva učinak.
- Identificirajte studiju koja navodi najniže vrijednosti $LC50_{ptica}$, $NOEC_{ptica}$ ili $NOEC_{sisavac}$. To je $TOKS_{oralno}$.
- Identificirajte prikladan faktor procjene (AF) kao funkciju dostupnih informacija. Faktori procjene navedeni su u odjeljku R.10.8.
- Najnižu koncentraciju koja izaziva učinak podijelite s faktorom procjene da biste dobili $PNEC_{oralno,grabež}$.

$PNEC_{oralno,grabež}$ izračunava se uz pomoć sljedećih formula:

$$NOEC_{oralno,grabež} = NOAEL_{oralno,grabež} \cdot KONV_{grabež}$$

$$PNEC_{oralno,grabež} = \frac{TOKS_{oralno,grabež}}{AF_{oralno,grabež}}$$

Dio B: Procjena opasnosti

Ulazni podaci

Parametar	Opis	Izvor
PEC _{segment}	Predviđena koncentracija u vodenoj fazi	[Rezultat procjena izloženosti]
log K _{ow}	Koeficijent raspodjele oktanol-voda	Dokumentacija
NOAEL _{oralno,grabež}	Najmanja valjana koncentracija koja izaziva učinak iz studija o toksičnosti za ptice ili sisavce uz izlaganje kroz prehranu ili oralno, obično u [mg/kg tjelesne mase/dan]	Dokumentacija
NOEC _{oralno,grabež}	Najmanja valjana koncentracija koja izaziva učinak iz studija o toksičnosti za ptice ili sisavce uz izlaganje kroz prehranu ili oralno, u [mg/kg hrane]	Dokumentacija [ili izračunano iz NOAEL _{grabež}]
TOKS _{oralno,grabež}	Najniže vrijednosti LC50 _{ptica} , NOEC _{ptica} ili NOEC _{sisavac}	Dokumentacija [ili NOEC _{oralno,grabež} kao gore]
AF _{oralno,grabež}	Faktor procjene (AF), čija veličina ovisi o vrsti i količini dostupnih informacija o toksičnosti.	Tablica R.10-13. u odjeljku R.10.8.2.

Izlazni podaci

Parametar	Opis	Uporaba
PEC _{oralno}	Predviđena koncentracija u lovini/hrani, obično u [mg/kg]	Procjena rizika od sekundarnog trovanja
PEC _{oralno,grabež}	Predviđena koncentracija bez učinka u lovini/hrani, obično u [mg/kg]	Procjena rizika za tlo

B.8 OPSEG PROCJENE IZLOŽENOSTI

B.8.1 Podloga i cilj poglavlja

U stavcima 1. i 4. članka 14. Uredbe REACH propisano je provođenje procjenjivanja izloženosti i potom karakterizacije rizika za tvari koje podliježu registraciji, a koje se proizvode ili uvoze u količini od najmanje 10 tona godišnje, i za koje podnositelj registracije u sklopu procjene opasnosti zaključi da tvar ispunjava kriterije **razvrstavanja u bilo koji** od razreda ili kategorija opasnosti navedenih u članku 58. stavku 1. Uredbe (EZ) br. 1272/2008 (Uredba CLP), kojim se dopunjuje članak 14. stavak 4. Uredbe REACH od 1. prosinca 2010. godine:

- razredi opasnosti 2.1. do 2.4., 2.6. i 2.7., 2.8. tipovi A i B, 2.9., 2.10., 2.12., 2.13., kategorije 1. i 2., 2.14. kategorije 1. i 2., 2.15. tipovi A do F.
- razredi opasnosti 3.1. to 3.6., 3.7. štetni učinci na spolnu funkciju i plodnost ili na razvoj, 3.8. svi učinci osim narkotičkih učinaka, 3.9. i 3.10.;
- razred opasnosti 4.1.;
- razred opasnosti 5.1.;
- ili PBT, vPvB svojstva.

Ovi se razredi, kategorije i svojstva u nastavku opisuju kao „razredi i kategorije opasnosti, odnosno opasna svojstva prema članku 14. stavku 4.“.

Na temelju toga, ako se utvrdi da je za tvar obvezna karakterizacija izloženosti i rizika, sljedeći je korak odlučivanje o području primjene procjene izloženosti. Prema Prilogu I. Uredbe REACH, procjena izloženosti mora obuhvatiti **sve** opasnosti koje su identificirane sukladno odjeljcima 1. do 4. Priloga I. Uredbe REACH. Radi jasnoće, treba napomenuti da postoje tri vrste opasnosti koje zahtijevaju procjenu izloženosti:

- opasnosti za koje postoje kriteriji razvrstavanja i postoje informacije na temelju kojih se može utvrditi da tvar ispunjava te kriterije i stoga se razvrstava;
- opasnosti za koje postoje kriteriji razvrstavanja i postoje informacije o svojstvima tvari koje pokazuju da tvar doista ima takva svojstva, ali je težina učinaka manja od kriterija razvrstavanja pa se tvar ne razvrstava;
- opasnosti za koje trenutno ne postoje kriteriji razvrstavanja, ali postoje informacije koje otkrivaju da tvar ima opasna svojstva.

Radi ilustracije identificiranja opasnosti, naročito kod nerazvrstanih slučajeva, korisno je razmotriti definiciju identifikacije opasnosti OECD-a: identifikacija opasnosti treba obuhvatiti različite „vrste i prirodu štetnih učinaka koje neko sredstvo može prouzročiti u organizmu, sustavu ili (sub)populaciji“⁴. Štetni učinak znači „promjenu u morfologiji, fiziologiji, rastu, razvoju, reprodukciji ili životnom vijeku organizma, sustava ili (sub)populacije koja ima za posljedicu poremećaj funkcionalne sposobnosti ili poremećaj sposobnosti da kompenzira dodatni stres, ili povećanje osjetljivosti na druge utjecaje“⁵.

Nadalje, u Prilogu I. Uredbe REACH navedeno je da procjena izloženosti mora uzeti u obzir sve faze životnog ciklusa tvari koje proizlaze iz njezine proizvodnje i identificiranih uporaba. Za svaku fazu životnog ciklusa, procjena izloženosti mora obuhvatiti sva izlaganja povezana s

⁴ http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/terminol_part-II.pdf - definicija utvrđivanja opasnosti OECD-a.

⁵ <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj1.pdf> - definicija štetnih učinaka OECD-a (IPCS RISK ASSESSMENT TERMINOLOGY, 2004).

Dio B: Hazard Assessment

identificiranim opasnostima iz procjene opasnosti koja je učinjena kao prvi dio prethodno opisanog procjenjivanja kemijske sigurnosti.

Cilj je procjene izloženosti postići sigurnu uporabu tvari. Dakle, scenarij(i) izloženosti dobiven(i) iz procjene mora(ju) osigurati „nadzor nad rizicima“ koji proizlaze iz svih identificiranih opasnosti.

Cilj je ovih smjernica pomoći podnositeljima registracije pri određivanju propisanog opsega procjene izloženosti na temelju rezultata procjene opasnosti učinaka na zdravlje ljudi i okoliš. Temelji se na načelima i smjernicama već navedenim u drugim poglavljima Smjernica o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti (*Guidance on Information Requirements and Chemicals Safety Assessment – IR/CSA Guidance*).

Ovdje nisu obuhvaćene teme obrađene u drugim smjernicama, kao što su:

- pojedivosti o izlaganju koje pomažu pri odlučivanju o uključivanju ili odustajanju od registracijskih podataka kao što je određeno u Prilozima VIII. do X.;
- zahtjevi procjenjivanja izloženosti kod ispitivanja uvjetovanih izlaganjem posebno prilagođenih pojedinoj tvari za odustajanje od standardnih zahtjeva obavješćivanja prema Prilogu XI., odjeljku 3. (vidi poglavlje R.5. Smjernica);
- dodatno područje primjene procjene izloženosti za tvari koje imaju PBT ili vPvB svojstva (vidi poglavlje R.11. Smjernica);
- predstavljanje u izvješću o kemijskoj sigurnosti (CSR) mjera upravljanja rizikom i karakterizacije rizika za fizikalno-kemijske opasnosti, budući da se procjenjivanje tih opasnosti ravna prema drugačijim načelima od onih procjenjivanja izloženosti kod toksikoloških i ekotoksikoloških opasnosti. (Napominjemo da je u tijeku revizija poglavlja R.9. Smjernica kojim će to pitanje biti obuhvaćeno.)

B.8.2 Opća načela

Prema Prilogu I. Uredbe REACH, procjenjivanje opasnosti za **zdravlje ljudi i okoliš** uključuje sljedeće korake:

1. Evaluacija informacija
 - utvrđivanje opasnosti na temelju svih relevantnih dostupnih informacija⁶ i
 - utvrđivanje kvantitativnog odnosa između doze (koncentracije) i odgovora (učinka) ili, ako to nije moguće, polukvantitativna ili kvalitativna analiza.
2. Razvrstavanje, označavanje i obilježavanje
3. Utvrđivanje PNEC-ova i DNEL-ova

Tvrtke koje pripremaju registracijsku dokumentaciju i provode procjenjivanje kemijske sigurnosti (CSA) moraju odlučiti i) jesu li procjena izloženosti i karakterizacija rizika potrebni; ako jesu, ii) koji je propisani opseg procjene izloženosti. Dakle, rezultat procjene opasnosti može potaknuti jedan od sljedećih scenarija:

- tvar **ne ispunjava** kriterije **nijednog** razreda i kategorije opasnosti, odnosno opasnog svojstva iz članka 14. stavka 4.⁷: u tom slučaju, procjena izloženosti **nije obvezna**;

⁶ „Dostupne informacije” znači informacije dostupne podnositelju registracije prilikom ispunjavanja uvjeta postavljenih u Prilozima VI. do XI. i tijekom procjene tih informacija. Napomena: Razmatranja o uporabi i izlaganju možda su već relevantna za ispunjavanje zahtjeva obavješćivanja, npr. kako bi se odredili vjerojatni odnosno malo vjerojatni putovi izlaganja u ljudi ili koja je vjerojatnost da će tlo/sedimenti biti izloženi. Takva razmatranja o uporabi i izlaganju mogu uključiti identifikaciju uporaba koje treba izbjegavati, radne uvjete koje treba osigurati kako bi se isključilo izlaganje ili upravljanje rizikom o kojemu treba obavijestiti kupce. Također je moguće da će biti potrebna kvantifikacija otpuštanja i izlaganja kako bi se objasnila odsutnost izloženosti.

- tvar ispunjava kriterije **najmanje jednog** razreda ili kategorije opasnosti (fizikalni, zdravlje, okoliš), ili je ocijenjeno da ima neko od svojstava predviđeno člankom 14. stavkom 4. Uredbe REACH; u tom je slučaju, procjena izloženosti **obvezna** i treba se uzeti u obzir kod **svih** standardnih procjena izloženosti kao što je navedeno u tablici B-8-1.

Uz to, ako podnositelj registracije odstupa od standardnih zahtjeva obavješćivanja na temelju razmatranja izloženosti sukladno Prilogu XI. odjeljku 3. („ispitivanja uvjetovana izlaganjem posebno prilagođena pojedinoj tvari“), procjena izloženosti **obvezna** je kako bi se ispunili tamo navedeni uvjeti.

Kao što je navedeno u odjeljku B.8.1., procjenjivanje izloženosti nije ograničeno samo na opasnosti koje podliježu razvrstavanju ili na štetne učinke opažene pri dozama/koncentracijama koje zahtijevaju razvrstavanje; ono treba obuhvatiti sve opasnosti utvrđene u 1. koraku procjenjivanja opasnosti (evaluacija informacija). Slijede primjeri okolnosti u kojima bi procjena izloženosti obuhvatila i nerazvrstana opasna svojstva.

- Kriteriji razvrstavanja još nisu definirani za određenu vrstu opasnosti (npr. opasnost za okoliš povezana s tlom i sedimentom ili zrakom) ⁸. Čak i bez kriterija razvrstavanja, opasnosti su možda utvrđene (primjerice, opažanjem štetnih učinaka u organizmima koji žive u sedimentu ili u tlu).
- Opasnosti predviđaju modeli, npr. metoda ravnoteže razdjeljenja kojom se vrši probir na mogući rizik u sedimentu ili tlu na temelju PNEC-a za vodeni segment.
- Definirani su kriteriji razvrstavanja (npr. toksičnost za organizme koji žive u vodi ili kronična toksičnost za zdravlje ljudi), ali na temelju relevantnih dostupnih informacija zaključeno je da kriteriji nisu ispunjeni, pa stoga tvar nije razvrstana kao opasna za određenu krajnju točku (npr. nema *toksičnosti za ciljani organ* uslijed ponavljano izlaganja - TCOP (*Specific Target Organ Toxicity – repeated exposure* (STOT-RE)) do 100 mg/kg/dan u 90-dnevnom istraživanju izlaganja oralnim putem). Unatoč svemu, mogu postojati štetni učinci opaženi u studijama ekotoksičnosti ili toksičnosti pri višim koncentracijama ili dozama od onih koje nalažu razvrstavanje, a njih se mora razmotriti u procjeni opasnosti i one mogu dovesti do određivanja DNEL-a ili PNEC-a.

Na temelju utvrđivanja opasnosti, dodijeljenog razvrstavanja i izvedenih DN(M)EL-ova i PNEC-a, podnositelj registracije može zaključiti za koje je toksikološke učinke, putove izlaganja i ciljeve zaštite okoliša obvezno procjenjivanje izloženosti.

B.8.3 Utvrđivanje je li obvezno procjenjivanje izloženosti

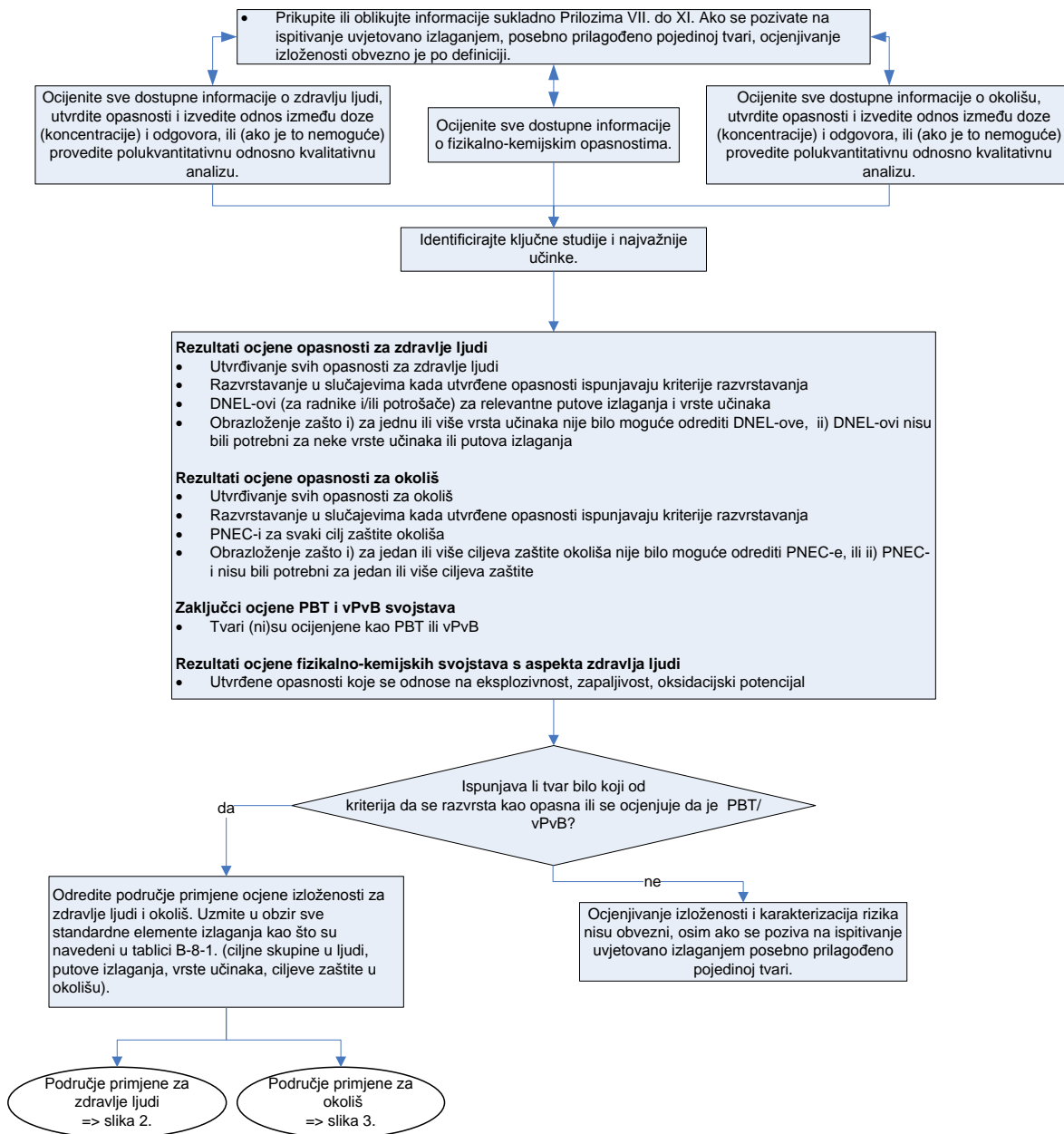
[Slika B-8-1.](#) daje pregled postupka odlučivanja o potrebi procjenjivanja izloženosti na temelju različitih ishoda procjenjivanja opasnosti. Ako nije ispunjen ni jedan kriterij razvrstavanja i podnositelj registracije pokaže da tvar ne ispunjava kriterije PBT ili vPvB tvari, nije potrebno nikakvo procjenjivanje izloženosti (tj. nije obvezno). Ako se ispune kriteriji za bilo koji razred ili kategoriju opasnosti, odnosno opasna svojstva⁹ navedena u članku 14. stavku 4., podnositelj registracije morat će odrediti prikladan opseg procjene izloženosti za zdravlje ljudi i okoliš.

⁷ U ovom kontekstu izraz „svojstva” odnosi se na PBT i vPvB (vidjeti [odjeljak B.8.1.](#)).

⁸ Pogledajte smjernice specifične za krajnju točku kod organizama u tlu i sedimentu, biljaka izloženih putem zraka, STP organizama i grabežljivaca putem prehrambenog lanca kao i ocjenu nastajanja ozona, potencijal kiseljenja i sve ostale relevantne opasnosti za okoliš (Smjernice o IR/CSR, poglavlje R.7.).

⁹ U ovom kontekstu izraz „svojstva” odnosi se na PBT i vPvB (vidjeti [odjeljak B.8.1.](#)).

Dio B: Hazard Assessment



Slika B-8-1: Prikaz postupka odlučivanja o potrebi procjenjivanja izloženosti za zdravlje ljudi i okoliš.

B.8.4 OPSEG procjene izloženosti

U tablici B-8-1. dan je pregled područja primjene procjenjivanja izloženosti kao što je predviđeno poglavljima R.8., R.10. i R.16. smjernica IR/CSA. Uobičajeno procjenjivanje izloženosti može razmotriti do 35 procjena izloženosti: one su prikazane u [tablici B-8-1.](#)¹⁰ Međutim, podnositelj registracije možda je ocijenio neke vrste opasnosti ili putove izlaganja kao irelevantne za tvar (npr. nepostojanje akutnih štetnih učinaka na svim putovima), pa se tako odgovarajuća procjena izloženosti može izostaviti, ovisno o rezultatu procjene opasnosti. Ostale procjene izloženosti mogu se dalje razraditi (npr. osjetljive (sub) populacije radnika ili potrošača).

Tablica B-8-1: Pregled procjenjivanja izloženosti

Odjeljak procjene opasnosti	Ciljna skupina	Put izlaganja ili segment okoliša	Vrsta učinka	[Mogući broj procjena izloženosti]
Zdravlje ljudi	Radnik	Udisanje	Akutan i kroničan, lokalni i sustavni	4
		Dermalno		4
		Oči		1
	Petrošač	Udisanje	Akutan i kroničan, lokalni i sustavni	4
		Dermalno		4
		Oči		1
	Čovjek u okolišu	Oralno	Akutan i kroničan, lokalni i sustavni	4
		Udisanje	Kroničan sustavni	1
		Oralno (hrana i voda za piće)		1
Okoliš		Voda, pelagički (slatka voda, morska voda)		2
		Vodeni sedimenti (slatka voda, morska voda)		2
		Hranidbeni lanac u vodi (slatkovodni grabežljivac, morski grabežljivac, morski grabežljivac bez prirodnih neprijatelja)		3
		Pročišćavanje otpadnih voda		1
		Zrak ¹¹		1
		Tlo (poljoprivredno)		1
		Hranidbeni lanac u tlu		1
Broj uobičajenih procjena izloženosti u procjenjivanju izloženosti				35

Na temelju procjene dostupnih informacija o opasnosti tvari može se odlučiti je li prema Prilogu I. Uredbe REACH obvezno procjenjivanje izloženosti za određenu ciljnu skupinu, vrstu učinka i trajanje izlaganja, a potom karakterizacija rizika.

Na [slikama B-8-2.](#) i [B-8-3.](#) prikazani su dijagrami sustavnog razmatranja zahtjeva procjenjivanja izloženosti na temelju rezultata procjene opasnosti za zdravlje ljudi i okoliš. Dijagrami počinju od razvrstanih opasnosti tvari i s njima povezanih procjena izloženosti. Uz to, podnositelj registracije treba razmotriti:

¹⁰ Za okoliš, popis zaštićenih ciljeva usklađen je s formatom CSR-a kako ga oblikuje alat za izvještavanje o kemijskoj sigurnosti ECHA-e (*Chemical Safety Assessment and Reporting Tool* (Chesar)). Procjene izloženosti za livade i podzemne vode (kopneni ekosustav) ne spominju se ovdje izričito budući da nisu sami po sebi ciljevi zaštite nego su samo potrebni da bi se procijenila izloženost ljudi kroz okoliš.

¹¹ To se, primjerice, odnosi na učinke na više biljke ili na ozonski omotač.

Dio B: Hazard Assessment

- jesu li štetni učinci opaženi u istraživanjima provedenim na najvišim u praksi izvedivim i biološki relevantnim koncentracijama za toksikološke krajnje točke, npr. sukladno smjernicama OECD-a i EU (npr. 1000 mg/kg/dan u smjernicama OECD-a kao granični test za 90-dnevnu studiju oralne toksičnosti);
- jesu li štetni učinci opaženi u istraživanjima provedenim na najvišim u praksi izvedivim i biološki relevantnim koncentracijama za toksičnost za okoliš, npr. sukladno smjernicama OECD-a i EU (npr. 100 mg/l u smjernicama OECD-a kao granični test za akutnu toksičnost u vodi), uzimajući u obzir svojstva tvari koja određuju sudbinu u okolišu.

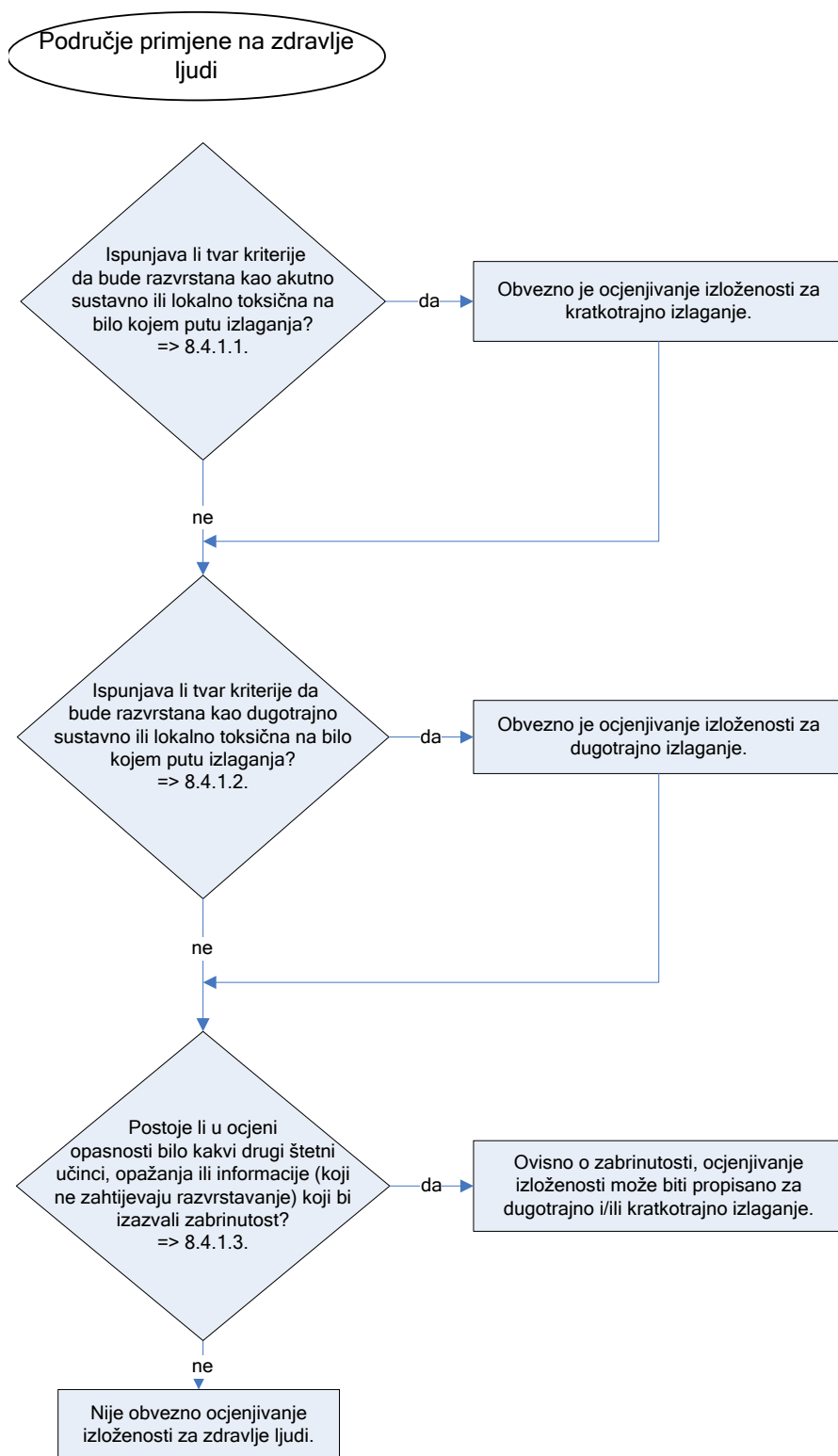
Ako pri najvišim preporučenim ispitanim koncentracijama/dozama nisu opaženi štetni učinci, to **obično** znači da nije utvrđena opasnost i da se ne može odrediti DNEL ili PNEC ¹² pa stoga procjena izloženosti za taj put izlaganja, vrstu učinka ili cilj zaštite ne bi bila potrebna. Ako istraživanje nije provedeno sukladno uobičajenim smjernicama EU ili OECD-a, a uočeni su štetni učinci (naročito ako su doze kod kojih su nađeni učinci samo neznatno veće od graničnih doza u smjernicama OECD-a za tu krajnju točku), podnositelj registracije treba dati obrazloženje zanemarivanja učinaka (npr. zato što nisu bili biološki relevantni), ili provesti procjenjivanje izloženosti kao za bilo koju drugu utvrđenu opasnost.

B.8.4.1 OPSEG procjene izloženosti VEZANO ZA toksikološke opasnosti za zdravlje ljudi

[Slika B-8-2](#), prikazuje dijagram sustavnog razmatranja potreba procjenjivanja izloženosti za različite ljudske populacije, putove izlaganja, vrste učinaka i trajanja izlaganja. Temelji se na načelima opisanim u dijelu E (Karakterizacija rizika) i poglavlju R.8. (Odnos doze(koncentracije) i odgovora s obzirom na zdravlje ljudi) IR/CSA Smjernica. **Napomena:** da bi se omogućila karakterizacija rizika za **čovjeka u okolišu** procjene izloženosti za različite segmente okoliša sustavno su propisane za opću populaciju ako se DNEL određuje za dugotrajno sustavno izlaganje putem udisanja i oralnim putovima.

Za radnike i potrošače nije potrebno provoditi procjenjivanje kratkotrajne ni dugotrajne izloženosti ako nisu opaženi štetni učinci ni za jednu od krajnjih točaka relevantnih za zdravlje ljudi. U tom slučaju, procjenjivanje izloženosti čovjeka u okolišu (kroz hranu, vodu za piće i zrak) može se izostaviti.

¹² **Napomena:** Nije uvijek primjenjivo na opasnosti za okoliš koje predstavljaju tvari niske topljivosti u vodi. Jaki (eko)toksikološki učinci (npr. smrtnost) opaženi samo neznatno iznad granične doze ipak zahtijevaju ocjenu izloženosti.



Slika B-8-2: Prikaz postupka odlučivanja pri identifikaciji propisanog opsega procjene izlaganja na zdravlje ljudi.

Dio B: Hazard Assessment

B.8.4.1.1 Razvrstane akutne opasnosti

U [Dodatku 2.](#) nalazi se tablica s razvrstavanjima koja mogu biti temelj potrebe procjenjivanja pri kratkotrajnom izlaganju. Ako je dostupan DNEL za kratkotrajno izlaganje¹³, treba provesti odgovarajuće procjenjivanje kratkotrajne izloženosti koristeći isto referentno razdoblje kao ono u DNEL-u (npr. 15 minuta za radnike) kako bi se kvantitativno pokazalo da taj DNEL neće biti prekoračen. Ako DNEL nije dostupan, obvezna je kvalitativna karakterizacija rizika kojom se obrazlaže da mjere upravljanja rizikom opisane u scenariju izloženosti dostatno smanjuju na najmanju moguću mjeru, odnosno sprječavaju, kratkotrajno izlaganje.

Posebice treba razmotriti moguće ireverzibilne/teške štetne učinke prouzročene kratkotrajnim izlaganjem. Kod reproduktivne toksičnosti, čak i jednokratno kratkotrajno izlaganje može prouzročiti ireverzibilno reproduktivno oštećenje. Posebnu zabrinutost mogu izazvati razvrstani ili nerazvrstani toksični učinci na razvoj povezani s kratkotrajnim izlaganjem ili prouzročeni njime. Jednokratno kratkotrajno izlaganje tijekom osjetljivog razdoblja razvoja zametka/ploda može izazvati malformacije ili druge opasnosti za razvoj. Kako bi se rizik od tih štetnih učinaka držao pod nadzorom, mora se osigurati da procijenjeno ili izmjereno kratkotrajno izlaganje ne prekoračuje dnevni DNEL za reproduktivnu toksičnost. Stoga se preporučuje da, u slučajevima kada je određen reproduktivni DNEL, procjenjivanje izloženosti obuhvati i kratkotrajno i dugotrajno izlaganje i to kako s obzirom na razinu tako i s obzirom na učestalost izlaganja.

B.8.4.1.2 Razvrstane dugotrajne opasnosti

U [Dodatku 3.](#) nalazi se tablica s razvrstavanjima koja mogu biti temelj potrebe procjenjivanja dugotrajnog izlaganja. Ako je dostupan DNEL, procjenjivanje izloženosti treba kvantitativno pokazati da prosječno izlaganje tijekom radnog dana (za radnike) ili potrošačkog dana (za potrošače) neće prekoračiti dugoročni DNEL. Ako DNEL nije dostupan, obvezna je kvalitativna karakterizacija rizika kojom se obrazlaže da mjere upravljanja rizikom opisane u scenariju izloženosti dostatno smanjuju na najmanju moguću mjeru, odnosno sprječavaju, izlaganje.

B.8.4.1.3 Nerazvrstane opasnosti

Uz razvrstane opasnosti podnositelj registracije treba razmotriti štetne učinke koji ne uzrokuju razvrstavanje. Ako kriteriji razvrstavanja utvrđene opasnosti nisu ispunjeni, ipak je možda moguće izvesti DNEL pa će tako procjenjivanje izloženosti biti obvezno (vidi slučajeve c) i d) u nastavku). Opasnost može postojati i ako tvar ne ispunjava kriterije za razvrstavanje i ne može se odrediti DNEL. Tada će podnositelj registracije morati razmotriti razinu i vrstu utvrđene opasnosti i obrazložiti uvjete uporabe opisane u scenariju izloženosti u kvalitativnoj karakterizaciji rizika (vidi slučajeve a) i b) u nastavku). U nastavku je navedeno nekoliko takvih primjera, ali u praksi može biti i drugih.

- Slučaj a): dokazi iz ispitivanja na ljudima, strukturne karakteristike i/ili razvrstavanje kao tvari koja izaziva preosjetljivost kože mogu nagovijestiti da bi tvar mogla izazvati preosjetljivost dišnog sustava, ali informacije nisu dovoljno određene da bi ispunile kriterije razvrstavanja. **Napomena:** mogu postojati ograničeni podaci o vrstama učinaka za koje u Uredbi REACH ne postoje standardni zahtjevi obavješćivanja. U takvim slučajevima postojeći dokazi mogu dovesti do zaključka da opasnost postoji pa je stoga potrebna procjena izloženosti.
- Slučaj b): dokazi da tvar može imati štetne učinke za dišni trakt, npr. iz istraživanja akutne toksičnosti s lokalnim nadraživanjem, u nedostatku prikladnih podataka o toksičnosti pri ponavljanoj dozi, mogu se koristiti za procjenu te krajnje točke.
- Slučaj c): opaženi su učinci koji ne rezultiraju razvrstavanjem za toksičnost kod ponovljene primjene, ali se ipak smatraju štetnima, kao što su teški učinci koji se pojavljuju samo pri

¹³ Ako je primjenjivo, treba uzeti u obzir dostupne granične vrijednosti izlaganja (GVI, eng. OEL).

razinama izlaganja iznad granične vrijednosti za razvrstavanje tvari kao toksične pri ponavljanoj dozi.

- Slučaj d): svi ostali opaženi štetni učinci za koje se može odrediti DNEL, ali koji ne rezultiraju razvrstavanjem.

B.8.4.2 OPSEG procjene izloženosti na opasnosti za okoliš¹⁴

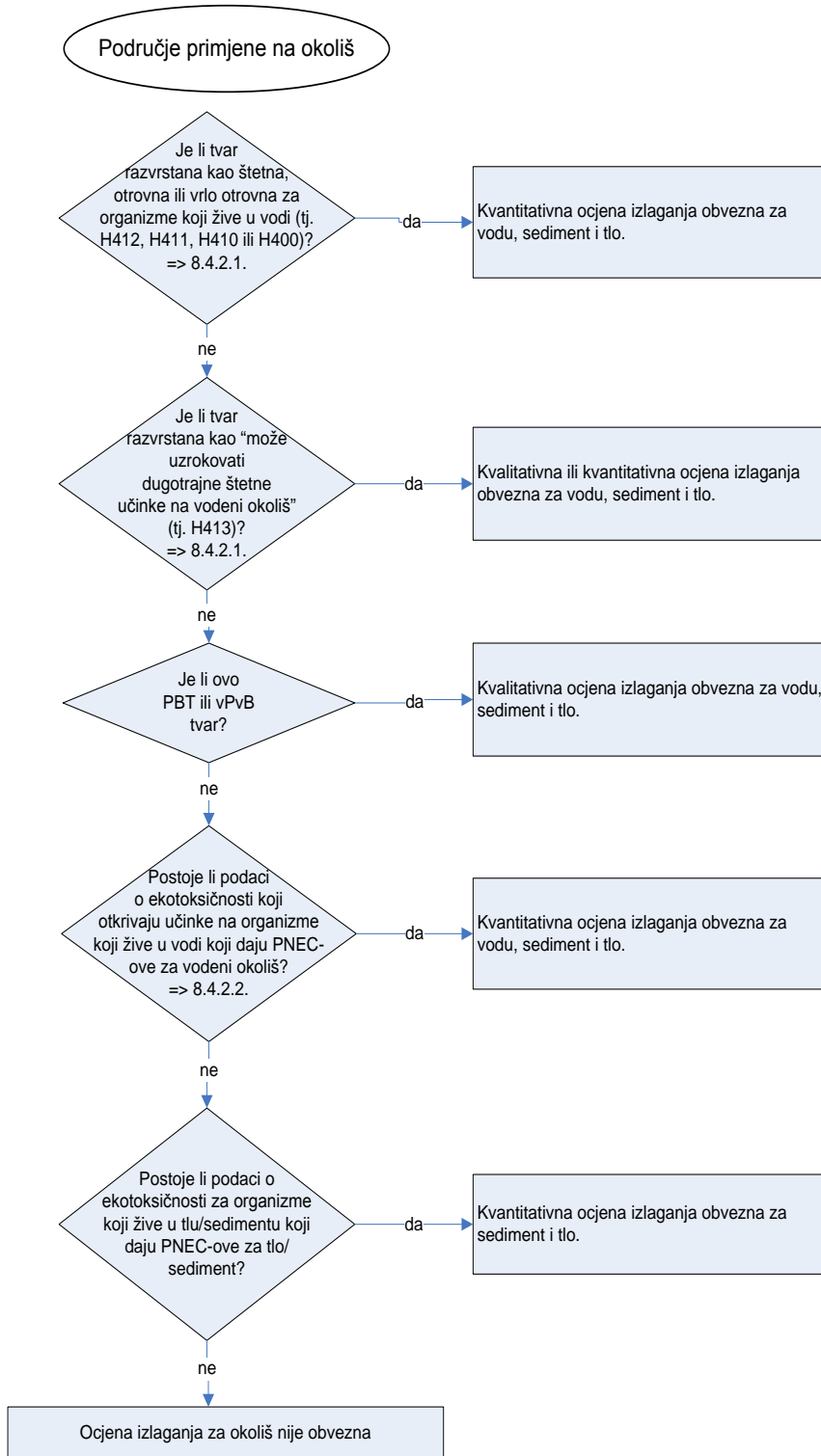
[Slika B-8-3](#) prikazuje postupak odlučivanja o potrebi procjenjivanja izloženosti za zdravlje ljudi i okoliš.

Kod ekotoksikoloških svojstava, proces donošenja odluka o tome koje ciljeve zaštite okoliša treba obuhvatiti u procjeni izloženosti, temelji se na načelima navedenim u poglavljima R.10. i R.16. Smjernica o IR/CSA. Pri razmatranju potrebe za procjenjivanjem izloženosti s obzirom na sekundarno trovanje, mogu se primijeniti kriteriji navedeni u odjeljku B.7.2.7. Smjernica o IR/CSA.

Sljedeći odjeljak posebno naglašava procjenjivanje izloženosti i karakterizaciju rizika za tvari slabo topljive u vodi. Upućuje se na načela i postupke određene u strategijama integriranog ispitivanja za vodu, tlo i sedimente, kao što su opisani u poglavljima 7b i 7c Smjernica o IR/CSA.

¹⁴ Napomena: Ove se smjernice ne odnose na metale.

Dio B: Hazard Assessment



NAPOMENE:

1. Učinci na postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda mogu se obično ocijeniti zajedno s karakterizacijom rizika za vodu.
2. Bit će slučajeva kad je ocjena izlaganja potrebna u drugačijim okolnostima, npr. da bi se ocijenilo sekundarno trovanje ili za tvari opasne za zrak. O njima će odlučiti ocjenitelj rizika od slučaja do slučaja.

Slika B-8-3: Prikaz postupka odlučivanja pri identifikaciji propisanog opsega procjene izlaganja na okoliš.

B.8.4.2.1 Razvrstane opasnosti

U Dodatku 4, nalazi se tablica s razvrstavanjima koja mogu biti temelj potrebe procjenjivanja izlaganja u okolišu.

Za tvari koje su razvrstane kao štetne, otrovne ili vrlo otrovne za vodeni okoliš (tj. H412, H411, H410 i H400), može se odrediti PNEC za vodu. U tim okolnostima postoje nerazvrstane opasnosti za sediment i tlo jer se toksičnost za organizme koji žive u vodi koristi kao pokazatelj zabrinutosti za organizme u sedimentu i tlu, te se provodi probir na karakterizaciju rizika uz pomoć metode ravnoteže razdjeljenja (EPM)¹⁵ kako bi se dobili PNEC-i za sediment i tlo. Dakle, kvantitativna procjena izloženosti, tj. izvođenje PEC-a, obvezna je za vodu, sediment i tlo.

Tvari koje su s obzirom na okoliš razvrstane samo kao 'Može uzrokovati dugotrajne štetne učinke na vodeni okoliš' (tj. H413) utvrđene su kao postojane u vodenom okolišu i potencijalno bioakumulativne na temelju ispitivanja ili drugih podataka. Kod tih tvari postoje i potencijalne opasnosti za sediment i tlo, jer su te tvari potencijalno bioakumulativne u svim organizmima i također su potencijalno postojane u sedimentu i tlu. Dakle, procjena izloženosti obvezna je za vodu, sediment i tlo, a, po potrebi, može biti kvantitativna ili kvalitativna.

PBT i vPvB tvari utvrđene su kao postojane i bioakumulativne (a prve i toksične) u okolišu kao cjelini. Dakle, kvalitativna procjena izloženosti obvezna je za vodu, sediment i tlo.

B.8.4.2.2 Nerazvrstane opasnosti

Ako postoje podaci o ekotoksičnosti koji otkrivaju učinke na organizme koji žive u vodi, ali tvar nije razvrstana kao opasna za vodeni okoliš, ipak se može odrediti PNEC za organizme koji žive u vodi, čime se ukazuje na opasnost za vodeni okoliš. U tim okolnostima postoje i nerazvrstane opasnosti za sediment i tlo jer se toksičnost za organizme koji žive u vodi koristi kao pokazatelj zabrinutosti za organizme u sedimentu i tlu, te se provodi probir na karakterizaciju rizika uz pomoć metode ravnoteže razdjeljenja (EPM)¹⁶ kako bi se dobili PNEC-i za sediment i tlo. Dakle, kvantitativna procjena izloženosti, tj. izvođenje PEC-a, obvezna je za vodu, sediment i tlo.

Ako postoje podaci o ekotoksičnosti koji pokazuju učinke na organizme u sedimentu, može se odrediti PNEC za sediment i postoji opasnost za taj segment. Dakle, obvezna je procjena izloženosti za sediment.

Ako postoje podaci o ekotoksičnosti koji pokazuju učinke na organizme u tlu, može se odrediti PNEC za tlo i postoji opasnost za taj segment. Dakle, obvezna je procjena izloženosti za tlo.

Učinci na postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda mogu se obično ocijeniti zajedno s karakterizacijom rizika za vodu.

Bit će slučajeva kad će procjena izloženosti biti potrebna u drugim okolnostima, primjerice za procjenu sekundarnog trovanja ili za tvari opasne za zrak. O njima procjenitelj rizika treba odlučivati od slučaja do slučaja.

B.8.5 Vrste procjenjivanja izloženosti i karakterizacije rizika

Ishod procjenjivanja opasnosti određuje vrstu procjenjivanja izloženosti i karakterizacije rizika.

¹⁵ U nedostatku informacija iz istraživanja tla i sedimenta, PNEC-i za te ciljeve zaštite mogu se izvesti iz informacija o toksičnosti za organizme koji žive u vodi, na temelju metode ravnoteže razdjeljenja (vidi poglavlje R.10.5.2.1. i R.10.6.1. Smjernica o IR/CSA). Ta je metoda primjenljiva u sljedećim uvjetima: nema specifičnog načina djelovanja koji bi upravljao adsorpcijom na sedimente; tvar nije visoko adsorptivna; na adsorpciju djeluje samo log Kow; nema dostupnih eksperimentalnih studija tla i sedimenta koje bi pokazale da nema očekivanih učinaka; za primjenu EPM-a na tvari čiji je log Pow >5 upućujemo čitatelje na Smjernice o IR/CSA, dio E.4.3.3.

¹⁶ Vidi bilješku 12.

Dio B: Hazard Assessment

B.8.5.1 Zdravlje ljudi

U [tablici B-8-2](#), sažeto su prikazane vrste procjenjivanja izloženosti koje mogu biti obvezne za zdravlje ljudi, kako bi se predočila povezanost opsega procjenjivanja izloženosti s karakterizacijom rizika i upravljanjem rizikom (više informacija nalazi se u Smjernicama o IR/CSA). Kombinira se područje primjene procjenjivanja izloženosti (putovi izlaganja i vrste učinaka) s propisanom vrstom karakterizacije rizika (kvantitativna ili kvalitativna) i odgovarajućim ciljem upravljanja rizikom (ograničavanje izlaganja na $RCR < 1$ ili svođenje izlaganja na najmanju moguću mjeru).

U prvom je stupcu [tablice B-8-2](#), naznačeno je li na temelju opaženih učinaka utvrđena opasnost. U sljedeće dvije kolone navedene su različite vrste razvrstanih učinaka te mogu li se odrediti DNEL-ovi. Ako je u koloni koja se odnosi na DNEL upisano „Ne“, to znači da za opaženi učinak dostupni podaci ili priroda učinka ne dopuštaju određivanje opisnika doze pa nije moguće odrediti „razinu bez učinka“.

Ishod određuje vrstu karakterizacije rizika (kvantitativna ili kvalitativna), cilj upravljanja rizikom (tj. ograničavanje izlaganja na razinu bez učinka ili svođenje izlaganja na najmanju moguću mjeru) i potrebnu vrstu procjene izloženosti (prosječno izlaganje tijekom dana i/ili jednokratno kratkotrajno izlaganje). Ako se ne može izračunati DNEL, možda će ipak biti potrebni elementi (polu)kvantitativnog procjenjivanja. Primjerice, može biti dostupna izvedena razina izloženosti s minimalnim učinkom (DMEL) koju se može usporediti s procjenama izloženosti karakterističnim za „izlaganje svedeno na najmanju moguću mjeru“. Ako nema DMEL-a, podnositelj registracije ipak treba podastrijeti procjene izloženosti kao dokaze o djelotvornosti mjera upravljanja rizikom opisanih u scenariju izloženosti.

Tablica B-8-2: Vrste procjenjivanja izloženosti i karakterizacije rizika za zdravlje ljudi

Jesu li opasnosti određene?	Ispunjeni kriteriji za razvrstavanje ¹⁷	Može li se odrediti DNEL?	Cilj upravljanja rizikom	Procjena izloženosti	Vrsta karakterizacije rizika
Da	Akutni lokalni učinci	Da	Ograničiti izlaganje na određenom putu na $RCR < 1$	Obvezna za kratkotrajno izlaganje	Kvantitativna
Da	Akutni lokalni učinci	Ne	Na najmanju moguću mjeru svesti izlaganje na određenom putu	Moguće potrebni dokazi	Kvalitativna ili polukvantitativna
Da	Akutni sustavni učinci	Da	Ograničiti kombinirano izlaganje na $RCR < 1$	Obvezna za kratkotrajno izlaganje	Kvantitativna
Da	Akutni sustavni učinci	Ne	Na najmanju moguću mjeru svesti izlaganje na svim putovima	Moguće potrebni dokazi	Kvalitativna ili polukvantitativna
Da	Kronični lokalni učinci	Da	Ograničiti izlaganje na određenom putu na $RCR < 1$	Obvezna za prosječno dnevno izlaganje	Kvantitativna
Da	Kronični lokalni učinci	Ne	Na najmanju moguću mjeru svesti izlaganje na određenom putu	Moguće potrebni dokazi	Kvalitativna ili polukvantitativna
Da	Kronični sustavni učinci	Da	Ograničiti kombinirano izlaganje na $RCR < 1$	Obvezna za prosječno dnevno izlaganje	Kvantitativna
Da	Kronični sustavni učinci	Ne	Na najmanju moguću mjeru svesti izlaganje na svim putovima	Moguće potrebni dokazi	Kvalitativna ili polukvantitativna
Da	Ne	Da	Ako utvrđene opasnosti ne rezultiraju razvrstavanjem, isto razlikovanje kao u		

¹⁷ Vidi oznake opasnosti koje ukazuju na akutne lokalne i sustavne učinke (Dodatak 2.) i kronične učinke (Dodatak 3.).

Jesu li opasnosti određene?	Ispunjeni kriteriji za razvrstavanje ¹⁷	Može li se odrediti DNEL?	Cilj upravljanja rizikom	Procjena izloženosti	Vrsta karakterizacije rizika
Da	Ne	Ne	gornjim redovima treba učiniti među vrstama učinaka i putovima izlaganja.		
Ne	Ne	Ne	Nije propisana procjena izloženosti za odgovarajući put i vrstu učinka. Napomena: Ako podnositelj registracije odstupa od standardnih zahtjeva obavješćivanja na temelju razmatranja izloženosti sukladno Prilogu XI. odjeljku 3. („ispitivanja uvjetovana izlaganjem posebno prilagođena pojedinoj tvari“), to treba opravdati procjenom izloženosti. Takva procjena izloženosti mora uvijek uključiti procjene izloženosti.		

S obzirom na zdravlje ljudi, važno je napomenuti sljedeće:

- lokalne i sustavne učinke treba razlikovati radi pripreme ciljanih mjera upravljanja rizikom i izvođenja odgovarajuće karakterizacije rizika za pojedinačne (lokalni učinci) ili kombinirane (sustavni učinci) putove izlaganja određenoj tvari. Nakon utvrđivanja potrebe za mjerama upravljanja rizikom za put izlaganja, stvarne mjere kojima se izlaganje ograničava ili svodi na najmanju moguću mjeru treba po mogućnosti poduzeti na izvoru izlaganja (tj. zadržavanje i nadzor tijekom proizvodnje imaju prednost pred osobnim zaštitnim sredstvima);
- kratkotrajne i dugotrajne učinke treba razlikovati radi pripreme ciljanih mjera upravljanja rizikom i moguće obveznih procjena izloženosti za vršno ili slučajno izlaganje;
- pri razlikovanju među vrstama opaženih lokalnih učinaka i odgovarajućim putovima izlaganja, treba uzeti u obzir nekoliko elemenata. Ako su opaženi učinci na kožu, trebaju uslijediti razmatranja mogućih učinaka na udisanje (osim ako ima dostatnih informacija o učincima na udisanje). Također se preporučuje da opažanje određenih akutnih lokalnih učinaka bude povod za provjeru ima li dugotrajnih učinaka koji bi bili slični s obzirom na mehanizam djelovanja. Primjer toga je nadraživanje kože ili očiju, koje može potaknuti zabrinutost ne samo za akutno nego i za dugotrajno nadraživanje dišnih putova. Učinak na dišni trakt relevantan je naravno samo ako tvar ima dovoljno visoki tlak pare ili stvara aerosol ili prašinu u predvidljivim uvjetima uporabe;
- dostupnost opisnika doze (pa time i mogućnost određivanja DNEL-a) mora se razlikovati od situacije kada se DNEL ne može izračunati za opažene učinke. Ako DNEL nije dostupan, cilj mjera upravljanja rizikom bit će smanjivanje izlaganja na najmanju moguću mjeru i karakterizacija rizika bit će kvalitativna. U toj situaciji, procjene izloženosti, a ne kvantitativna karakterizacija rizika, dokazat će djelotvornost mjera upravljanja rizikom.

B.8.5.2 Okoliš

Procjenjivanje izloženosti koje može biti propisano za okoliš može biti kvantitativno ili kvalitativno. Ono se može provesti u različitim segmentima okoliša: voda, sediment ili tlo. Cilj zaštite okoliša može se razlikovati od segmenta do segmenta. Uz to, ovisno o slučaju, mogu biti potrebne druge vrste procjenjivanja izloženosti za karakterizaciju rizika, npr. za procjenjivanje sekundarnog trovanja ili učinaka u zraku. Učinci na postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda mogu se obično ocijeniti zajedno s karakterizacijom rizika za vodu.

Dio B: Hazard Assessment

B.8.6 Dodatak 1.: Razredi opasnosti u Prilogu I. Uredbe (EZ) br. 1272/2008

Razred opasnosti	
2.	Fizikalne opasnosti
3.1.	Akutna toksičnost
3.2.	Nagrizajuće/nadražujuće za kožu
3.3.	Teška ozljeda oka/nadražujuće za oko
3.4.	Izazivanje preosjetljivosti dišnih putova ili kože
3.5.	Mutageni učinak na zametne stanice
3.6.	Karcinogenost
3.7.	Reproduktivna toksičnost: štetni učinci na spolnu funkciju i plodnost te na razvoj potomstva
3.8.	Specifična toksičnost za ciljane organe – jednokratno izlaganje (ne uključuje učinke narkotika)
3.9.	Specifična toksičnost za ciljane organe – ponavljano izlaganje
3.10.	Opasnost od aspiracije
4.1.	Opasno za vodeni okoliš
5.1.	Opasno za ozonski omotač

B.8.7 Dodatak 2.: Razvrstavanje s obzirom na učinke na zdravlje ljudi nakon kratkotrajnog izlaganja

U postupku procjenjivanja opasnosti zaključit će se treba li prema kriterijima opisanim u Uredbi CLP dodijeliti neku od sljedećih oznaka. Ako takve oznake treba dodijeliti, možda će biti obvezna procjena kratkotrajnog izlaganja (sustavnog ili lokalnog) jednim ili više putova izlaganja.

Akutna toksičnost 1 i 2: H300, H310, H330

Akutna toksičnost 3: H301, H311, H331

Akutna toksičnost 4: H302, H312, H332

Specifična toksičnost za ciljane organe – jednokratno izlaganje (TCOJ):

- Oštećenje organa: H370, H371
- Nadraživanje dišnog sustava: H335
- Pospanost i vrtoglavica: H336

Opasnost od aspiracije (udisanje ili gutanje): H304

Nagrizajuće za dišni sustav: EUH071

Otrovno u dodiru s očima: EUH070

Nagrizanje/nadraživanje kože: H314, H315

Ozbiljno oštećenje/nadraživanje očiju: H318, H319

Izazivanje preosjetljivosti dišnih putova/kože: H334, H317

Reproduktivna toksičnost: H360, H361, H362

Mutageni učinak na zametne stanice: H340, H341

Napomena: Kod reproduktivnih otrova i mutagena zametnih stanica, procjena kratkotrajnog izlaganja može također biti relevantna, budući da i jednokratno kratkotrajno izlaganje može izazvati štetne učinke.

B.8.8 Dodatak 3.: Razvrstavanje s obzirom na učinke na zdravlje ljudi nakon dugotrajnog izlaganja

U postupku procjenjivanja opasnosti zaključit će se treba li neku od sljedećih oznaka dodijeliti prema kriterijima opisanim u Uredbi CLP. Ako takve oznake treba dodijeliti, možda će biti obvezna procjena dugotrajnog izlaganja jednim ili više putova izlaganja.

Specifična toksičnost za ciljane organe – ponavljano izlaganje (TCOP): Oštećenje organa: H372, H373

Specifična toksičnost za ciljane organe – jednokratno izlaganje (TCOJ): Nadraživanje dišnog sustava: H335

Sušenje ili pucanje kože: EUH066

Nagrizajuće za dišni sustav: EUH071

Izazivanje preosjetljivosti dišnih putova, odnosno kože: H334, H317

Mutageni učinak na zametne stanice: H340, H341

Karcinogenost: H350, H351

Reproduktivna toksičnost: H360, H361, H362

B.8.9 Dodatak 4.: Razvrstavanje s obzirom na učinke na okoliš

Voda, sedimenti, tlo i mikrobn organizmi

U postupku procjenjivanja opasnosti zaključit će se treba li prema kriterijima opisanima u Uredbi CLP dodijeliti neku od sljedećih oznaka. U tom slučaju, obvezna je procjena izlaganja u okolišu.

H400: Vrlo otrovno za vodeni okoliš

H410: Vrlo otrovno za vodeni okoliš s dugotrajnim učincima

H411: Otrovno za vodeni okoliš s dugotrajnim učincima

H412: Štetno za vodeni okoliš s dugotrajnim učincima

H413: Može uzrokovati dugotrajne štetne učinke na vodeni okoliš

Sekundarno trovanje

U postupku procjene opasnosti zaključit će se treba li prema kriterijima opisanima u Uredbi CLP dodijeliti neku od sljedećih oznaka. Ako takve oznake za zdravlje ljudi treba dodijeliti, možda će biti obvezna procjena izlaganja s obzirom na sekundarno trovanje ako tvar ima $\log Kow \geq 3$ ili $BCF \geq 100$ i nije lako biorazgradiva.

H373: Može uzrokovati oštećenje organa tijekom produljene ili ponavljane izloženosti (kat. 2.)

H372: Uzrokuje oštećenje organa tijekom produljene ili ponavljane izloženosti (kat. 1.)

H360: Može štetno djelovati na plodnost ili naškoditi nerođenom djetetu (kat. 1A ili 1B)

H361: Sumnja na moguće štetno djelovanje na plodnost ili mogućnost štetnog djelovanja na nerođeno dijete (kat. 2.)

H362: Može štetno djelovati na djecu koja se hrane majčinim mlijekom

European Chemicals Agency
P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki
<http://echa.europa.eu>