

I EES-STOFNANIR

1. Sameiginlega EES-nefndin

2013/EES/46/01	Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 1152/2010 frá 8. desember 2010 um breytingu á reglugerð ráðsins (EB) nr. 440/2008 þar sem mælt er fyrir um prófunaraðferðir samkvæmt reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1907/2006 um skráningu, mat, leyfisveitingu og takmarkanir að því er varðar efni (efnareglurnar (REACH)) í því skyni að laga hana að tækniframförum	1
2013/EES/46/02	Framseld reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 1153/2011 frá 30. ágúst 2011 um breytingu á I. viðauka b við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 998/2003 að því er varðar tæknilegar kröfur varðandi bólusetningar gegn hundaæði.	27
2013/EES/46/03	Ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar frá 10. júní 2010 um leiðbeiningar fyrir útreikning á kolefnisbirgðum lands að því er varðar V. viðauka við tilskipun 2009/28/EB (2010/335/ESB)	28
2013/EES/46/04	Framkvæmdarákvörðun framkvæmdastjórnarinnar frá 19. desember 2011 um samræmdar nýtniviðmiðanir við aðskilda framleiðslu raforku og varma við beitingu tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2004/8/EB og um niðurfellingu ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar 2007/74/EB (tilkynnt með númeri C(2011) 9523) (2011/877/ESB)	51
2013/EES/46/05	Framkvæmdarákvörðun framkvæmdastjórnarinnar frá 21. ágúst 2012 samkvæmt tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 95/46/EB um fullnægjandi vernd persónuupplýsinga í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ að því er varðar vélræna gagnavinnslu persónuupplýsinga (tilkynnt með númeri C(2012) 5704) (2012/484/ESB)	57
2013/EES/46/06	Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2009/126/EB frá 21. október 2009 um II. áfanga endurheimtar bensínufu við eldsneytistöku fyrir vélknúin ökutæki á bensínstöðvum. . .	61
2013/EES/46/07	Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 640/2012 frá 6. júlí 2012 um breytingu á reglugerð (EB) nr. 440/2008 þar sem mælt er fyrir um prófunaraðferðir samkvæmt reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1907/2006 um skráningu, mat, leyfisveitingu og takmarkanir, að því er varðar efni, í því skyni að laga hana að tækniframförum (efnareglurnar (REACH))	65
2013/EES/46/08	Framseld reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 363/2012 frá 23. febrúar 2012 um reglur um málsmeðferð við viðurkenningu og afturköllun á viðurkenningu fyrir vöktunarstofnanir eins og kveðið er á um í reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) nr. 995/2010 um skyldur rekstraraðila sem setja timbur og timburvörur á markað.	131

2013/EES/46/09	Framkvæmdarákvörðun framkvæmdastjórnarinnar frá 19. desember 2012 samkvæmt tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 95/46/EB um fullnægjandi vernd persónuupplýsinga á Nýja-Sjálandi (tilkynnt með númeri C(2012) 9557) (2013/65/ESB)	136
2013/EES/46/10	Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2012/30/ESB frá 25. október 2012 um samræmingu verndarráðstafana, sem ætlað er að vera jafngildar í Bandalaginu og aðildarríki krefjast þegar almenningshlutafélög eru stofnuð og um tilskilið hlutafé og heimilaðar breytingar á hlutafé þeirra í skilningi annarrar málsgreinar 54.gr. sáttmálans um starfshætti Evrópusambandsins til að vernda hagsmuni félagsmanna og annarra	139
2013/EES/46/11	Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 563/2012 frá 27. júní 2012 um breytingu á VII. viðauka við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 882/2004 að því er varðar skrána yfir tilvísunarrannsóknarstofur ESB	163
2013/EES/46/12	Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2012/39/ESB frá 26. nóvember 2012 um breytingu á tilskipun 2006/17/EB að því er varðar tilteknar, tæknilegar kröfur varðandi prófanir á vefjum og frumum úr mönnum	165
2013/EES/46/13	Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2012/38/ESB frá 23. nóvember 2012 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta virka efninu cis-trikos-9-en við í I. viðauka við hana.	167
2013/EES/46/14	Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2012/40/ESB frá 26. nóvember 2012 um leiðréttingu á I. viðauka við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB um markaðssetningu sæfiefna	170
2013/EES/46/15	Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2012/41/ESB frá 26. nóvember 2012 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að rýmka færsluna um virka efnið nónansýru í I. viðauka við tilskipunina svo að færslan nái yfir sæfivöruflokk 2 . . .	172
2013/EES/46/16	Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2012/42/ESB frá 26. nóvember 2012 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta virka efninu vetnissýaníði við í I. viðauka við hana.	175
2013/EES/46/17	Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2012/43/ESB frá 26. nóvember 2012 um breytingu á tilteknum fyrirsögnum í I. viðauka við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB. .	178
2013/EES/46/18	Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2013/3/ESB frá 14. febrúar 2013 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að rýmka færsluna um virka efnið þíametoxam í I. viðauka við tilskipunina svo að færslan nái yfir vöruflokk 18	181
2013/EES/46/19	Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2013/4/ESB frá 14. febrúar 2013 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta virka efninu dídekýldímetylammóníumklóríði við í I. viðauka við hana.	185
2013/EES/46/20	Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2013/5/ESB frá 14. febrúar 2013 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta virka efninu pýríproxýfeni við í I. viðauka við hana	189
2013/EES/46/21	Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2013/6/ESB frá 20. febrúar 2013 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta virka efninu díflúbensúróni við í I. viðauka við hana.	193
2013/EES/46/22	Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 722/2012 frá 8. ágúst 2012 um tilteknar kröfur að því er varðar kröfurnar sem mælt er fyrir um í tilskipunum ráðsins 90/385/EBE og 93/42/EBE varðandi virk, ígræðanleg lækningatæki og lækningatæki þar sem vefir, upprunnir úr dýraríkinu, eru notaðir við framleiðsluna.	197

2013/EES/46/23	Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 245/2013 frá 19. mars 2013 um breytingu á reglugerð (EB) nr. 272/2009 að því er varðar skimun vökva, úðaefna og gels á flugvöllum í Evrópusambandinu	207
2013/EES/46/24	Framkvæmdarreglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 246/2013 frá 19. mars 2013 um breytingu á reglugerð (ESB) nr. 185/2010 að því er varðar skimun vökva, úðaefna og gels á flugvöllum í Evrópusambandinu	210
2013/EES/46/25	Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 1256/2012 frá 13. desember 2012 um breytingu á reglugerð (EB) nr. 1126/2008 um innleiðingu tiltekinna alþjóðlegra reikningsskilastaðla í samræmi við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1606/2002 að því er varðar alþjóðlegan reikningsskilastaðal, IFRS-staðal 7 og alþjóðlegan reikningsskilastaðal, IAS-staðal 32	214

II EFTA-STOFNANIR

- 1. Fastanefnd EFTA-rikkanna**
- 2. Eftirlitsstofnun EFTA**
- 3. EFTA-dómstóllinn**

III ESB-STOFNANIR

- 1. Framkvæmdastjórnin**

ESB-STOFNANIR

FRAMKVÆMDASTJÓRNIN

REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (ESB) nr. 1152/2010

2013/EES/46/01

frá 8. desember 2010

um breytingu á reglugerð ráðsins (EB) nr. 440/2008 þar sem mælt er fyrir um prófunaraðferðir samkvæmt reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1907/2006 um skráningu, mat, leyfisveitingu og takmarkanir að því er varðar efni (efnareglurnar (REACH)) í því skyni að laga hana að tækniframförum (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUBANDALAGANNA HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1907/2006 frá 18. desember 2006 um skráningu, mat, leyfisveitingu og takmarkanir að því er varðar efni (efnareglurnar (REACH)), um stofnun Efnastofnunar Evrópu, um breytingu á tilskipun 1999/45/EB og um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EB) nr. 793/93 og reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1488/94, sem og tilskipun ráðsins 76/769/EBE og tilskipunum framkvæmdastjórnarinnar 91/155/EBE, 93/67/EBE, 93/105/EB og 2000/21/EB ⁽¹⁾, einkum 3. mgr. 13. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 440/2008 ⁽²⁾ er að finna þær prófunaraðferðir sem skal beitt í þeim tilgangi að ákvarða eðlisefnafræðilega eiginleika, eiturhrif og visteiturhrif efna að því er varðar reglugerð (EB) nr. 1907/2006.
- 2) Nauðsynlegt er að uppfæra reglugerð (EB) nr. 440/2008 með megináherslu á að bæta við tveimur nýjum aðferðum til prófunar í glasi á augnertingu sem Efnahags- og framfarastofnunin hefur nýlega samþykkt til að fækka

dýrum sem eru notuð í tilraunaskyni í samræmi við tilskipun ráðsins 86/609/EBE frá 24. nóvember 1986 um samræmingu á ákvæðum í lögum og stjórnsýslufyrirmælum aðildarríkjanna um verndun dýra sem notuð eru í tilrauna- og vísindaskyni ⁽³⁾. Haft var samráð við hagsmunaaðila um þessi drög.

- 3) Því ber að breyta reglugerð (EB) nr. 440/2008 til samræmis við það.
- 4) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit nefndarinnar sem komið var á fót skv. 133. gr. reglugerðar (EB) nr. 1907/2006.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

Köflum B.47 og B.48 er bætt við B hluta viðaukans við reglugerð (EB) nr. 440/2008 eins og fram kemur í viðaukanum við þessa reglugerð.

2. gr.

Reglugerð þessi öðlast gildi á þriðja degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 8. desember 2010.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

José Manuel BARROSO

forseti.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 324, 9.12.2010, bls. 13. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 13/2012 frá 10. febrúar 2012 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, sjá EES-viðbæti við Stjórnartíðindi Evrópusambandsins nr. 34, 21.6.2012, bls. 24.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB L 396, 30.12.2006, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 142, 31.5.2008, bls. 1.

⁽³⁾ Stjtið. EB L 358, 18.12.1986, bls. 1.

VIÐAUKI

„B.47. BCOP-PRÓFUNARAÐFERÐIN (AÐFERÐ TIL PRÓFUNAR Á ÓGAGNSÆI OG GEGNDRÆPI GLÆRU ÚR NAUTGRIP (E. BOVINE CORNEAL OPACITY AND PERMEABILITY (BCOP) TEST METHOD) TIL GREININGAR Á EFNUM SEM ERU ÆTANDI OG MJÖG ERTANDI FYRIR AUGU

INNGANGUR

1. BCOP-prófunaraðferðin er aðferð til prófunar í glasi sem hægt er að nota, við tilteknaðar aðstæður og með tilteknum takmörkunum, til að flokka efni og blöndur sem ætandi og mjög ertandi fyrir augu (1., 2. og 3. heimild). Í þessari prófunaraðferð eru mjög ertandi efni skilgreind sem efni sem kalla fram augnskemmdir sem eru viðvarandi hjá kaninum í a.m.k. 21 dag eftir að efnið er borið á. Þótt BCOP-prófunaraðferðin sé ekki talin gild sem heildarvalkostur í stað augnprófunar í lífi á kaninum er hún ráðlögð sem hluti af stigskiptri prófunaráætlun vegna lögbundinnar flokkunar og merkingar innan tiltekna notkunarviðs (4. og 5. heimild). Prófunarefni og -blöndur (6. heimild) má flokka sem augnættandi eða mjög ertandi án þess að gera frekari prófanir á kaninum. Efni, sem reynist neikvætt í prófun, þarf að prófa á kaninum eftir raðprófunaráætlun eins og tilgreint er í OECD-viðmiðunarreglu 405 um prófanir (7. heimild) (kafla B.5 í þessum viðauka).
2. Tilgangurinn með þessari prófunaraðferð er að lýsa aðferðunum sem eru notaðar til að meta mátt prófunarefnisins til ætandi eða mjög ertandi áhrifa á augu með mælingu á getu þess til að kalla fram ógagnsæi og aukid gegndræpi í einangraðri glæru úr nautgrip. Eiturhrif á glæruna eru mæld með: i) skertri gegnumferð ljóss (ógagnsæi) og ii) aukinni gegnumferð natríumflúrskinslitar (gegndræpi). Mat á ógagnsæi og mat á gegndræpi glærunnar eftir váhrif frá prófunarefni eru sameinuð til að fá fram ertingarstig í glasi (e. In Vitro Irritancy Score (IVIS)) sem eru notuð til að flokka ertingarstig prófunarefnisins.
3. Augnertandi efni, sem kalla fram vefjaskemmdir sem ganga til baka á innan við 21 degi, og efni sem eru ekki ertandi hafa einnig verið prófuð með BCOP-prófunaraðferðinni. Nákvæmni og áreiðanleiki BCOP-prófunaraðferðarinnar hafa þó ekki verið formlega metin fyrir efni í þessum undirflokkum.
4. Skilgreiningar eru gefnar í 1. viðbæti.

ATRÍÐI, SEM ÞARF AÐ HAFI Í HUGA Í UPPHAFI, OG TAKMARKANIR

5. Þessi prófunaraðferð er byggð á aðferðarlýsingu fyrir BCOP-prófunaraðferðina, frá samræmingarnefnd stofnana um fullgildingu staðgönguaðferða (e. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM)) (8. heimild), sem var þróuð í kjölfar alþjóðlegrar fullgildingarrannsóknar (4., 5. og 9. heimild), með tillagi frá Evrópumíðstöð um fullgildingu staðgönguaðferða (e. European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM)) og miðstöð Japans fyrir fullgildingu staðgönguaðferða (e. the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM)). Aðferðarlýsingin er byggð á upplýsingum frá Stofnuninni um rannsóknir í glasi (e. Institute for In Vitro Sciences (IIVS)) og 124. aðferðarlýsingu INVITTOX (10. heimild) sem er aðferðarlýsingin sem var notuð í forfullgildingarrannsókninni á BCOP-greiningunni sem Evrópubandalagið styrkti og var gerð 1997–1998. Báðar þessar aðferðarlýsingar eru byggðar á aðferðafræði fyrir BCOP-greiningu sem Gautheron et al. voru fyrstir til að lýsa. (11).
6. Tilgreindar takmarkanir fyrir þessa prófunaraðferð byggjast á háu hlutfalli falsjálkvæðra niðurstaðna fyrir alkóhól og ketón og háu hlutfalli falsneikvæðra niðurstaðna fyrir föst efni sem eru skráð í fullgildingargagnabankann (sjá 44. mgr.) (5. heimild). Ef efni í þessum efnafræðilegu og eðlisfræðilegu flokkum eru ekki höfð í gagnasafninu bætir það umtalsvert áreiðanleika BCOP-prófunarinnar í öllum flokkunarkerfum ESB (Evrópusambandsins), EPA (Umhverfisverndarstofnunar Bandaríkjanna) og HSK (hnattsamræmda kerfisins (e. GHS)) (5. heimild). Miðað við tilgang þessarar greiningar (þ.e. að greina aðeins efni sem eru augnættandi eða mjög augnertandi) er hlutfall falsneikvæðra niðurstaðna ekki mikilvægt þar eð slík efni myndu því næst verða prófuð á kaninum eða, eftir því hvaða kröfur gilda samkvæmt reglum, með öðrum tilhlýðilega fullgiltum prófunum í glasi þar sem notuð er raðprófunaráætlun í samræmi við aðferðina með vægi rökstuddra vísbendinga. Auk þess gerði núverandi fullgildingargagnabanki ekki kleift að meta suma flokka iðefna eða vöruflokka (t.d. blöndur) á fullnægjandi hátt. Rannsakendur geta þó íhugað að nota þessa prófunaraðferð fyrir allar gerðir prófunarefna (þ.m.t. blöndur) og samþykka að jákvæð niðurstaða sé vísbending um ætandi eða mjög ertandi svörun. Þó skal túlka jákvæðar niðurstöður, sem eru fengnar með alkóhólum eða ketónum, með varúð vegna áhættunnar á ofutúlkun (e. over-prediction).
7. Allar aðferðir, þar sem notuð eru augu úr nautgripum og glæur úr nautgripum, skulu fylgja gildandi reglum og verklagi prófunarstöðvarinnar fyrir meðhöndlun á efnum sem eru unnin úr dýrum, þ.m.t., en ekki takmarkað við, vefjum og vefjavökvum. Mælt er til að notaðar séu alþjóðlegar varúðarráðstafanir fyrir rannsóknarstofur (12. heimild).
8. Þær takmarkanir eru á prófunaraðferðinni að hún tekur ekki til tárur- eða lituskaða þrátt fyrir að í henni sé tekið tillit til einhverra af áhrifunum á augu, sem eru metin með aðferðinni til prófunar á augnertingu hjá kaninum, og til alvarleika þeirra að einhverju marki. Þótt ekki sé heldur hægt að meta með BCOP-greiningu sem slíkir hvort vefjaskemmdir í augum gangi til baka þá hefur verið lagt til, á grundvelli rannsókna á kaninuugum, að nota megi mat á upphafsdýpt glæruskaða til að greina á milli áhrifa, sem ganga ekki til baka, og þeirra sem ganga til baka (13. heimild). Að lokum gefur BCOP-prófunaraðferðin ekki færi á mati á möguleikanum á altækum eiturhrifum sem tengjast váhrifum á augu.

9. Verið er að reyna að lýsa enn frekar gagnsemi og takmörkunum BCOP-greiningar að því er varðar sanngreiningu efna, sem eru ekki mjög ertandi, og efna sem eru ekki ertandi (sjá einnig 45. mgr.). Notendur eru einnig hvattir til að láta fullgildingarstofnunum í té sýnishorn og/eða gögn fyrir formlegt mat á hugsanlegum notum BCOP-prófunaraðferðarinnar í framtíðinni, þ.m.t. til að sanngreina efni, sem eru ekki mjög ertandi, og efni sem eru ekki ertandi.
10. Sérhver rannsóknarstofa, sem gerir þessa greiningu í fyrsta sinn, skal nota hæfnisíðefnin (e. proficiency chemical) sem kveðið er á um í 2. viðbæti. Rannsóknarstofu er heimilt að nota þessi efni til að sýna fram á tæknilega færni sína við beitingu BCOP-prófunaraðferðarinnar áður en hún leggur inn gögn, fengin með BCOP-greiningu, vegna lögbundinnar flokkunar í hættuflokka.

MEGINREGLUR PRÓFUNARINNAR

11. BCOP-prófunaraðferðin er líffærslíkan í glasi sem viðheldur í stuttan tíma eðlilegri lífeðlisfræðilegri og lífefnafræðilegri virkni glæru úr nautgrip. Með þessari prófunaraðferð eru skemmdir af völdum prófunarefnisins metnar með meginlegum mælingum á breytingum á ógagnsæi og gegndræpi glærunnar með ljósdeyfnimæli og litrófsmæli fyrir sýnilegt ljós eftir því sem við á. Báðar mælingarnar eru notaðar til að reikna út ertingarstig í glasi sem eru notuð við flokkun í glasi í hættuundirflokk (e. hazard category) fyrir ertingu til að spá fyrir um augnertergarmátt prófunarefnis í lífi (sjá „Viðmiðanir fyrir ákvarðanir“).
12. Í BCOP-prófunaraðferðinni eru notaðar einangraðar glæur úr augum nýslátraðra nautgripa. Ógagnsæi glæru er mælt sem það magn ljóss sem fer í gegnum hana. Gegndræpi er mælt meginlega sem það magn natríumflúrskinslitar sem fer gegnum alla þykkt glærunnar og mælist í ætinu í aftara hólfinu. Prófunarefnið er borið á yfirborð glæruþekjunnar með því að bæta því í fremra hólfi glæruhaldarans. Í 3. viðbæti er lýsing á glæruhaldara, sem er notaður í BCOP-prófunaraðferðinni, og skýringarmynd af honum. Hægt er að kaupa glæruhaldara frá mismunandi aðilum eða smíða hann.

Uppruni og aldur augna úr nautgripum og val á dýrategundum

13. Nautgripum, sem eru sendir í sláturhús, er oftast slátrað til manneldis eða annarra nota í viðskiptalegum tilgangi. Uppruni glæra, sem eru notaðar í BCOP-prófunaraðferðinni, er eingöngu heilbrigð dýr sem eru talin hæf til að fara inn í matvælaferlið. Þar eð þyngd nautgripa liggur á breiðu bili og fer eftir búfjárkyni, aldri og kyni er ekki ráðlögð ákveðin þyngd á dýrinu við slátrun.
14. Ef notuð eru augu úr misgömlum dýrum getur það haft í för með sér breytileika í stærðarmáli glæra. Glæur, sem eru $> 30,5$ mm að láréttu þvermáli og ≥ 1100 μm að þykkt í miðri glæru, fást yfirleitt úr nautgripum sem eru eldri en 8 ára en glæur, sem eru $< 28,5$ mm að láréttu þvermáli og < 900 μm að þykkt í miðri glæru, fást yfirleitt úr nautgripum sem hafa ekki náð 5 ára aldri (14. heimild). Af þessum sökum eru að jafnaði ekki notuð augu úr nautgripum sem eru eldri en 60 mánaða. Ekki er venja að nota augu úr gripum sem hafa ekki náð 12 mánaða aldri þar eð augun eru þá enn að þroskast og þykkt og þvermál glærunnar umtalsvert minna en gefið er upp fyrir fullorðna nautgrip. Þó er leyfilegt að nota glæru úr ungum dýrum (þ.e. 6–12 mánaða) þar eð henni fylgja nokkrir kostir, s.s. aukið framboð, þröngt aldursbil og minni hætta á hugsanlegum kúariðuváhrifum á starfsfólk (15. heimild). Þar eð gagnlegt væri að meta betur áhrif stærðar eða þykktar glæru á svörum við ætandi og ertandi efnum eru notendur hvattir til að gefa upp áætlaðan aldur og/eða þyngd dýranna sem glæurnar, sem eru notaðar í rannsókn, eru teknar úr.

Söfnun og flutningur augna til rannsóknarstofunnar

15. Starfsfólk sláturhúsa tekur augun. Augun skulu numin brott (e. enucleated) eins fljótt og hægt er eftir dauða dýrsins til að lágmarka vélrænan skaða og annan skaða á þeim. Til að koma í veg fyrir að augun komist í snertingu við efni sem eru hugsanlega ertandi skal starfsfólk sláturhússins ekki nota þvotta- og hreinsiefni við skolun á höfði dýrsins.
16. Augun skulu lögð í jafnaða saltlausn samkvæmt Hank (e. Hanks' Balanced Salt Solution (HBSS)) í hæfilega stóru íláti, svo að fljóti alveg yfir þau, og flutt á rannsóknarstofuna á þann hátt að skemmdir og/eða bakteríusmit verði í lágmarki. Þar eð augun eru tekin meðan á slátrun stendur geta þau komist í snertingu við blóð og önnur líffræðileg efni, þ.m.t. bakteríur og aðrar örverur. Það er því mikilvægt að tryggja að áhætta á mengun sé í lágmarki (t.d. með því að geyma ílátið með augunum á blautum ís og með því að bæta sýkladreypandi efnum í saltlögin sem augun eru geymd í meðan á flutningi stendur, t.d. penisillíni í styrknum 100 IU/ml og streptómýsini í styrknum 100 $\mu\text{g/ml}$).
17. Tímabilið milli töku augnanna og notkunar glærunna samkvæmt BCOP-prófunaraðferðinni skal vera sem styst (að jafnaði skulu þau notuð sama dag og þau eru tekin) og skal sýnt fram á að lengd þess spilli ekki niðurstöðum rannsóknarinnar. Þær niðurstöður eru byggðar á valviðmiðunum fyrir augun sem og jákvæðum og neikvæðum svörum úr samanburðarprófunum. Öll augu, sem eru notuð í greiningunni, skulu vera úr sama samsafni augna, teknu á tilteknum degi.

Valviðmiðanir fyrir augu sem eru notuð í BCOP-prófunaraðferðinni

18. Þegar komið er með augun á rannsóknarstofuna skal skoða vandlega hvort á þeim eru gallar, þ.m.t. ógagnsæi, rispur og nýæðun (e. neovascularisation). Aðeins skal nota glærur úr augum sem eru laus við slíka galla.
19. Gæði hverrar glæru eru einnig metin á síðari stigum greiningarinnar. Farga skal glærum sem eru ógagnsærri en sem nemur sjö ógagnsæiseiningum eftir einnar klukkustundar jafnvægistíma (ATH.: ljósdeyfnimælirinn skal kvarðaður með ógagnsæisstöðlum sem eru notaðir til að ákvarða ógagnsæiseiningarnar, sjá 3. viðbæti).
20. Hver meðferðarhópur (prófunarefni og samskeiða jákvæður og neikvæður samanburður) samanstandur af minnst þremur augum. Nota skal þrjár glærur sem neikvæðar samanburðarglærur í BCOP-greiningunni. Þar eð allar glærur eru skornar brott úr heilu auga og komið fyrir í glæruhólfnum er hugsanlegt að skemmd eftir meðhöndlun hafi áhrif á ógagnsæis- og gegndræpisgildi hverrar glæru (að neikvæða samanburðinum meðtöldum). Auk þess eru ógagnsæis- og gegndræpisgildi neikvæðu samanburðarglæranna notuð til að leiðrétta ógagnsæis- og gegndræpisgildi prófuðu glæranna og jákvæða samanburðarins við útreikning á ertingarstigi í glasi.

VINNUAÐFERÐ**Undirbúningur augnanna**

21. Gallalausar glærur eru skornar úr með 2–3 mm brún af hvítunni áhangandi til að auðvelda meðhöndlunina, sem á eftir kemur, og þess gætt að skadda ekki glæruþekjuna og -innþekjuna. Einangruðum glærum er komið fyrir í sérhönnuðum glæruhöldurum sem samanstanda af fremri og aftari hólfum, það fremra með skilfleti við glæruþekjuna og það aftara við innþekju hennar. Bæði hólfín eru fyllt algerlega með forhituðu lágmarksæti Eagles (e. Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM)) (aftara hólfíð á undan) og tryggt að ekki myndist neinar loftbólur. Búnaðurinn er síðan jafnvægisstilltur við $32 \pm 1^\circ\text{C}$ í a. m. k. eina klukkustund til að glærurnar jafnvægisstillist við ætið og til að í þeim náist eðlileg efnaskiptavirkni, að því marki sem unnt er (hitastig yfirborðs glærunnar í lífi er u.þ.b. 32°C).
22. Þegar jafnvægisstillingartímabilinu lýkur er nýju EMEM-æti bætt í bæði hólfín og gerðar grunnviðmiðunarmælingar á ógagnsæi fyrir hverja glæru. Öllum glærum með stórsæjar vefjaskemmdir (t.d. rispur, litun, nýæðun) eða ógagnsæi, sem er > 7 ógagnsæiseiningar, er fargað. Meðalógagnsæi allra jafnvægisstilltu glæranna er reiknað út. Minnst þrjár glærur, með ógagnsæisgildi sem eru nærri meðalgildinu fyrir allar glærur, eru valdar sem glærur í neikvæðan samanburð (eða samanburð með leysi). Þeim glærum, sem eftir eru, er þá skipt í meðferðarhópa og jákvæða samanburðarhópa.
23. Varmarýmd vatns er meiri en lofts og hitaskilyrði í vatni því stöðugri á stöðutímanum (e. incubation). Því er mælt með því að nota vatnsbað til að halda glæruhaldaranum og innihaldi hans við $32 \pm 1^\circ\text{C}$. Þó ert hægt að nota lofthitakassa (e. air incubator) ef þess er gætt að viðhalda stöðugleika hitastigsins (t.d. með því að forhita haldarann og ætið).

Prófunarefnið borið á

24. Notaðar eru tvær mismunandi aðferðarlýsingar, önnur fyrir vökva og yfirborðsvirk efni (föst eða fljótandi) og hin fyrir óyfirborðsvirk efni.
25. Vökvar eru prófaðir óþynntir en yfirborðsvirk efni eru prófuð við styrkinn 10% (massi/rúmmál) í 0,9% natríumklóríðlausn, eimuðu vatni eða öðrum leysi sem hefur verið sýnt fram á að hafi engin skaðleg áhrif á prófunarkerfið. Hálföst efni, krem og vax eru oftast prófuð sem vökvar. Ef annar þynningarstyrkur er notaður skal það rökstutt. Glærurnar eru látnar verða fyrir váhrifum frá vökvum og yfirborðsvirkum efnum í 10 mínútur. Ef aðrir váhrifatimar eru notaðir skal það stutt fullnægjandi, vísindalegum rökum.
26. Óyfirborðsvirk, föst efni eru að jafnaði prófuð sem lausnir eða sviflausnir í 20% styrk í 0,9% natríumklóríðlausn, eimuðu vatni eða öðrum leysi sem sýnt hefur verið fram á að hafi engin skaðleg áhrif á prófunarkerfið. Við ákveðnar aðstæður og með nægum vísindalegum rökum er einnig heimilt að prófa föst efni í hreinu formi með því að bera þau beint á yfirborð glærunnar með aðferðinni með opnu hólfí (sjá 29. mgr.) Glærur eru látnar verða fyrir váhrifum frá föstum efnum í fjórar klukkustundir en heimilt er, eins og með vökva og yfirborðsvirk efni, að nota aðra váhrifatíma ef það er stutt fullnægjandi vísindalegum rökum.
27. Hægt er að nota aðrar aðferðir við meðhöndlun prófunarefnisins sem fara eftir eðlisfræðilegum og efnafræðilegum eiginleikum þess (t.d. föst efni, vökvar, seigfljótandi vökvar eða vökvar sem eru ekki seigfljótandi). Mikilvægasti þátturinn er að tryggja að prófunarefnið þeki yfirborð þekjunnar nægilega vel og að það sé fjarlægð nægilega vel á skolonarstiginu. Að jafnaði er notuð aðferð með lokuðu hólfí fyrir prófunarefni sem eru ekki seigfljótandi eða lítið eitt seigfljótandi en aðferð með opnu hólfí fyrir prófunarefni sem eru hálfseigfljótandi og seigfljótandi og fyrir föst efni í hreinu formi.

28. Í aðferðinni með lokuðu hólfi er nóg af prófunarefni (750 µl) til að þekja þekjuhlið glærunnar sett í fremra hólfið gegnum skammtagötin ofan á hólfinu og þeim síðan lokað með hólfatöppunum meðan á váhrifum stendur. Það er mikilvægt að tryggja að hver glæra sé látin verða fyrir váhrifum frá prófunarefninu í hæfilega langan tíma.
29. Í aðferðinni með opnu hólfi eru hringlaga þéttið og glerglugginn fjarlægð af fremra hólfinu fyrir meðhöndlunina. Samanburðar- eða prófunarefnið (750 µl, eða nóg af prófunarefni til að þekja glæruna alveg) er borið beint á yfirborð glæruþekjunnar með örpípettu. Ef erfitt er að pípla prófunarefni má setja prófunarefnið undir þrýstingi í ruðningspípettu til hagræðis við skömmtnunina. Oddi ruðningspípettunnar er stungið inn í skömmtnunarenda sprautunnar svo að hægt sé að setja efnið inn í ruðningspípettuna með þrýstingi. Um leið og pípettubullan er dregin upp er þrýst á bulluna í sprautunni. Ef loftbólur koma í ljós í oddi pípettunnar er prófunarefnið fjarlægt (því þrýst út) og ferlið endurtekið þar til oddurinn er fylltur og án loftbóla. Ef það er nauðsynlegt er hægt að nota venjulega sprautu (án nálar) þar eð hún gerir kleift að mæla nákvæmlega rúmmál prófunarefnisins og auðveldara verður að bera það á yfirborð glæruþekjunnar. Eftir skömmtnunina er glugginn aftur settur á sinn stað á fremra hólfinu til að endurskapa lokað kerfi.

Stöðutími eftir váhrif

30. Eftir váhrifatímabilið er prófunarefnið, neikvæði samanburðurinn eða jákvæði samanburðurinn fjarlægður úr fremra hólfinu og þekjan þvegin minnst þrisvar sinnum (eða þar til ekki er hægt að sjá nein merki um prófunarefnið) með EMEM-æti (sem inniheldur fenólrauðan litvísí). Æti með fenólrauðum litvísí er notað til skolonar þar eð unnt er, með því að vakta breytingar á fenólrauða litvísinum, að ákvarða hversu vel tekst að skola burt súrum eða basískum efnum. Glæurnar eru þvegnar oftast en þrisvar sinnum ef fenólrauði litvísirinn er enn mislitur (gulur eða purpurrauður) eða ef prófunarefnið er enn sýnilegt. Þegar ætið er laust við prófunarefni eru glæurnar skolaðar einu sinni að lokum með EMEM-æti (án fenólrauðs litvísís). EMEM-ætið (án fenólrauðs litvísís) er notað til lokaskolonar til að tryggja að fenólrauði litvísirinn hafi verið fjarlægður úr fremra hólfinu fyrir mælinguna á ógagnsæi. Þá er fremra hólfið fyllt aftur með nýju EMEM-æti án fenólrauðs litvísís.
31. Við prófun á vökvum og yfirborðsvirkum efnum eru glæurnar látnar standa (e. incubated) eftir skolon við 32 ± 1 °C í tvær klukkustundir til viðbótar. Við tilteknað aðstæður getur verið gagnlegt að lengja eftirváhrifatímann og er hægt að meta það í hverju tilviki fyrir sig. Glæur, sem eru meðhöndlaðar með föstum efnum, eru skolaðar vandlega við lok fjögurra klukkustunda váhrifatímans en þurfa ekki frekari stöðutíma.
32. Við lok stöðutímans eftir váhrifatímann, þegar um er að ræða vökva og yfirborðsvirk efni, og við lok fjögurra tíma váhrifatímans, þegar um er að ræða óyfirborðsvirk, föst efni, eru ógagnsæi og gegndræpi hverrar glæru skráð. Auk þess er hver glæra athuguð sjónrænt og viðeigandi athugasemdir skráðar (t.d. flögnun vefja, leifar prófunarefnis, óeinsleit ógagnsæismynstur). Þessar athuganir geta verið mikilvægar þar eð þær kunna að endurspeglast í breytileika í ljósdeyfnimælingunum.

Samanburðarefni

33. Í hverri tilraun er samskeiða, neikvæður samanburður eða samanburður með leysi eða burðarefni, og jákvæður samanburður.
34. Þegar fljótandi efni er prófað óþynnt er samskeiða, neikvæður samanburður (t.d. 0,9% natríumklóríðlausn eða eimað vatn) hafður með í BCOP-prófunaraðferðinni til þess að hægt sé að greina ósértækar breytingar í prófunarkerfinu og til að gefa grunnviðmiðun fyrir endapunkta rannsóknarinnar. Það tryggir einnig að greiningarskilyrðin leiði ekki af sér óæskilega ertingarsvörun.
35. Þegar þynnt, fljótandi efni, yfirborðsvirkt efni eða fast efni er prófað er samskeiða samanburðarhópur með leysi eða burðarefni hafður með í BCOP-prófunaraðferðinni til þess að hægt sé að greina ósértækar breytingar í prófunarkerfinu og til að gefa grunnviðmiðun fyrir endapunkta greiningarinnar. Aðeins má nota leysi eða burðarefni sem sýnt hefur verið fram á að hafi engin skaðleg áhrif á prófunarkerfið.
36. Þekkt, augnertandi efni er haft með í hverri tilraun sem samskeiða, jákvæður samanburður til að sannreyna að fram komi viðeigandi svörun. Þar eð BCOP-greiningin er notuð í þessari prófunaraðferð til að greina ætandi eða mjög ertandi efni er æskilegt að jákvæði samanburðurinn sé viðmiðunarefni sem framkallar kröftuga svörun með þessari prófunaraðferð. Til að tryggja að hægt sé að meta breytileika í svörun jákvæða samanburðarins yfir tíma skal ertingarsvörunin þó ekki vera of kröftug.
37. Dæmi um jákvæðan samanburð fyrir fljótandi prófunarefni eru dímetýlformamið eða 1% natríumhýdroxíð. Dæmi um jákvæðan samanburð fyrir föst prófunarefni er 20% (þyngd á móti rúmmáli) imidasól í 0,9% natríumklóríðlausn.

38. Viðmiðunarefni (e. benchmark substance) eru gagnleg til að meta augneringarmátt óþekktra iðefna í tilgreindum iðefna- eða vöruflokki eða til að meta hlutfallslegan ertingarmátt augnertandi efni á tilteknu ertingarsvörundarsviði.

Endapunktur mældir

39. Ógagnsæi er ákvarðað út frá því magni ljóss sem fer í gegnum glærana. Ógagnsæi glæru er mælt meginlega með ljósdeyfnimæli sem gefur ógagnsæisgildi, mæld á samfelldum kvarða.
40. Gegndræpi er ákvarðað með hliðsjón af magni natríumflúrskinslitar sem flæðir gegnum öll frumulög glærunnar (þ.e. þekjuna á ytra yfirborði glærunnar og gegnum innþekjuna á innra yfirborði hennar). 1 ml af natríumflúrskinslausn (4 eða 5 mg/ml, ef prófaðir eru, annars vegar, vökvar og yfirborðsvirk efni eða, hins vegar, óyfirborðsvirk, föst efni sem eru ekki yfirborðsvirk) er bætt í fremra hólf glæruhalðarans, sem hefur skilflöt við þekjuhlið glærunnar, en fremra hólflið, sem hefur skilflöt við innþekjuhlið glærunnar, er fyllt af nýju EMEM-æti. Því næst er glæran í halðaranum látin standa í láréttri stöðu í 90 ± 5 mín. við 32 ± 1 °C. Magn natríumflúrskins, sem flæðir inn í aftara hólflið, er mælt meginlega með litrófsmælingu í útfjólubláu eða sýnilegu ljósi (e. UV/VIS spectrophotometry). Litrófsmælingar, metnar við 490 nm, eru skráðar sem ljóspéttnigildi (OD490) eða gleypnigildi sem eru mæld á samfelldum kvarða. Gegndræpisgildi flúrskinslausnarinnar eru ákvörðuð með því að nota OD490-gildi sem eru byggð á litrófsmæli fyrir sýnilegt ljós með 1 cm staðlaða ljósmælilengd.
41. Einnig er hægt að nota lesara fyrir 96 hola örtitrunarbakka, að því tilskildu að i) hægt sé að fastsetja línulegt svið bakkalesarans við ákvörðun á OD490-gildum flúrskinslausnar og ii) notað sé rétt rúmmál flúrskinslausnarsýna í 96 holu bakkannum svo að OD490-gildin sem fást jafngildi 1 cm stöðluðu ljósmælilengdinni (til þess gæti þurft fleytifulla holu, oftast um 360 ml).

GÖGN OG SKÝRSLUGJÖF

Mat á gögnum

42. Þegar búið er að leiðrétta ógagnsæisgildi og meðalgildi gegndræpis (OD490) fyrir bakgrunnsgagnsæisgildi og OD490-gegndræpisgildi neikvæða samanburðarins skal sameina meðalgildi ógagnsæis og meðalgildi OD490-gegndræpis fyrir hvern meðferðarhóp í reynsluformúlu til að reikna ertingarstig í glasi fyrir hvern meðferðarhóp sem hér segir:

$$\text{Ertingarstig í glasi} = \text{meðalgildi ógagnsæis} + (15 \times \text{meðalgildi OD490-gegndræpis})$$

Sina et al. (16. heimild) skýrðu frá því að þessi formúla hefði verið leidd út meðan á innanhúss- og fjölsetrarannsóknnum stóð. Gögn, sem fengin voru fram í rannsókn margra rannsóknarstofa á röð 36 efnasambanda, voru sett í fjölbreytugreiningu til að finna þá formúlu sem fellur best að bæði gögnunum í lífi og í glasi. Vísindamenn tveggja mismunandi fyrirtækja gerðu þessa greiningu og leiddu út nánast eins jöfnur.

43. Einnig skal meta ógagnsæis- og gegndræpisgildi óháð hvort öðru til að ákvarða hvort prófunarefni kallar fram ætingu eða mikla ertingu með aðeins öðrum af endapunktunum tveimur (sjá „Viðmiðanir fyrir ákvarðanir“).

Viðmiðanir fyrir ákvarðanir

44. Efni sem kallar fram ertingarstig í glasi, sem er $\geq 55,1$, er skilgreint sem ætandi efni eða mjög ertandi efni. Ef prófunarefnið er ekki greint sem augnætandi efni eða mjög ertandi efni eins og tilgreint er í 1. mgr. skal gera frekari prófanir til flokkunar og merkingar þess. Heildarnákvæmni BCOP-prófunaraðferðarinnar er 79% (113/143) til 81% (119/147), hlutfall falsjákvæðra niðurstaðna 19% (20/103) til 21% (22/103) og hlutfall falsneikvæðra niðurstaðna 16% (7/43) til 25% (10/40) þegar aðferðin er borin saman við gögn úr augnprófunaraðferð í lífi á kanínum sem eru flokkuð samkvæmt flokkunarkerfum EPA (1. heimild), ESB (2. heimild) eða HSK (3. heimild). Þegar efni í tilteknum efnaflokkum (þ.e. alkóhól, ketón) eða eðlisfræðilegum flokkum (þ.e. föst efni) eru ekki höfð í gagnasafninu er nákvæmni BCOP-prófunaraðferðarinnar innan ESB- EPA- og HSK-flokkunarkerfanna á bilinu 87% (72/83) til 92% (78/85), hlutfall falsjákvæðra niðurstaðna á bilinu 12% (7/58) til 16% (9/56) og hlutfall falsneikvæðra niðurstaðna á bilinu 0% (0/27) til 12% (3/26).
45. Jafnvel þótt prófunarefni flokkist ekki sem ætandi eða mjög ertandi fyrir augu geta gögn sem fást með BCOP-prófunaraðferðinni verið gagnleg, í tengslum við prófunargögn úr augnprófun í lífi á kanínum eða úr tilhlýðilega fullgiltir prófun í glasi; við frekara mat á gagnsemi og takmörkunum BCOP-prófunaraðferðarinnar við sanngreiningu efna sem eru ekki mjög ertandi og efna sem eru ekki ertandi (verið er að þróa leiðbeiningarskjal um notkun aðferða til prófunar í glasi á augneiturhrifum).

Viðmiðanir fyrir samþykkt rannsóknar

46. Prófun telst samþykktarhæf ef ertingarstig (IVIS) jákvæða samanburðarins er innan tveggja staðalfrávika frá núverandi rannsóknarsögulegu meðaltali en það skal uppfært a.m.k. á þriggja mánaða fresti eða í hvert sinn sem samþykktarhæf prófun er gerð í rannsóknarstofnum þar sem prófanir eru sjaldan framkvæmdar (þ.e. sjaldnar en einu sinni í mánuði). Svaranir úr neikvæða samanburðinum eða samanburðinum með leysi eða burðarefni skulu hafa lægri niðurstöðugildi ógagnsæis og gegndræpis en sem nemur fastsettum efri mörkum fyrir bakgrunnsgildi ógagnsæis og gegndræpis fyrir glætur úr nautgripum sem eru meðhöndlaðar með neikvæðum samanburði eða samanburði með leysi eða burðarefni.

Prófunarskýrsla

47. Í prófunarskýrslunni skulu vera eftirfarandi upplýsingar ef þær skipta máli fyrir framkvæmd rannsóknarinnar:

Prófunar- og samanburðarefni

Efnaheiti, s.s. byggingarheiti sem Upplýsingaþjónustan um íðefni (CAS) notar, og þar á eftir önnur þekkt heiti,

CAS-skráningarnúmer (CAS-nr.) ef það er þekkt.

Hreinleiki og samsetning efnisins eða blöndunnar (í hundradshlutum miðað við þyngd) að því marki sem þær upplýsingar eru tiltækar.

Eðlisefnafræðilegir eiginleikar sem skipta máli fyrir framkvæmd rannsóknarinnar, s.s. eðlisástand, rokgirni, sýrustig, stöðugleiki, efnaflokkur og vatnsleysni.

Meðhöndlun prófunarefnanna eða samanburðarefnanna fyrir prófunina, ef við á (t.d. hitun og mölun).

Stöðugleiki, ef hann er þekktur.

Upplýsingar um bakhjarl og prófunarstöð

Heiti og heimilisfang bakhjarls, prófunarstöðvar og rannsóknarstjóra,

tilgreining á uppruna augnanna (þ.e. fyrirtækið þar sem þau voru tekin),

skilyrði við geymslu og flutning augnanna (t.d. dagur og stund þegar þau voru tekin, tíminn sem leið fram að því að prófun hófst, flutningslausan og hitaskilyrði, hvort notuð voru sýkladrepandi efni),

tilteknir eiginleikar dýranna sem augun voru tekin úr (t.d. aldur, kyn og þyngd gjafadýrsins) ef þær upplýsingar eru tiltækar.

*Rökstuðningur fyrir vali á prófunaraðferð og aðferðarlýsingin sem er notuð**Heilleiki prófunaraðferðarinnar*

Verklagið sem er notað til að tryggja heilleika (þ.e. nákvæmni og áreiðanleika) prófunaraðferðarinnar yfir tíma (t.d. reglubundin prófun á hæfnisefnum (e. proficiency substance), notkun rannsóknarsögulegra gagna um neikvæðan og jákvæðan samanburð).

Viðmiðanir fyrir samþykktarhæfa prófun

Viðunandi svið fyrir samskeiða, jákvæðan og neikvæðan samanburð, byggð á rannsóknarsögulegum gögnum.

Viðunandi svið fyrir samskeiða viðmiðunarsamanburð, byggð á rannsóknarsögulegum gögnum, ef við á.

Prófunarskilyrði

Lýsing á prófunarkerfinu sem er notað.

Gerð hornhimnuhaldarans sem er notaður.

Kvörðunarupplýsingar fyrir búnað sem er notaður til að mæla ógagnsæi og gegndræpi (t.d. ljósdeyfnimæli og litrófsmæli).

Upplýsingar um nautgripaglærurnar sem eru notaðar, þ.m.t. yfirlýsingar um gæði þeirra.

Upplýsingar um prófunaraðferðina sem er notuð.

Styrkgildi prófunarefnisins eða prófunarefnanna sem eru notuð.

Lýsingar á öllum breytingum á prófunarferlinu.

Tilvísanir í rannsóknarsöguleg gögn fyrir líkanið (t.d. neikvæðan og jákvæðan samanburð, hæfnisefni, viðmiðunarefni).

Lýsing á þeim matsviðmiðunum sem eru notaðar.

Niðurstöður

Gögn úr hverju prófunarsýni, sett upp í töflu (t.d. ógagnsæis- og OD490-gildi og útreikningur á ertingarstigum í glasi fyrir prófunarefnið og jákvæða og neikvæða samanburðinn og viðmiðunarsamanburðinn, ef haft með, í töfluformi, þ.m.t. gögn úr samhliða, endurteknum prófunum, eins og við á, og meðaltöl $\pm$ staðalfrávik fyrir hverja tilraun.

Lýsing á öðrum áhrifum sem fram komu.

Umfjöllun um niðurstöðurnar

Niðurstaða

HEIMILDIR

- 1) U.S. EPA (1996). Label Review Manual: 2nd Edition. EPA737-B-96-001. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.
- 2) Reglugerð (EB) nr. 1272/2008 frá 16. desember 2008 um flokkun, merkingu og pökkun efna og blandna, um breytingu og niðurfellingu á tilskipunum 67/548/EBE og 1999/45/EB og um breytingu á reglugerð (EB) nr. 1907/2006. Stjtið. ESB L 353, 31.12.2008, bls. 1.
- 3) UN (2007). Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). Second revised edition, New York & Geneva: United Nations Publications, 2007. Aðgengilegt á:

[http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev02/02files_e.html]

- 4) ESAC (2007). Statement on the conclusion of the ICCVAM retrospective study on organotypic in vitro assays as screening tests to identify potential ocular corrosives and severe eye irritants. Aðgengilegt á:

[<http://ecvam.jrc.it/index.htm>]

- 5) ICCVAM (2007). Test Method Evaluation Report - In Vitro Ocular Toxicity Test Methods for Identifying Ocular Severe Irritants and Corrosives. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) and the National Toxicology Program (NTP) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM). NIH Publication No: 07-4517. Aðgengilegt á:

[http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_tmer.htm]

- 6) Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1907/2006 frá 18. desember 2006 um skráningu, mat, leyfisveitingu og takmarkanir, að því er varðar efni (efnareglurnar (REACH)), um stofnun Efnastofnunar Evrópu, um breytingu á tilskipun 1999/45/EB og um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EBE) nr. 793/93 og reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1488/94, sem og tilskipun ráðsins 76/769/EBE og tilskipunum framkvæmdastjórnarinnar 91/155/EBE, 93/67/EBE, 93/105/EB og 2000/21/EB. Stjtið. ESB L 396, 30.12.2006, bls. 1.

- 7) OECD (2002). Test Guideline 405. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Acute eye irritation/corrosion. Aðgengilegt á:

[http://www.oecd.org/document/40/0,2340,en_2649_34377_37051368_1_1_1_1,00.html]

- 8) ICCVAM (2007). ICCVAM Recommended BCOP Test Method Protocol. Í: ICCVAM Test Method Evaluation Report - In Vitro Ocular Toxicity Test Methods for Identifying Ocular Severe Irritants and Corrosives. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) and the National Toxicology Program (NTP) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM). NIH Publication No: 07-4517. Aðgengilegt á:

[http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_tmer.htm]
- 9) ICCVAM. (2006). Current Status of In Vitro Test Methods for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method. NIH Publication No: 06-4512. Research Triangle Park: National Toxicology Program. Aðgengilegt á:

[http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_brd_ice.htm]
- 10) INVITTOX (1999). Protocol 124: Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay – SOP of Microbiological Associates Ltd. Ispra, Italy: European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM).
- 11) Gautheron, P., Dukic, M., Alix, D. and Sina, J.F. (1992). Bovine corneal opacity and permeability test: An in vitro assay of ocular irritancy. Fundam. Appl. Toxicol. 18:442-449.
- 12) Siegel, J.D., Rhinehart, E., Jackson, M., Chiarello, L., and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (2007). Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Aðgengilegt á:

[<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf>].
- 13) Maurer, J.K., Parker, R.D. and Jester, J.V. (2002). Extent of corneal injury as the mechanistic basis for ocular irritation: key findings and recommendations for the development of alternative assays. Reg. Tox. Pharmacol. 36:106-117.
- 14) Doughty, M.J., Petrou, S. and Macmillan, H. (1995). Anatomy and morphology of the cornea of bovine eyes from a slaughterhouse. Can. J. Zool. 73:2159-2165.
- 15) Collee, J. and Bradley, R. (1997). BSE: A decade on - Part I. The Lancet 349: 636-641.
- 16) Sina, J.F., Galer, D.M., Sussman, R.S., Gautheron, P.D., Sargent, E.V., Leong, B., Shah, P.V., Curren, R.D., and Miller, K. (1995). A collaborative evaluation of seven alternatives to the Draize eye irritation test using pharmaceutical intermediates. Fundam Appl Toxicol 26:20-31.
- 17) ICCVAM (2006). Background review document, Current Status of In Vitro Test Methods for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants: Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Test Method. Aðgengilegt á:

[http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_brd_bcop.htm]
- 18) ICCVAM (2006). Background review document, Current Status of In Vitro Test Methods for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants: Isolated Chicken Eye (ICE) Test Method. Aðgengilegt á:

[http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_brd_bcop.htm]

1. viðbætur

SKILGREININGAR

Nákvæmni: Mælikvarði á það hversu nálægt samþykktu viðmiðunargildi niðurstaða úr prófun er. Nákvæmni er mælikvarði á nothæfi prófunaraðferðar og einn þáttur „gildis“. Hugtakið er oft notað í stað hugtaksins „samsvörun“ til að lýsa hlutfalli réttra niðurstaðna úr prófunaraðferð.

Viðmiðunarefni: Efni sem er notað sem viðmiðunarstaðall fyrir prófunarefni. Viðmiðunarefni skal hafa eftirfarandi eiginleika, i) einsleitan og áreiðanlegan uppruna, ii) líkindi í byggingu og virkni við efnaflokkinn (e. class of substances) sem er verið að prófa, iii) þekkta eðlisfræðilega/efnafræðilega eiginleika, iv) stuðningsgögn um þekkt áhrif og v) þekkta mátt á sviði æskilegrar svörunar.

Glæra: Gagnsær, fremsti hluti augans sem þekur lithimnuna og augasteinin og hleypir ljósi inn í augað.

Ógagnsæi glæru: Mæling á því að hvaða marki glæran verður ógagnsæ eftir váhrif frá prófunarefni. Aukið ógagnsæi glæru bendir til skemmda á henni. Hægt er að meta ógagnsæi á huglægan hátt, eins og gert er með Draize-augnprófun á kaninum, eða á hlutlægan hátt með mælitæki, s.s. ljósdeyfnimæli.

Gegndræpi glæru: Megindleg mæling á skemmdum á glæruþekjunni með ákvörðun á því magni natríumflúrskinslitarins sem fer í gegnum öll frumulög glærunnar.

1. undirflokkur EPA: Ætandi áhrif (eyðing augnvefja sem gengur ekki til baka) eða áhrif á glæru eða viðvarandi erting í meira en 21 dag (1. heimild).

ESB-undirflokkur H41: Vefjaskemmdir í auga eða alvarleg sjónskerðing, eftir að prófunarefni hefur verið borið framan á augað, sem ganga ekki algerlega til baka innan 21 dags frá áburði.

Hlutfall falsneikvæðra niðurstaðna: Hlutfall allra jákvæðra efna sem eru ranglega greind með prófunaraðferð sem neikvæð. Hlutfallið er ein vísbending um nothæfi prófunaraðferðar.

Hlutfall falsjákvæðra niðurstaðna: Hlutfall allra neikvæðra efna sem eru ranglega greind með prófunaraðferð sem jákvæð. Hlutfallið er ein vísbending um nothæfi prófunaraðferðar.

HSK (hnattsamræmda kerfið til flokkunar og merkingar á iðefnum) (e. GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals)): Kerfi til flokkunar iðefna (efna og blandna), samkvæmt stöðluðum tegundum og stigum eðlissrænnar hættu, heilbrigðishættu og umhverfishættu, sem tekur til samsvarandi hættuboðsatriða, s.s. hættumerkja, viðvörðunarorða, hættusetninga, varnaðarsetninga og öryggisblaða, til að miðla upplýsingum um skaðleg áhrif iðefnanna í því skyni að vernda fólk (þ.m.t. vinnuveitendur, launafólk, flytjendur, neytendur og bráðaliða) og umhverfið (3. heimild).

1. undirflokkur HSK: Vefjaskemmdir í auga eða alvarleg sjónskerðing, eftir að prófunarefni hefur verið borið framan á augað, sem ganga ekki algerlega til baka innan 21 dags frá áburði (3. heimild).

Hætta: Sá eðlislægi eiginleiki efnis eða aðstæða að geta valdið skaðlegum áhrifum þegar lífvera, kerfi, hópur eða undirhópur er látinn verða fyrir váhrifum frá því efni.

Ertingarstig í glasi (e. In Vitro Irritancy Score (IVIS)): Reynsluformúla, notuð þannig við BCOP-greiningu að meðalgildi ógagnsæis og meðalgildi gegndræpis fyrir hvern meðferðarhóp eru sameinuð í eitt stig í glasi fyrir hvern meðferðarhóp. Ertingarstig í glasi = meðalgildi ógagnsæis + $(15 \times \text{meðalgildi gegndræpis})$.

Neikvæður samanburður: Ómeðhöndlað, samhlíða sýni sem inniheldur alla þætti prófunarkerfis. Sýnið er unnið með sýnum, sem hafa verið meðhöndluð með prófunarefni og öðrum samanburðarsýnum, til að ákvarða hvort leysirinn víxlverkar við prófunarkerfið.

Efni sem eru ekki ertandi: Efni sem flokkast ekki sem augnertandi í I., II. eða III. undirflokk EPA, ESB-undirflokk H41 eða H36 né HSK-undirflokk 1, 2A eða 3B.

Augnertandi efni: a) Efni sem veldur vefjaskemmdum í auga sem ganga ekki til baka, b) efni sem flokkast sem augnertandi í 1. undirflokk HSK, I. undirflokk EPA eða ESB-undirflokk H41 (1., 2. og 3. heimild).

Augnertandi efni: a) Efni sem framkallar breytingu, eftir að það er borið framan á augað, sem gengur til baka, b) efni sem flokkast sem augnertandi efni í II. eða III. undirflokk EPA, ESB-undirflokk H36 eða HSK-undirflokk 2A eða 2B (1., 2. og 3. heimild).

Mjög augnertandi efni: a) Efni sem veldur vefjaskemmdum í auganu, eftir að það er borið framan á augað, sem ganga ekki til baka innan 21 dags frá áburði, eða sem veldur alvarlegri sjónskerðingu, b) efni sem flokkast sem augnertandi efni í 1. undirflokk HSK, I. undirflokk EPA eða ESB-undirflokk H41 (1., 2. og 3. heimild).

Ljósdeyfningarmælik: Tæki sem mælir ógagnsæi glæru með meginlegu mati á því ljósi sem fer í gegnum hana. Dæmigert tæki hefur tvö hólfið, hvort um sig með eigin ljósgjafa og ljósnema. Annað hólfið er notað undir meðhöndluðu glærana en hitt er notað til að kvarða og núllstillta tækið. Ljóni frá halógenlampa er beint gegnum samanburðarhólf (tómt hólf án glugga eða vökva) á ljósnema og það borið saman við ljónið sem beint er gegnum tilraunahólfið, sem hýsir hólfið með glærinni, og á ljósnema. Tækið mælir muninn á ljósmagninu sem nær til ljósnemanna og sýnir ógagnsæisgildi í tölustöfum á stafrænum skjá.

Jákvæður samanburður: Samhliða sýni sem inniheldur alla þætti prófunarkerfis og er meðhöndlað með efni sem vitað er að framkallar jákvæða svör. Til að tryggja að hægt sé að meta breytileika í svörum jákvæða samanburðarins yfir tíma skal þessi mikla svörum þó ekki vera of kröftug.

Áreiðanleiki: Mælikvarði á það að hvaða marki er hægt að framkvæma prófunaraðferð með samanburðarnákvæmi hjá hverri rannsóknarstofu og hjá mismunandi rannsóknarstofum yfir tíma þegar hún er framkvæmd samkvæmt sömu aðferðarlýsingu. Áreiðanleiki er metinn með því að reikna út einsetursamanburðarnákvæmi og fjölsetra samanburðarnákvæmi og einsetursendurtekningarnákvæmi.

Samanburður með leysi eða burðarefni: Ómeðhöndlað sýni sem inniheldur alla þætti prófunarkerfis, þ.m.t. leysinn eða burðarefnið, og sem er unnið samhliða sýnum, sem eru meðhöndluð með prófunarefninu, og samhliða öðrum samanburðarsýnum til að ákvarða grunnviðmiðunarsvörum fyrir sýnin sem eru meðhöndluð með prófunarefninu, leystu í sama leysi eða burðarefni. Þegar þetta sýni er prófað með samskeiða, neikvæðu samanburðarsýni sýnir það einnig fram á hvort leysirinn eða burðarefnið víxlarverkar við prófunarkerfið.

Stigskipt prófun: Þrepskipt prófunaráætlun þar sem allar fyrirbyggjandi upplýsingar um prófunarefnið eru rýndar í tiltekinni röð og notað til þess ferlið með vægi rökstuddra vísbendinga á hverju stigi til að ákvarða hvort fyrir liggja nægar upplýsingar til að taka ákvörðun um hættuflokkun áður en farið er á næsta stig. Ef hægt er að ákvarða ertingarmátt prófunarefnis á grundvelli fyrirbyggjandi upplýsinga eru frekari prófanir ekki nauðsynlegar. Ef ekki er hægt að ákvarða ertingarmátt prófunarefnis á grundvelli fyrirbyggjandi upplýsinga skal framkvæma þrepskipta raðprófun á dýrum þar til hægt er að flokka efnið með ótvíræðum hætti.

Fullgilt prófunaraðferð: Prófunaraðferð sem sætt hefur fullgildingarrannsókn til að ákvarða gildi hennar (þ.m.t. nákvæmni) og áreiðanleika fyrir tiltekinn tilgang. Mikilvægt er að taka mið af því að fullgilt prófunaraðferð er e.t.v. ekki nægilega nákvæm og áreiðanleg til að teljast samþykktarhæf fyrir fyrirhugaðan tilgang.

Vægi rökstuddra vísbendinga: Ferli sem felst í því að vega og meta styrkleika og veikleika ýmissa upplýsinga til að komast að niðurstöðu um hugsanlega hættu af tilteknu efni og styðja þá niðurstöðu rökum.

2. viðbætur

Hæfnisefni fyrir BCOP-prófunaraðferðina

Áður en prófunaraðferð, sem fylgir þessari prófunaraðferð, er tekin til reglubundinnar notkunar kunna rannsóknarstofur að vilja sýna fram á tæknilega hæfni með því að greina rétt augnertingarflokkun efnanna tíu sem eru ráðlögð í töflu 1. Þau efni voru valin sem dæmigerð fyrir svörunarsvið staðbundinnar ertingar eða ætingar á augum samkvæmt niðurstöðum úr augnprófun í lífi á kaninum (viðmiðunarregla 405 um prófanir (e. TG 405)) (þ.e. undirflokkum 1, 2A, 2B, eða óflokkað og merkt samkvæmt hnattsamræmdu kerfi Sameinuðu þjóðanna (HSK Sp (e. UN GHS)) (3. og 7. heimild). Með hliðsjón af fullgilttri gagnsemi þessara greininga (þ.e. að greina aðeins augnertandi efni/mjög augnertandi efni) eru það þó aðeins tvær prófunarniðurstöður sem miðast við flokkun (ætandi efni/mjög ertandi efni eða ekki ætandi efni/ekki mjög ertandi efni) sem gera kleift að sýna fram á hæfni viðkomandi rannsóknarstofu. Aðrar valviðmiðanir voru að efnin fengjast á almennum markaði, að tiltæk væru hágæða tilvísunargögn um rannsóknir í lífi og að tiltæk væru hágæða gögn, fengin með aðferðunum tveimur í glasi sem verið er að þróa viðmiðunarreglur um prófanir fyrir. Af þessum sökum voru valin ertandi efni af skrá samræmingarnefndar stofnana um fullgildingu staðgönguáðferða yfir 122 viðmiðunarefni sem eru ráðlögð til fullgildingar á aðferðum til prófunar í glasi á augneiturhrifum (sjá viðbæti H: Ráðlögð viðmiðunarefni samræmingarnefndar stofnana um fullgildingu staðgönguáðferða (e. ICCVAM Recommended Reference Substances)) (5. heimild). Tilvísunargögn er að finna í bakgrunnsskjölum vegna endurskoðunar samræmingarnefndar stofnana um fullgildingu staðgönguáðferða á BCOP-prófunaraðferðinni og ICE-prófunaraðferðinni (prófunaraðferðinni með einangruðu auga úr kjúklingi) (17. og 18. heimild).

Tafla 1

Efni sem eru ráðlögð til að sýna fram á tæknilega hæfni fyrir BCOP-prófunaraðferðina

Efni	CAS-númer	Efnaflokkur ⁽¹⁾	Eðlisástand	Flokkun í lífi ⁽²⁾	Flokkun í glasi ⁽³⁾
Bensalkóníum-klóríð (5%)	8001-54-5	Óniumsamband	Vökvi	1. undirflokkur	Ætandi eða mjög ertandi efni
Klórhexidín	55-56-1	Amin, amidín	Fast efni	1. undirflokkur	Ætandi eða mjög ertandi efni
Díbensóýl-L-vínsýra	2743-38-6	Karboxýlsýra, estri	Fast efni	1. undirflokkur	Ætandi eða mjög ertandi efni
Imidasól	288-32-4	Heturhringur	Fast efni	1. undirflokkur	Ætandi eða mjög ertandi efni
Þríklóredíksýra (30%)	76-03-9	Karboxýlsýra	Vökvi	1. undirflokkur	Ætandi eða mjög ertandi efni
2,6-díklór-bensóýlklóríð	4659-45-4	Asýlhalið	Vökvi	Undirflokkur 2A	Ekki ætandi efni/ekki mjög ertandi efni
Etýl-2-metýla-setóasetat	609-14-3	Ketón, estri	Vökvi	Undirflokkur 2B	Ekki ætandi efni/ekki mjög ertandi efni
Ammóníum-nítrat	6484-52-2	Ólífrænt salt	Fast efni	Undirflokkur 2A	Ekki ætandi efni/ekki mjög ertandi efni
Glýseról	56-81-5	Alkóhól	Vökvi	Ekki merkt	Ekki ætandi efni/ekki mjög ertandi efni
n-hexan	110-54-3	Vetniskolefni (keðjulaga)	Vökvi	Ekki merkt	Ekki ætandi eða ekki mjög ertandi efni

Skammstafanir: CAS-númer = Skráningarnúmer hjá Upplýsingaþjónustu um iðefni

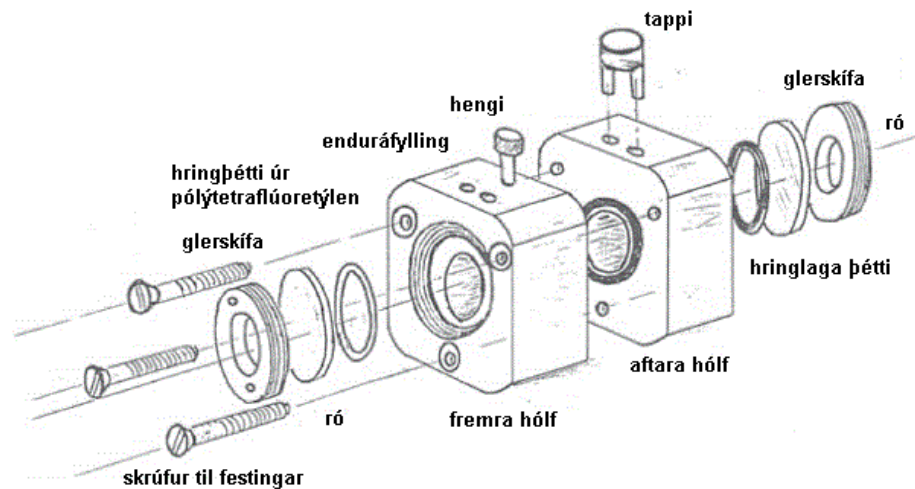
⁽¹⁾ Hverju prófunarefni var skipað í efnaflokk með því að nota staðlað flokkunarkerfi, byggt á flokkunarkerfi National Library of Medicine Medical Subject Headings (MeSH) (aðgengilegt á <http://www.nlm.nih.gov/mesh>).⁽²⁾ Byggt á niðurstöðum úr prófun í lífi á kanínuaugum (OECD-viðmiðunarregla 405 um prófanir) og með notkun hnattsamræms kerfis Sameinuðu þjóðanna (3. og 7. heimild).⁽³⁾ Byggt á niðurstöðum sem eru fengnar með BCOP- og ICE-prófunaraðferðunum.

3. viðbætur

GLÆRUHALDARI FYRIR BCOP-PRÓFUNARAÐFERÐINA

- Glæruhaldarar fyrir BCOP-prófunaraðferðina eru gerðir úr hvarftregu efni (t.d. pólýprópýleni). Haldararnir samanstanda af tveimur helmingum (fremra og aftara hólfi) og eru með tvö eins sívöl innri hólfi. Hvort hólf tekur 5 ml að rúmmáli og er lokað með glerglugga sem ljósdeyfingur eru gerðar gegnum. Hvort innra hólfið er 1,7 cm í þvermál og 2,2 cm á dýpt (1). Hringlaga þétti, sem er staðsett á aftara hólfinu, er notað til að koma í veg fyrir leka. Glærunar eru settar með innþekjuna niður á hringlaga þétti aftara hólfa og fremri hólfin eru sett á þekjuhlið glæraanna. Hólfunum er haldið á réttum stað með þremur ryðfríum skrúfum sem eru staðsettar á ytri brúnum hólfsins. Á enda hvors hólfs er glergluggi sem hægt er að fjarlægja til að auðvelda aðgengi að glærunni. Annað hringþétti er einnig staðsett milli glerluggans og hólfsins til að koma í veg fyrir leka. Tvö göt ofan á hvoru hólfi gera kleift að setja í og fjarlægja æti og prófunarefnasambönd. Þeim er lokað með gúmmihettum meðan á meðhöndlun og stöðutíma stendur.

⁽¹⁾ Uppgefin stærðarmál miðast við haldara sem er notaður fyrir glæur úr kúm sem eru á bilinu 12–60 mánaða. Ef notuð eru 6–12 mánaða gömul dýr þarf að hanna haldarann þannig að hvort hólf taki 4 ml að rúmmáli og hvort innri hólfa sé 1,5 cm að þvermáli og 2,2 cm á dýpt. Þegar nýr glæruhaldari er hannaður er mjög mikilvægt að hlutfall yfirborðssvæðis glærunnar, sem er látin verða fyrir váhrifum, og rúmtak aftara hólfsins skuli vera hið sama og hlutfall þeirra í hefðbundnum glæruhaldara. Þetta er nauðsynlegt til að tryggja rétta ákvörðun gegndræpisgilda fyrir útreikninginn á ertingarstigi í glasi með tillagðri formúlu.



Orðalisti

Glerskífa

Hringþétti úr pólýtetraflúoretýlen

Enduráfilling

Hengi

Tappi

Ró

Hringlaga þétti

Aftara hólf

Fremra hólf

Skrúfur til festingar

LJÓSDEYFNIMÆLIRINN

2. Ljósdeyfnimælirinn er búnaður sem mælir gegnumferð ljóss. Ljósi frá halógenlampa er beint gegnum samanburðarhólf (tómt hólf án glugga eða vökva) á ljósnema og það borið saman við ljósið sem beint er gegnum tilraunahólf, sem hýsir hólfu með glærinni, og á ljósnema. Tækið mælir muninn á ljósmagninu sem nær til ljósnemanna og sýnir ógagnsæisgildi í tölustöfum á stafrænum skjá. Ógagnsæiseiningarnar eru ákvarðaðar.
3. Ljósdeyfnimælirinn á að gefa línulega svörun fyrir röð ógagnsæismælinga sem ná yfir þröskuldsildin sem eru notuð fyrir mismunandi flokkun eins og lýst er í spálíkaninu (þ.e. upp að þröskuldsildinu sem ákvarðar ætandi/mjög ertandi eiginleika). Nauðsynlegt er að kvarða ljósdeyfnimælinn með því að nota röð af kvörðunarþynnum til að tryggja línulegar og nákvæmar mælingar upp að 75–80 ógagnsæiseiningum. Kvörðunarþynnunum (ógagnsæjum þynnum úr pólýester) er komið fyrir í kvörðunarhólfinu (glæruhólf sem er gert til að halda kvörðunarþynnunum) og lesið af ljósdeyfnimælinum. Kvörðunarhólfu er gert til þess að halda kvörðunarþynnunum í um það bil sömu fjarlægð milli ljóssins og ljósnemans og glærunar væru settar í við ógagnsæimælingarnar. Fyrst er ljósdeyfnimælirinn kvarðaður við 0 ógagnsæiseiningar með því að hafa kvörðunarhólfu án kvörðunarþynnu. Síðan er þremur mismunandi kvörðunarþynnum komið fyrir í kvörðunarhólfinu, einni í einu, og ógagnsæið mælt. Kvörðunarþynnur 1, 2 og 3 eiga að gefa niðurstöður sem eru jafnar gildinu sem stillt er á, 75, 150 og 225 ógagnsæiseiningar í þeirri röð, $\pm 5\%$

B.48. ICE-PRÓFUNARAÐFERÐIN (AÐFERÐ TIL PRÓFUNAR Á EINANGRUÐU AUGA ÚR KJÚKLINGI (E. ISOLATED CHICKEN EYE (ICE) TEST METHOD)) TIL GREININGAR Á EFNUM SEM ERU ÆTANDI OG MJÖG ERTANDI FYRIR AUGU

INNANGANGUR

1. ICE-prófunaraðferðin er aðferð til prófunar í glasi sem hægt er að nota, við tiltekna aðstæður og með tilgreindum takmörkunum, til að flokka efni og blöndur sem ætandi og mjög ertandi fyrir augu (1., 2. og 3. heimild). Í þessari prófunaraðferð eru mjög ertandi efni skilgreind sem efni sem kalla fram augnskemmdir sem eru viðvarandi hjá kaninum í a.m.k. 21 dag eftir að efnið er borið á. Þótt ICE-prófunaraðferðin sé ekki talin gild sem heildarvalkostur í stað augnprófunar í lifi á kaninum er hún ráðlögð sem hluti af stigskiptri prófunaráætlun vegna lögbundinnar flokkunar og merkingar innan tilgreinds notkunarviðs (4. og 5. heimild). Prófunarefni og blöndur (6. heimild), sem eru jákvæð í þessari greiningu, má flokka sem augnættandi eða mjög ertandi án þess að gera frekari prófanir á kaninum. Efni, sem reynist neikvætt í prófun, þarf að prófa á kaninum eftir raðprófunaráætlun eins og tilgreint er í OECD-viðmiðunarreglu 405 um prófanir (7. heimild) (kafla B.5 í þessum viðauka).
2. Tilgangurinn með þessari prófunaraðferð er að lýsa aðferðunum sem eru notaðar til að meta mátt prófunarefnisins til ætandi eða mjög ertandi áhrifa á augu með mælingu á getu þess til að kalla fram eiturrhif í auga sem er numið brott úr kjúklingi. Eiturrhif á glæruna eru mæld með i) eigindlegu mati á ógagnsæi, ii) eigindlegu mati á skemmdum á þekju sem er byggt á því að borin er flúrskinslausn á augað (flúrskinsgeymd), iii) meginlegri mælingu á aukinni þykkt (bólgu) og iv) eigindlegu mati á stórsæjum, formfræðilegum skemmdum á yfirborðinu. Ógagnsæi glæru, bólga og skemmdir eftir várhif frá prófunarefninu eru metin hvert um sig og síðan í sameiningu til að fá fram flokkun á augnertingu.
3. Augnertandi efni, sem kalla fram vefjaskemmdir sem ganga til baka á innan við 21 degi, og efni, sem eru ekki ertandi, hafa einnig verið prófuð með ICE-prófunaraðferðinni. Nákvæmni og áreiðanleiki ICE-prófunaraðferðarinnar hafa þó ekki verið formlega metin fyrir efni í þessum undirflokkum.
4. Skilgreiningar eru gefnar í 1. viðbæti.

ATRIDI, SEM ÞARF AÐ HAGA Í HUGA Í UPPHAFI, OG TAKMARKANIR

5. Þessi prófunaraðferð er byggð á aðferðarlýsingu samræmingarnefndar stofnana um fullgildingu staðgönguáðferða (ICCVAM) fyrir ICE- prófunaraðferð (8. heimild), sem var þróuð í kjölfar alþjóðlegrar fullgildingarrannsóknar (4., 5. og 9. heimild), með tillagi frá Evrópumisstöð um fullgildingu staðgönguáðferða (ECVAM), miðstöð Japans fyrir fullgildingu staðgönguáðferða (JaCVAM) og TNO-rannsóknastofnunarinnar í Hollandi, deild eiturefnafræði og hagnýtrar lyfjafræði (e. TNO Quality of Life Department of Toxicology and Applied Pharmacology (Netherlands)). Aðferðarlýsingin er byggð á upplýsingum úr birtum aðferðarlýsingum, sem og þeirri aðferðarlýsingu sem TNO-rannsóknastofnunin notar nú (10.–14. heimild).
6. Tilgreindar takmarkanir fyrir þessa prófunaraðferð byggjast á hlutfalli falsjákvæðra niðurstaðna fyrir alkóhól og hlutfalli falsneikvæðra niðurstaðna fyrir föst efni og yfirborðsvirk efni (sjá 47. mgr.) (4. heimild). Ef efni í þessum efnafræðilegu og eðlisfræðilegu flokkum eru ekki höfð í gagnasafninu bætir það umtalsvert áreiðanleika ICE-prófunarinnar í öllum flokkunarkerfum Evrópusambandsins (ESB), Umhverfisverndarstofnunar Bandaríkjanna (EPA) og í hnattsamræmda kerfinu (HSK) (4. heimild). Miðað við tilgang þessarar greiningar (þ.e. að greina aðeins efni sem eru augnættandi eða mjög augnertandi) er hlutfall falsneikvæðra niðurstaðna ekki mikilvægt þar eð slík efni myndu því næst verða prófuð á kaninum eða, eftir því hvaða kröfur gilda samkvæmt reglum, með öðrum tilhlýðilega fullgiltum prófunum í glasi þar sem notuð er raðprófunaráætlun í samræmi við aðferðina með vægi rökstuddra vísbendinga. Auk þess gerði núverandi gagnabanki ekki kleift að meta suma flokka íðefna eða vöruflokka (t.d. blöndur) á fullnægjandi hátt. Rannsakendur geta þó íhugað að nota þessa prófunaraðferð fyrir allar gerðir prófunarefna (þ.m.t. blöndur) og samþykja að jákvæð niðurstaða sé vísbending um ætandi eða mjög ertandi svör. Þó skal túlka jákvæðar niðurstöður, sem eru fengnar með alkóhólum, með varúð vegna hættunnar á ófúlkun.
7. Allar aðferðir, þar sem notuð eru augu úr kjúklingum, skulu fylgja viðeigandi reglum og verklagi prófunarstöðvarinnar fyrir meðhöndlun á efnum sem eru unnin úr mönnum eða dýrum, þ.m.t., en ekki takmarkað við, vefjum og vefjavökvum. Mælst er til að notaðar séu alþjóðlegar varúðarráðstafanir fyrir rannsóknarstofur (15. heimild).
8. Þær takmarkanir eru á prófunaraðferðinni að hún tekur ekki til tár- eða lituskaða þrátt fyrir að í henni sé tekið tillit til einhverra af áhrifnum á augu, sem eru metin með aðferðinni til prófunar á augnertingu hjá kaninum, og til alvarleika þeirra að einhverju marki. Þótt ekki sé heldur hægt að meta með ICE-prófunaraðferðinni sem slíkri hvort vefjaskemmdir í augum gangi til baka þá hefur verið lagt til, á grundvelli rannsókna á kanínuaugum, að nota megi mat á upphafsdýpt glæruskaða til að greina á milli áhrifa, sem ganga ekki til baka, og þeirra sem ganga til baka (16. heimild). Að lokum gefur ICE-prófunaraðferðin ekki færi á mati á möguleikanum á altækum eiturrhifum sem tengjast várhifum á augu.
9. Verið er að reyna að lýsa enn frekar gagnsemi og takmörkunum ICE-prófunaraðferðarinnar að því er varðar sanngreiningu efna, sem eru ekki mjög ertandi, og efna sem eru ekki ertandi (sjá einnig 48. mgr.). Notendur eru einnig hvattir til að láta fullgildingarstofnunum í té sýnishorn og/eða gögn fyrir formlegt mat á hugsanlegum notum ICE-prófunaraðferðarinnar í framtíðinni, þ.m.t. til að sanngreina efni, sem eru ekki mjög augnertandi, og efni sem eru ekki augnertandi.

10. Sérhver rannsóknarstofa, sem gerir þessa greiningu í fyrsta sinn, skal nota hæfnisiðefnin sem kveðið er á um í 2. viðbæti. Rannsóknarstofu er heimilt að nota þessi efni til að sýna fram á tæknilega færni sína við framkvæmd ICE-prófunaraðferðarinnar áður en hún leggur inn gögn, fengin með ICE-prófun, vegna lögbundinnar flokkunar í hættuflokka.

MEGINREGLUR PRÓFUNARINNAR

11. ICE-prófunaraðferðin er líffærislíkan í glasi sem viðheldur í stuttan tíma virkni auga úr kjúklingi. Með þessari prófunaraðferð eru skemmdir af völdum prófunarefnisins metnar með ákvörðun á bólgu í glæru, ógagnsæi og flúrskinsgeymd. Þó að seinni breyturnar tvær feli í sér eigindlegt mat er greiningin á bólgu í glæru meginlegg. Hver mæling er ýmist umreiknuð yfir í meginlegg stig, sem eru notuð til að reikna út heildarstuðul fyrir ertingu, eða fær eigindlega undirflokkun sem er notuð til að tilgreina flokkun sem ætandi eða mjög ertandi. Síðan er hægt að nota hvora sem er af þessum niðurstöðum til að spá fyrir um mátt prófunarefnis til augnætingar og mikillar augnertingar í lífi (sjá „Viðmiðanir fyrir ákvarðanir“).

Uppruni og aldur augna úr kjúklingum

12. Venjan er sú að í þessari greiningu séu notuð augu úr kjúklingum sem eru fengnir frá sláturhúsi, þar sem þeim er slátrað til manneldis, og því engin þörf á tilraunadýrum. Eingöngu eru notuð augu úr heilbrigðum dýrum sem eru talin hafa til að fara inn í matvælaferlið.
13. Þó að ekki hafi verið gerð rannsókn með samanburði til að meta kjöraldur kjúklinganna er venjan sú að aldur og þyngd kjúklinga, sem eru notaðir í þessari prófunaraðferð, sé samkvæmt hefðbundinni vinnslu í alifuglasláturhúsi (þ.e. um það bil 7 vikna gamlir, 1,5–2,5 kg.).

Söfnun og flutningur augna til rannsóknarstofunnar

14. Hausarnir skulu fjarlægðir um leið og kjúklingarnir hafa verið róaðir, yfirleitt með rafstuði, og skorið hefur verið í hálsinn til blóðtæmingar. Kjúklinganna skal aflað í nágrenni við rannsóknarstofuna svo að hægt sé að flytja hausana á milli sláturhúss og rannsóknarstofu nægilega fljótt til að skemmdir og/eða bakteríusmit verði í lágmarki. Tímabilið milli töku kjúklingahausanna og notkunar augnanna samkvæmt ICE-prófunaraðferðinni skal vera sem styst (að jafnaði styttra en tvær klukkustundir) og skal sýnt fram á að lengd þess spilli ekki niðurstöðum greiningarinnar. Þær niðurstöður eru byggðar á valviðmiðunum fyrir augun, sem og jákvæðum og neikvæðum svörum um úr samanburðarprófunum. Öll augu, sem eru notuð í greiningunni, skulu vera úr sama samsafni augna, teknu á tilgreindum degi.
15. Þar eð augun eru skorin úr á rannsóknarstofunni eru hausarnir fluttir ósnertir frá sláturhúsinu í plastílátum við umhverfishita og haldið rökum með klútum sem eru vættir í jafnþrýstinni saltlausn.

Valviðmiðanir fyrir augu sem eru notuð í ICE-prófuninni

16. Augu með mörg grunnviðmiðunarstig litunar eftir flúrskinslausn (þ.e. > 0,5) eða mörg ógagnsæisstig glæru (þ.e. > 0,5) eftir brotnám er hafnað.
17. Hver meðferðarhópur og samskeiða, jákvæður samanburður samanstendur af minnst þremur augum. Neikvæði samanburðarhópurinn eða samanburðurinn með leysi (ef notaður er annar leysir en saltlausn) er minnst eitt auga.

VINNUAÐFERÐ

Undirbúningur augnanna

18. Augnlokin eru skorin varlega burt og þess gætt að skemma ekki glæruna. Heilleiki glærunnar er metinn snöggt með dropa af 2% (massi/rúmmál) natríumflúrskinslausn sem er höfð á yfirborði glærunnar í nokkrar sekúndur og síðan skoluð af með jafnþrýstinni saltlausn. Síðan eru augun, sem hafa verið meðhöndluð með flúrskinslausn, skoðuð með raufarlampasmásjá til að ganga úr skugga um að glæran sé óskemmd (þ.e. að stig flúrskinsgeymdar og ógagnsæi glæru séu ≤ 0,5).
19. Ef augað er óskemmt er það síðan skorið alveg úr hauskúpunni og þess gætt að skemma ekki glæruna. Augað er togað úr tóttinni með því að taka þétt í blikhimnuna með læknatöng og klippt á augnvöðvana með bognum skærum með ávölum oddi. Það er mikilvægt að skemma ekki glærunar með of miklum þrýstingi (þ.e. valda þrýstingsskemmdum).
20. Skilja skal eftir sýnilegan hluta af sjóntauginni fastri við augað þegar það er fjarlægt úr tóttinni. Þegar augað hefur verið fjarlægt úr tóttinni er það sett á ídrægt undirlag og blikhimnan og annar bandvefur skorin frá.

21. Brottnumda auganu er komið fyrir í klemmu úr ryðfríu stáli og með glærana lóðrétt. Klemman er síðan flutt í hólfi í yfirhellingarbúnaðinum (e. superfusion apparatus) (16. heimild). Koma skal klemmunum þannig fyrir í yfirhellingarbúnaðinum að jafnþrýstin saltlausn leki yfir alla glærana. Hólfin í yfirhellingarbúnaðinum skulu stillt á hitastigið $32 \pm 1,5$ °C. Í 3. viðbæti er skýringarmynd af dæmigerðum yfirhellingarbúnaði og augnklemmum sem hægt er að kaupa eða búa til. Hægt er að breyta búnaðinum svo að hann uppfylli þarfir einstakra rannsóknarstofa (t.d. til að hægt sé að koma fyrir mismunandi fjölda augna).
22. Þegar augunum hefur verið komið fyrir í yfirhellingarbúnaðinum eru þau skoðuð aftur með raufarlampasmásjá til að ganga úr skugga um að þau hafi ekki skemmt þegar þau voru skorin úr. Um leið skal mæla þykkt glæranna á topppunkti hennar (e. apex) með þykktarmælinum á raufarlampasmásjánni. Augum með i) flúrskinsgeymdarstig sem eru $> 0,5$, ii) ógagnsæi glæru sem er $> 0,5$ eða iii) einhver viðbótarmerki um skemmdir skal skipt út. Augu, sem er ekki hafnað vegna einhverra þessara viðmiðana en eru með glæruþykkt sem víkur meira en 10% frá meðalgildi allra augna, skal hafnað. Notendur þurfa að hafa í huga að niðurstöður mælinga á þykkt glæru með raufarlampasmásjá geta verið mismunandi eftir mismunandi stillingum á raufarbreiddinni. Raufarbreiddin skal stillt á 0,095 mm.
23. Þegar búið er að skoða og samþykkja öll augun skulu þau látin standa í u.þ.b. 45–60 mínútur til að jafnvægisstillast þau við prófunarkerfið áður en prófunarefnið er borið á. Eftir jafnvægisstillinguna er skráð núlltilvísunarmæling á þykkt og ógagnsæi glæru sem er grunnviðmiðun (þ.e. tími = 0). Flúrlitunarstigin, sem voru ákvörðuð þegar augun voru skorin úr, eru notuð sem grunnviðmiðunarmæling fyrir þann endapunkt.

Prófunarefnið borið á

24. Strax eftir núllviðmiðunarmælingarnar er augað tekið (í haldara sínum) úr yfirhellingarbúnaðinum, sett í lárétta stöðu og prófunarefnið borið á glærana.
25. Fljótandi prófunarefni eru að jafnaði prófuð óþynnt en það má þynna þau ef það er talið nauðsynlegt (t.d. sem hluti af tilhögun rannsóknarinnar). Mælt er með lífeðlisfræðilegri saltlausn sem leysi fyrir þynnt efni. Þó má einnig nota aðra leysa við stýrð skilyrði en sýna skal fram á heppileika annara leysa en lífeðlisfræðilegrar saltlausnar.
26. Fljótandi prófunarefni eru borin þannig á glærana að prófunarefnið þeki allt yfirborð hennar jafnt (staðalrúmmálið er 0,03 ml).
27. Ef það er gerlegt er skulu föst efni möluð eins fint og unnt er í mortéli með staut eða öðru sambærilegu mólunartæki. Duftið er borið þannig á glærana að prófunarefnið þeki allt yfirborð hennar jafnt (staðalmagnið er 0,03 g).
28. Prófunarefnið (fljótandi eða fast) er haft á í 10 sekúndur og síðan skolað af auganu með jafnþrýstinni saltlausn (um það bil 20 ml) við umhverfishita. Augað (í haldara sínum) er síðan sett aftur í yfirhellingarbúnaðinn í upphaflegu, upprétu stöðunni.

Samanburðarefni

29. Í hverri tilraun skal vera samskiða, neikvæður samanburður eða samanburður með leysi eða burðarefni, og jákvæður samanburður.
30. Ef prófaðir eru óþynntir vökvar eða föst efni skal nota lífeðlisfræðilega saltlausn sem samskiða, neikvæðan samanburð í ICE-prófunaraðferðinni til að greina ósértækar breytingar í prófunarkerfinu og til að tryggja að greiningarskilyrðin leiði ekki af sér óviðeigandi ertingarsvörum.
31. Ef prófaðir eru þynntir vökvar er samskiða samanburðarhópur með leysi eða burðarefni hafður með í prófunaraðferðinni til að greina ósértækar breytingar í prófunarkerfinu og til að tryggja að greiningarskilyrðin leiði ekki af sér óviðeigandi ertingarsvörum. Eins og fram kemur í 25. lið má aðeins nota leysi eða burðarefni sem sýnt hefur verið fram á að hafi engin skaðleg áhrif á prófunarkerfið.

32. Þekkt, augnertandi efni er haft með í hverri tilraun sem samskeiða, jákvæður samanburður til að sannreyna að fram komi viðeigandi svörum. Þar eð ICE-greiningin er notuð í þessari prófunaraðferð til að greina ætandi eða mjög ertandi efni skal jákvæði samanburðurinn vera viðmiðunarefni sem framkallar mikla svörum með þessari prófunaraðferð. Til að tryggja að hægt sé að meta breytileika í svörum jákvæða samanburðarins yfir tíma skal þessi mikla svörum þó ekki vera of kröftug. Fá skal fram nóg af gögnum um jákvæða samanburðinn úr prófunum í glasi til að unnt sé að reikna út tölfræðilega skilgreint, viðunandi svið fyrir hann. Ef ekki eru tiltæk fullnægjandi rannsóknarsöguleg gögn úr ICE-prófunaraðferð fyrir tiltekinn, jákvæðan samanburð getur þurft að gera rannsóknir til að fá þær upplýsingar.
33. Dæmi um jákvæðan samanburð fyrir fljótandi prófunarefni eru 10% ediksýra eða 5% bensalkóníumklór en dæmi um jákvæðan samanburð fyrir föst prófunarefni eru natriumhýdroxíð eða imidasól.
34. Viðmiðunarefni (e. benchmark substance) eru gagnleg til að meta augnertingarmátt óþekktra iðefna í tilgreindum iðefna- eða vöruflokki eða til að meta hlutfallslegan ertingarmátt augnertandi efnis á tilteknu ertingarsvörumsviði.

Endapunktur mældir

35. Meðhöndlaðar glæur eru metnar fyrir meðhöndlunina og frá og með 30, 75, 120, 180 og 240 mínútum (± 5 mínútur) eftir skolun að lokinni meðhöndluninni. Með þessum tímamörkum fæst fullnægjandi fjöldi mælinga á fjögurra klukkustunda meðhöndlunartímabilinu og nægur tími milli mælinga til að gera tilskildar athuganir á öllum augum.
36. Endapunkturarnir, sem eru metnir, eru ógagnsæi glæru, bólga, flúrskinsgeymd og formfræðileg áhrif (t.d. holun þekju (e. pitting) eða los á henni (e. loosening)). Allir endapunkturarnir, að flúrskinsgeymd undantekinni (sem er aðeins ákvörðuð í formeðhöndluninni og 30 mínútum eftir váhrif frá prófunarefninu), eru ákvarðaðir á hverjum af framangreindum tímamörkum.
37. Ráðlagt er að nota ljósmyndir til að skrá ógagnsæi glæru, flúrskinsgeymd, formfræðileg áhrif og, ef hún er athuguð, vefjameinafræði.
38. Eftir lokarannsóknina í lok fjögurra klukkustunda tímabilsins er ráðlagt að varðveita augun í viðeigandi festiefni (t.d. formalíni með hlutlausum jafna) vegna hugsanlegrar, vefjameinafræðilegrar rannsóknar.
39. Bólga í glæru er ákvörðuð út frá mælingum á glæruþykkt sem eru gerðar með glæruþykktarmæli á raufarlampasmásjá. Hún er gefin upp í hundradshlutum og er reiknuð út frá mælingum á glæruþykkt samkvæmt eftirfarandi formúlu:

$$\left(\frac{\text{glæruþykkt á tímamarki } t - \text{glæruþykkt á tímamarki } = 0}{\text{glæruþykkt á tímamarki } = 0} \right) \times 100$$

40. Meðalhundraðshluti bólgu í glæru fyrir öll prófunaraugun er reiknaður fyrir alla athugunartímamark. Síðan er hverju prófunarefni gefin heildarstig til undirflokunar (e. overall category score) sem byggjast á hæsta meðalgildi fyrir bólgu í glæru, eins og það mælist á hvaða tímamarki sem er.
41. Ógagnsæisstig glæru reiknast út frá því svæði á glærinni sem er ógagnsæjast. Meðalgildi ógagnsæis glæru fyrir öll prófunaraugun er reiknað fyrir alla athugunartímamark. Síðan er hverju prófunarefni gefin heildarstig til undirflokunar sem byggjast á hæsta meðalgildi fyrir ógagnsæi glæru, eins og það mælist á hvaða tímamarki sem er (tafla 1).

Tafla 1

Ógagnsæisstig glæru

Stig	Athugun
0	Ekkert ógagnsæi
0,5	Mjög lítið ógagnsæi

Stig	Athugun
1	Dreifð eða óljós svæði, smáatriði í lithimnu mjög greinileg
2	Auðgreinanleg, hálf gagnsæ svæði, smáatriði í lithimnu örlítið óskýr
3	Mjög mikið ógagnsæi glæru, engin smáatriði lithimnu sjáanleg, stærð sjáaldurs varla greinanleg
4	Ógagnsæi glæru algert, lithimna sést ekki

42. Meðalgildi flúrskinsgeymdar fyrir öll prófunaraugu er aðeins reiknað fyrir 30 mínútna athugunartímapunktinn og er notað til að gefa heildarstig til undirflokunar fyrir hvert prófunarefni (tafla 2).

Tafla 2

Flúrskinsgeymdarstig

Stig	Athugun
0	Engin flúrskinsgeymd
0,5	Mjög óveruleg litun stakra frumna
1	Litun stakra frumna, dreifðra um allt meðhöndlaða svæðið á glærunni
2	Þétt litun stakra, staðbundinna frumna eða samliggjandi frumna
3	Flúrskinsgeymd stórra, samliggjandi svæða á glærunni

43. Meðal formfræðilegra áhrifa er „holun“ í frumum glæruþekju, „los“ á þekju, „hrjúfara“ glæruyfirborð (e. roughening) og „viðloðun“ prófunarefnisins við glæruna (e. sticking). Munur getur verið á alvarleika þessara áhrifa og þau geta komið fram samtímis. Flokkun þeirra er huglæg og háð túlkun rannsakandans.

GÖGN OG SKÝRSLUGJÖF**Mat á gögnum**

44. Meta skal niðurstöður vegna ógagnsæis glæru, bólgu og flúrskinsgeymdar hverja fyrir sig til að fá fram ICE-flokk fyrir hvern endapunkt. Síðan eru ICE-flokkarnir fyrir hvern endapunkt sameinaðir til að fá fram ertingarflokkun fyrir hvert prófunarefni.

Viðmiðanir fyrir ákvarðanir

45. Þegar búið er að meta hvern endapunkt er hægt að ákvarða ICE-flokka í samræmi við fyrirframákveðið svið. Glæruþykkt (3. tafla), ógagnsæi glæru (4. tafla) og flúrskinsgeymd glæru (5. tafla) eru túlkuð með því að nota fjóra ICE-flokka samkvæmt eftirfarandi kvörðum:

Tafla 3

Viðmiðanir fyrir ICE-flokkun á glæruþykkt

Meðalgildi bólgu í glæru (%) (*)	ICE-flokkur
0–5	I
> 5–12	II
> 12–18 (> 75 mín. eftir meðhöndlun)	II
> 12–18 (≤ 75 mín. eftir meðhöndlun)	III
> 18–26	III

Meðalgildi bólgu í glæru (%) (*)	ICE-flokkur
> 26–32 (> 75 mín. eftir meðhöndlun)	III
> 26–32 ($\leq$ 75 mín. eftir meðhöndlun)	IV
> 32	IV

(*) Glærubólgustigin eiga aðeins við ef þykktin er mæld með Haag-Streit BP900 raufarlampasmásjá með dýptarmælitæki nr. I og raufarbreidd stilltri á 9%, sem jafngildir 0,095 mm. Notendur þurfa að hafa í huga að niðurstöður mælinga á þykkt glæru með raufarlampasmásjá geta verið mismunandi eftir mismunandi stillingum á raufarbreiddinni.

Tafla 4

Viðmiðanir fyrir ICE-flokkun á ógagnsæi

Meðalgildi hámarkstiga ógagnsæi (*)	ICE-flokkur
0,0–0,5	I
0,6–1,5	II.
1,6–2,5	III
2,6–4,0	IV

(*) Sjá töflu 1.

Tafla 5

Viðmiðanir fyrir ICE-flokkun á meðalgeymd flúrskinslausnar

Meðalstig flúrskinsgeymdar 30 mínútum eftir meðhöndlun (*)	ICE-flokkur
0,0–0,5	I
0,6–1,5	II.
1,6–2,5	III
2,6–3,0	IV

(*) Sjá töflu 2.

46. Heildarflokkun á ertingu í glasi fyrir prófefni er metin með því að lesa ertingarflokkunina, sem samsvarar samsettu undirflokkunum sem fram komu fyrir bólgu í glæru, ógagnsæi glæru og flúrskinsgeymd, og beita kerfinu sem er sett fram í töflu 6.

Tafla 6

Heildarflokkun á ertingu í glasi

Flokkun	Samsetning endapunktanna þriggja
Ætandi eða mjög ertandi efni	$3 \times \text{IV}$ $2 \times \text{IV}, 1 \times \text{III}$ $2 \times \text{IV}, 1 \times \text{II} (*)$ $2 \times \text{IV}, 1 \times \text{I} (*)$ Ógagnsæi glæru er ≥ 3 eftir 30 mín. (í a.m.k. tveimur augum) Ógagnsæi glæru = 4 á hvaða tímapunkti sem er (í a.m.k. tveimur augum) Mikið los á þekjunni (í a.m.k. einu auga)

(*) Samsetningar sem ólíklegra er að komi fram

47. Ef prófunarefnið er ekki greint sem augnætandi eða mjög ertandi skal gera frekari prófanir til flokkunar og merkingar þess eins og fram kemur í 1. lið. Heildarnákvæmni ICE-prófunaraðferðarinnar er 83% (120/144) til 87% (134/154), hlutfall falsjákvæðra niðurstaðna er 6% (7/122) til 8% (9/116) og hlutfall falsneikvæðra niðurstaðna er 41% (13/32) til 50% (15/30), fyrir greiningu augnætandi efna og mjög ertandi efna, þegar aðferðin er borin saman við gögn úr augnprófun á kaninum með aðferð í lífi sem eru flokkuð samkvæmt flokkunarkerfum EPA (1. heimild), ESB (2. heimild) eða HSK (3. heimild). Þegar efni innan tiltekinna efnaflokka (þ.e. alkóhól og yfirborðsvirk efni) eða eðlisfræðilegra flokka (þ.e. föst efni) eru ekki höfð í gagnasafninu er nákvæmni ICE-prófunar innan ESB-, EPA- og HSK-flokkunarkerfanna á bilinu 91% (75/82) til 92% (69/75), hlutfall falsjákvæðra niðurstaðna á bilinu 5% (4/73) til 6% (4/70) og hlutfall falsneikvæðra niðurstaðna á bilinu 29% (2/7) til 33% (3/4) (4. heimild).
48. Jafnvel þótt prófunarefni flokkist ekki sem augnætandi eða mjög ertandi geta gögn úr ICE-prófun, í tengslum við prófunargögn úr augnprófun í lífi á kaninum eða úr tilhlýðilega fullgilttri prófun í glasi, verið gagnleg til frekara mats á gagnsemi og takmörkunum ICE-prófunaraðferðarinnar til greiningar á efnum sem eru ekki mjög ertandi og efnum sem eru ekki ertandi (verið er að þróa leiðbeiningarskjal um notkun aðferða til prófunar í glasi á augneiturhrifum).

Viðmiðanir fyrir samþykkt rannsóknar

49. Prófun telst samþykktarhæf ef samskeiða, neikvæður samanburður eða samanburður með burðarefni eða leysi og samskeiða, jákvæður samanburður leiða til ertingarflokkanar sem fellur í flokka efna sem eru ekki ertandi, annars vegar, og efna sem eru mjög ertandi eða ætandi hinsvegar.

Prófunarskýrsla

50. Í prófunarskýrslunni skulu vera eftirfarandi upplýsingar ef þær skipta máli fyrir framkvæmd rannsóknarinnar:

Prófunar- og samanburðarefni:

Efnaheiti, s.s. byggingarheiti sem Upplýsingaþjónustan um iðefni (CAS) notar, og þar á eftir önnur þekkt heiti,

CAS-skráningarnúmer (CAS-nr.) ef það er þekkt.

hreinleiki og samsetning efnisins eða blöndunnar (í hundraðshlutum miðað við þyngd) að því marki sem þær upplýsingar eru tiltækar,

eðlisefnafræðilegir eiginleikar sem skipta máli fyrir framkvæmd rannsóknarinnar, s.s. eðlisástand, rokgirni, sýrustig, stöðugleiki, efnaflokkur og vatnsleysni,

meðhöndlun prófunarefnanna eða samanburðarefnanna fyrir prófunina, ef við á (t.d. hitun og mölun),

stöðugleiki, ef hann er þekktur.

Upplýsingar um bakhjarl og prófunarstöð

Heiti og heimilisfang bakhjarls, prófunarstöðvar og rannsóknarstjóra,

tilgreining á uppruna augnanna (þ.e. fyrirtækið þar sem þau voru tekin),

skilyrði við geymslu og flutning augnanna (t.d. dagur og stund þegar þau voru tekin, tíminn sem leið fram að því að prófun hófst),

tilteknir eiginleikar dýranna sem augun voru tekin úr (t.d. aldur, kyn, þyngd gjafadýrsins) ef þær upplýsingar eru tiltækar.

Rökstuðningur fyrir vali á prófunaraðferðinni og aðferðarlýsingunni sem eru notuð

Heilleiki prófunaraðferðarinnar

Verklagið sem er notað til að tryggja heilleika (þ.e. nákvæmni og áreiðanleika) prófunaraðferðarinnar yfir tíma (t.d. reglubundin prófun á hæfnisefnum (e. proficiency substance), notkun rannsóknarsögulegra gagna um neikvæðan og jákvæðan samanburð.

Viðmiðanir fyrir samþykktarhæfa prófun

Viðunandi svið samskeiða viðmiðunarsamanburðar, byggð á rannsóknarsögulegum gögnum, ef við á.

Prófunarskilyrði

Lýsing á prófunarkerfinu sem er notað,

raufarlampasmásjái sem er notuð (t.d. tegund),

tækjastillingar fyrir raufarlampasmásjána sem er notuð,

upplýsingar um kjúklingaagun sem eru notuð, þ.m.t. yfirlýsingar um gæði þeirra,

upplýsingar um prófunaraðferðina sem er notuð,

styrkur prófunarefnisins eða prófunarefnanna sem eru notuð,

lýsingar á öllum breytingum á prófunarferlinu,

tilvísanir í rannsóknarsöguleg gögn líkansins (t.d. neikvæðan og jákvæðan samanburð, hæfnisefni og viðmiðunarefni),

lýsing á þeim matsviðmiðunum sem eru notaðar.

Niðurstöður

Lýsing á öðrum áhrifum sem fram komu,

ljósmyndir af auganu, ef við á.

*Umfjöllun um niðurstöðurnar.**Niðurstaða*

HEIMILDIR

- 1) U.S. EPA (1996). Label Review Manual: 2nd Edition. EPA737-B-96-001. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.
- 2) Reglugerð (EB) nr. 1272/2008 frá 16. desember 2008 um flokkun, merkingu og pökkun efna og blandna, um breytingu og niðurfellingu á tilskipunum 67/548/EBE og 1999/45/EB og um breytingu á reglugerð (EB) nr. 1907/2006. Stjtið. ESB L 353, 31.12.2008, bls. 1.
- 3) United Nations (UN) (2007). Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), Second revised edition, UN New York and Geneva, 2007. Aðgengilegt á:

[http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev02/02files_e.html]
- 4) ICCVAM (2007). Test Method Evaluation Report - In Vitro Ocular Toxicity Test Methods for Identifying Ocular Severe Irritants and Corrosives. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) and the National Toxicology Program (NTP) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM). NIH Publication No: 07-4517. Aðgengilegt á:

[http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_tmter.htm]
- 5) ESAC (2007). Statement on the conclusion of the ICCVAM retrospective study on organotypic in vitro assays as screening tests to identify potential ocular corrosives and severe eye irritants. Aðgengilegt á:

[<http://ecvam.jrc.it/index.htm>].

- 6) Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1907/2006 frá 18. desember um skráningu, mat, leyfisveitingu og takmarkanir, að því er varðar efni (efnareglurnar (REACH)), um stofnun Efnastofnunar Evrópu, um breytingu á tilskipun 1999/45/EB og um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EBE) nr. 793/93 og reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1488/94, sem og tilskipun ráðsins 76/769/EBE og tilskipunum framkvæmdastjórnarinnar 91/155/EBE, 93/67/EBE, 93/105/EB og 2000/21/EB. Stjtið. ESB L 396, 30.12.2006, bls. 1.
- 7) OECD (2002). Test Guideline 405. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Acute eye irritation/corrosion. Aðgengilegt á:
[\[http://www.oecd.org/document/40/0,2340,en_2649_34377_37051368_1_1_1_1,00.html\]](http://www.oecd.org/document/40/0,2340,en_2649_34377_37051368_1_1_1_1,00.html)
- 8) ICCVAM (2007). ICCVAM Recommended ICE Test Method Protocol. Í: ICCVAM Test Method Evaluation Report - In Vitro Ocular Toxicity Test Methods for Identifying Ocular Severe Irritants and Corrosives. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) and the National Toxicology Program (NTP) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM). NIH Publication No: 07-4517. Aðgengilegt á:
[\[http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_tmter.htm\]](http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_tmter.htm)
- 9) ICCVAM. (2006). Current Status of In Vitro Test Methods for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants: Isolated Chicken Eye Test Method. NIH Publication No: 06-4513. Research Triangle Park: National Toxicology Program. Aðgengilegt á:
[\[http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_brd_ice.htm\]](http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_brd_ice.htm)
- 10) Prinsen, M.K. and Koëter, B.W.M. (1993). Justification of the enucleated eye test with eyes of slaughterhouse animals as an alternative to the Draize eye irritation test with rabbits. *Fd Chem. Toxicol.* 31:69-76.
- 11) INVITTOX (1994). Protocol 80: Chicken enucleated eye test (CEET). Aðgengilegt á:
[\[http://ecvam.jrc.it/index.htm\]](http://ecvam.jrc.it/index.htm)
- 12) Balls, M., Botham, P.A., Bruner, L.H. and Spielmann H. (1995). The EC/HO international validation study on alternatives to the Draize eye irritation test. *Toxicol. In Vitro* 9:871-929.
- 13) Prinsen, M.K. (1996). The chicken enucleated eye test (CEET): A practical (pre)screen for the assessment of eye irritation/corrosion potential of test materials. *Food Chem. Toxicol.* 34:291-296.
- 14) Chamberlain, M., Gad, S.C., Gautheron, P. and Prinsen, M.K. (1997). IRAG Working Group I: Organotypic models for the assessment/prediction of ocular irritation. *Food Chem. Toxicol.* 35:23-37.
- 15) Siegel, J.D., Rhinehart, E., Jackson, M., Chiarello, L., and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (2007). Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Aðgengilegt á:
[\[http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf\]](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf).
- 16) Maurer, J.K., Parker, R.D. and Jester J.V. (2002). Extent of corneal injury as the mechanistic basis for ocular irritation: key findings and recommendations for the development of alternative assays. *Reg. Tox. Pharmacol.* 36:106-117.
- 17) Burton, A.B.G., M. York and R.S. Lawrence (1981). The in vitro assessment of severe irritants. *Fd Cosmet.-Toxicol.* 19, 471-480.
- 18) ICCVAM (2006). Background review document, Current Status of In Vitro Test Methods for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants: Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Test Method. Aðgengilegt á:
[\[http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_brd_bcop.htm\]](http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_brd_bcop.htm)
- 19) ICCVAM (2006). Background review document, Current Status of In Vitro Test Methods for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants: Isolated Chicken Eye (ICE) Test Method. Aðgengilegt á:
[\[http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_brd_bcop.htm\]](http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/ivocutox/ocu_brd_bcop.htm)

*1. viðbætur***SKILGREININGAR**

Nákvæmni: mælikvarði á það hversu nálægt samþykktu viðmiðunargildi niðurstaða úr prófun er. Nákvæmni er mælikvarði á nothæfi prófunaraðferða og einn þáttur „gildis“. Hugtakið er oft notað í stað hugtaksins „samsvörun“ til að lýsa hlutfalli réttra niðurstaðna úr prófunaraðferð.

Viðmiðunarefni: Efni sem er notað sem viðmiðunarstaðall fyrir prófunarefni. Viðmiðunarefni skal hafa eftirfarandi eiginleika, i) samræmdan og áreiðanlegan uppruna, ii) líkindi í byggingu og virkni við efnaflokkinn sem er verið að prófa, iii) þekkta eðlisfræðilega/efnafræðilega eiginleika, iv) stuðningsgögn um þekkt áhrif og v) þekktan mátt á sviði æskilegrar svörunar.

Glæra: Gagnsær, fremsti hluti augans sem þekur lithimnuna og augasteininn og hleypir ljósi inn í augað.

Ógagnsæi glæru: Mæling á því að hvaða marki glæran verður ógagnsæ eftir váhrif frá prófunarefni. Aukið ógagnsæi glæru bendir til skemmda á henni.

Glærubólga: Hlutfæg mæling í ICE-prófuninni á því að hvaða marki glæran þenst út eftir váhrif frá prófunarefni. Hún er gefin upp sem hundraðshluti og er reiknuð út frá grunnviðmiðunarmælingum (áður en prófunarefni er borið á) á glæruþykkt og þykktinni sem er skráð með reglulegu millibili eftir váhrif frá prófunarefninu í ICE-prófuninni. Umfang bólgu í glæru er til marks um skemmdir á henni.

1. undirflokkur EPA: Ætandi áhrif (eyðing augnvefja sem gengur ekki til baka) eða áhrif á glæru eða viðvarandi erting í meira en 21 dag (1. heimild).

ESB-undirflokkur H41: Vefjaskemmdir í auga eða alvarlega sjónskerðing, eftir að prófunarefni hefur verið borið framan á augað (2. heimild), sem ganga ekki algerlega til baka innan 21 dags frá áburði.

Hlutfall falsneikvæðra niðurstaðna: Hlutfall allra jákvæðra efna sem eru ranglega greind með prófunaraðferð sem neikvæð. Hlutfallið er ein vísbending um nothæfi prófunaraðferðar.

Hlutfall falsjákvæðra niðurstaðna: Hlutfall allra neikvæðra efna sem eru ranglega greind með prófunaraðferð sem jákvæð. Hlutfallið er ein vísbending um nothæfi prófunaraðferðar.

Flúrskinsgeymd: Huglæg mæling í ICE-prófuninni á geymd natríumflúrskinslausnar í þekjufrumum glærunnar eftir váhrif frá prófunarefni. Umfang flúrskinsgeymdar er til marks um skemmdir á glæruþekjunni.

HSK (hnattsamræmda kerfið til flokkunar og merkingar á íðefnum) (e. GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals)): Kerfi til flokkunar íðefna (efna og blandna), samkvæmt stöðluðum tegundum og stigum eðlisrænnar hættu, heilbrigðishættu og umhverfishættu, sem tekur til samsvarandi hættuboðsatriða, s.s. hættumerkja, viðvörunarorða, hættusetninga, varnaðarsetninga og öryggisblaða, til að miðla upplýsingum um skaðleg áhrif íðefnanna í því skyni að vernda fólk (þ.m.t. vinnuveitendur, launafólk, flytjendur, neytendur og bráðaliða) og umhverfið (3. heimild).

1. undirflokkur HSK: Vefjaskemmdir í auga eða alvarlega sjónskerðing, eftir að prófunarefni hefur verið borið framan á augað (3. heimild), sem ganga ekki algerlega til baka innan 21 dags frá áburði.

Hætta: Sá eðlislægi eiginleiki efnis eða aðstæðna að geta valdið skaðlegum áhrifum þegar lífvera, kerfi, hópur eða undirhópur verður fyrir váhrifum frá því efni.

Neikvæður samanburður: Ómeðhöndlað, samhliða sýni sem inniheldur alla þætti prófunarkerfis. Sýnið er unnið með sýnum, sem hafa verið meðhöndluð með prófunarefni og öðrum samanburðarsýnum, til að ákvarða hvort leysirinn víxlverkar við prófunarkerfið.

Efni sem eru ekki ertandi: Efni sem flokkast ekki sem augnertandi í I., II. eða III. undirflokk EPA, ESB-undirflokk H41 eða H36 eða HSK-undirflokk 1, 2A eða 3B (1., 2. og 3. heimild).

Augnertandi efni: a) Efni sem veldur vefjaskemmdum í auga sem ganga ekki til baka, b) efni sem flokkast sem augnertandi í 1. undirflokk HSK, I. undirflokk EPA eða ESB-undirflokk H41 (1., 2. og 3. heimild).

Augnertandi efni: a) Efni sem framkallar breytingu, eftir að það er borið framan á augað, sem gengur til baka, b) efni sem flokkast sem augnertandi efni í II. eða III. undirflokk EPA, ESB-undirflokk H36 eða HSK-undirflokk 2A eða 2B (1., 2. og 3. heimild).

Mjög augnertandi efni: a) Efni sem veldur vefjaskemmdum í auganu, eftir að það er borið framan á augað, sem ganga ekki til baka innan 21 dags frá áburði, eða sem veldur alvarlegri sjónskerðingu, b) Efni sem flokkast sem augnertandi í 1. undirflokk HSK, I. undirflokk EPA eða ESB-undirflokk H41 (1., 2. og 3. heimild).

Jákvæður samanburður: Samhliða sýni sem inniheldur alla þætti prófunarkerfis og er meðhöndlað með efni sem vitað er að framkallar jákvæða svörun. Til að tryggja að hægt sé að meta breytileika í svörun jákvæða samanburðarins yfir tíma skal þessi mikla svörun þó ekki vera of kröftug.

Áreiðanleiki: Mælikvarði á það að hvaða marki er hægt að framkvæma prófunaraðferð með samanburðarnákvæmi hjá hverri rannsóknarstofu og hjá mismunandi rannsóknarstofum yfir tíma þegar hún er framkvæmd samkvæmt sömu aðferðarlýsingu. Áreiðanleiki er metinn með því að reikna út einsetursamanburðarnákvæmni og fjölsetra samanburðarnákvæmni og einsetursendurtekningarnákvæmni.

Raufarlampasmásjá: Tæki sem er notað til að rannsaka augað beint með stækkun í tvíæissmásjá sem skapar þrívíða, upprétta mynd. Í ICE-prófuninni er þetta tæki notað til að skoða fremri hluta kjúklingaauga sem og til þess að mæla þykkt glærunnar hlutlægt með aukabúnaði sem mælir dýpt.

Samanburður með leysi eða burðarefni: Ómeðhöndlað sýni sem inniheldur alla þætti prófunarkerfis, þ.m.t. leysinn eða burðarefnið, og er unnið með sýnum, sem eru meðhöndluð með prófunarefninu, og með öðrum samanburðarsýnum til að ákvarða grunnviðmiðunarsvörun fyrir sýnin sem eru meðhöndluð með prófunarefninu, leystu í sama leysi eða burðarefni. Þegar þetta sýni er prófað með samskeiða, neikvæðu samanburðarsýni sýnir það einnig fram á hvort leysirinn eða burðarefnið víxlverkar við prófunarkerfið.

Stigskipt prófun: Þrepkipt prófunaráætlun þar sem allar upplýsingar um prófunarefnið eru rýndar í tiltekinni röð og notað til þess ferlið með vægi rökstuddra vísbendinga á hverju stigi til að ákvarða hvort fyrir liggja nægar upplýsingar til að taka ákvörðun um hættuflokkun áður en farið er á næsta stig. Ef hægt er að ákvarða ertingarmátt prófunarefnis á grundvelli fyrirbyggjandi upplýsinga eru frekari prófanir ekki nauðsynlegar. Ef ekki er hægt að ákvarða ertingarmátt prófunarefnis á grundvelli fyrirbyggjandi upplýsinga skal framkvæma þrepkipta raðprófun á dýrum þar til hægt er að flokka efnið með ótvíræðum hætti.

Fullgilt prófunaraðferð: Prófunaraðferð sem sætt hefur fullgildingarrannsókn til að ákvarða gildi hennar (þ.m.t. nákvæmni) og áreiðanleika fyrir tiltekinn tilgang. Mikilvægt er að taka mið af því að fullgilt prófunaraðferð er e.t.v. ekki nægilega nákvæm og áreiðanleg til að teljast samþykktarhæf fyrir fyrirhugaðan tilgang.

Vægi rökstuddra vísbendinga: Ferli sem felst í því að vega og meta styrkleika og veikleika ýmissa upplýsinga til að komast að niðurstöðu um hugsanlega hættu af tilteknu efni og styðja þá niðurstöðu rökum.

2. viðbætur

HÆFNISEFNI FYRIR ICE-PRÓFUNARAÐFERÐINA

Áður en prófunaraðferð, sem fylgir þessari prófunaraðferð, er tekin til reglubundinnar notkunar kunna rannsóknarstofur að vilja sýna fram á tæknilega hæfni með því að greina rétt augnertingarflokkun efnanna tíu sem eru ráðlögð í töflu 1. Þau efni voru valin sem dæmigerð fyrir svörunarsvið staðbundinnar ertingar eða ætingar á augum samkvæmt niðurstöðum úr augnprófun í lífi á kaninum (viðmiðunarregla 405 um prófanir) (þ.e. flokkum 1, 2A, 2B og óflokkað og merkt samkvæmt hnattsamræmdu kerfi Sameinuðu þjóðanna (3. og 7. heimild). Með hliðsjón af fullgilttri gagnsemi þessara greininga (þ.e. að greina aðeins efni sem eru augnætandi eða mjög augnertandi) eru það þó aðeins tvær prófunarniðurstöður sem miðast við flokkun (ætandi eða mjög ertandi efni eða ekki ætandi eða ekki mjög ertandi efni) sem gera kleift að sýna fram á hæfni viðkomandi rannsóknarstofu. Aðrar valviðmiðanir voru að efnið fengist á almennum markaði, að tiltæk væru hágæða tilvísunargögn um rannsóknir í lífi og að tiltæk væru hágæða gögn, fengin með aðferðunum tveimur í glasi sem verið er að þróa viðmiðunarreglur um prófanir fyrir. Af þessum sökum voru valin ertandi efni af skrá samræmingarnefndar stofnana um fullgildingu staðgönguaðferða yfir 122 viðmiðunarefni sem eru ráðlögð til fullgildingar á aðferðum til prófunar í glasi á augneiturhrifum (sjá viðbæti H, Ráðlögð viðmiðunarefni samræmingarnefndar stofnana um fullgildingu staðgönguaðferða (e. ICCVAM Recommended Reference Substances) (4. heimild). Tilvísunargögn er að finna í bakgrunnsskjölum vegna endurskoðunar samræmingarnefndar stofnana um fullgildingu staðgönguaðferða á ICE-prófunaraðferðinni og prófunaraðferðinni með einangruðu auga úr kjúklingi (ICE) (17. og 18. heimild).

Tafla 1

Efni sem eru ráðlögð til að sýna fram á tæknilega hæfni fyrir ICE-prófunaraðferðina.

Efni	CAS-númer	Efnaflokkur ⁽¹⁾	Eðlisástand	Flokkun í lífi ⁽²⁾	Í glasi-flokkun ⁽³⁾
Bensalkóníum-klóríð (5%)	8001-54-5	Óniumsamband	Vökvi	1. undirflokkur	Ætandi eða mjög ertandi efni
Klórhexidín	55-56-1	Amin, amidín	Fast efni	1. undirflokkur	Ætandi eða mjög ertandi efni
Díbensóýl-L-vínsýra	2743-38-6	Karboxýlsýra, estri	Fast efni	1. undirflokkur	Ætandi eða mjög ertandi efni
Imidasól	288-32-4	Heturhringur	Fast efni	1. undirflokkur	Ætandi eða mjög ertandi efni
Þríklóredíksýra (30%)	76-03-9	Karboxýlsýra	Vökvi	1. undirflokkur	Ætandi eða mjög ertandi efni
2,6-díklór-bensóýlklóríð	4659-45-4	Asýlhalið	Vökvi	Undirflokkur 2A	Ekki ætandi efni/ekki mjög ertandi efni
Etýl-2-metýla-setóasetat	609-14-3	Ketón, estri	Vökvi	Undirflokkur 2B	Ekki ætandi efni/ekki mjög ertandi efni
Ammóníum nítrat	6484-52-2	Ólífrænt salt	Fast efni	Undirflokkur 2A	Ekki ætandi efni/ekki mjög ertandi efni
Glýseról	56-81-5	Alkóhól	Vökvi	Ekki merkt	Ekki ætandi efni/ekki mjög ertandi efni
n-hexan	110-54-3	Vetniskolefni (keðjulaga)	Vökvi	Ekki merkt	Ekki ætandi efni/ekki mjög ertandi efni

Skammstafanir CAS-númer= Skráningarnúmer hjá Upplýsingaþjónustu um iðefni

⁽¹⁾ Hverju prófunarefni var skipað í efnaflokk með því að nota staðlað flokkunarkerfi, byggt á flokkunarkerfi National Library of Medicine Medical Subject Headings (MeSH) (aðgengilegt á <http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

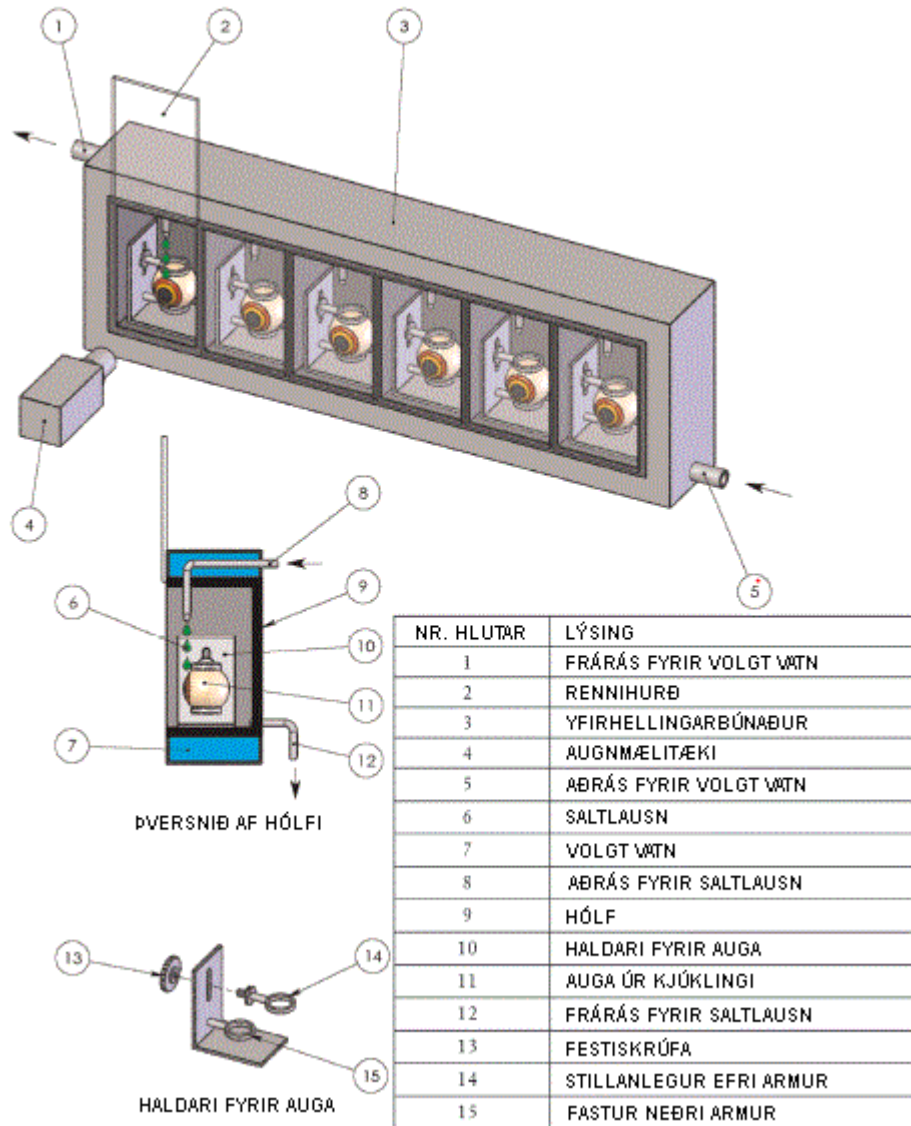
⁽²⁾ Byggt á niðurstöðum úr prófun í lífi á kanínuaugum (OECD-viðmiðunarregla 405 um prófanir) og með notkun hnattsamræms kerfis Sameinuðu þjóðanna (3. og 7. heimild).

⁽³⁾ Byggt á niðurstöðum úr BCOP- og ICE-prófunum.

3. viðbætur

Skýringarmyndir af yfirhellingarbúnaði og augnklemmum fyrir ice-prófun

(Sjá Burton et al. (17. heimild) fyrir ítarlegri, almennar lýsingar á yfirhellingarbúnaði og augnklemmu)



FRAMSELD REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (ESB)

2013/EES/46/02

nr. 1153/2011

frá 30. ágúst 2011

um breytingu á I. viðauka b við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 998/2003 að því er varðar tæknilegar kröfur varðandi bólusetningar gegn hundaeði (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 998/2003 frá 26. maí 2003 um kröfur um heilbrigði dýra sem gilda um gæludýraflutninga, sem ekki eru viðskiptalegs eðlis, og um breytingu á tilskipun ráðsins 92/65/EEB⁽¹⁾, einkum 2. mgr. 19. gr. a,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í reglugerð (EB) nr. 998/2003 er mælt fyrir um dýraheilbrigðiskröfur sem gilda um flutninga, sem ekki eru viðskiptalegs eðlis, milli aðildarríkjanna á hundum, köttum og frettum eins og skráð er í A- og B-hluta I. viðauka við hana. Þar er kveðið á um að þessum dýrum skuli fylgja vegabréf sem staðfestir að umrætt dýr hafi fengið fullnægjandi bólusetningu gegn hundaeði í samræmi við I. viðauka b. Í reglugerð (EB) nr. 998/2003 er einnig kveðið á um að breyta megi tæknilegu kröfunum sem varða bólusetningu gegn hundaeði, sem mælt er fyrir um í I. viðauka b, með framseldum gerðum.
- 2) Í I. viðauka b við reglugerð (EB) nr. 998/2003 er kveðið á um að bólusetning gegn hundaeði teljist einungis fullnægjandi ef, meðal annars, bólusetningin fór ekki fram á undan örmerkingunni sem tilgreind er í vegabréfinu eða meðfylgjandi dýraheilbrigðisvottorði.

Aftur á móti telst dýr, sem ber skýrt læsilegt húðflúr frá því fyrir 3. júlí 2011, einnig vera auðkennt í samræmi við þá reglugerð. Því er nauðsynlegt, til glöggvunar á löggjöf Sambandsins, að breyta I. viðauka b við reglugerð (EB) nr. 998/2003 til að kveða á um að bólusetning gegn hundaeði megi teljast gild ef, meðal annars, bólusetningin gegn hundaeði fór ekki fram á undan örmerkingunni eða húðflúruninni.

- 3) Því ber að breyta I. viðauka b við reglugerð (EB) nr. 998/2003 til samræmis við það.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

Í stað b-liðar 2. liðar í I. viðauka b við reglugerð (EB) nr. 998/2003 komi eftirfarandi:

„b) dagsetningin, sem um getur í a-lið, má ekki koma á undan dagsetningu örmerkingarinnar eða húðflúrunarinnar sem er tilgreind í:

- i. 2. lið III. hluta eða 5. lið III. hluta vegabréfsins eða
- ii. viðeigandi hluta dýraheilbrigðisvottorðsins sem fylgir því,“

2. gr.

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 30. ágúst 2011.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

José Manuel BARROSO

forseti.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 296, 15.11.2011, bls. 13. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 103/2012 frá 15. júní 2012 um breytingu á I. viðauka (Heilbrigði dýra og plantna) við EES-samninginn, sjá *EES-viðbæti við Stjórnartíðindi Evrópusambandsins* nr. 56, 4.10.2012, bls. 1.

(¹) Stjtið. ESB L 146, 13.6.2003, bls. 1.

ÁKVÖRDUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR

2013/EES/46/03

frá 10. júní 2010

um leiðbeiningar fyrir útreikning á kolefnisbirgðum lands að því er varðar V. viðauka við tilskipun 2009/28/EB (*)

(tilkynnt með númeri C(2010) 3751)

(2010/335/ESB)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2009/28/EB frá 23. apríl 2009 um að auka notkun orku frá endurnýjanlegum orkugjöfum og um breytingu og síðar niðurfellingu á tilskipunum 2001/77/EB og 2003/30/EB⁽¹⁾, einkum 10. lið í C-hluta V. viðauka,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Tilskipun 2009/28/EB mælir fyrir um reglur um útreikning á gróðurhúsaáhrifum lífoldsneytis, fljótandi lífoldsneytis og jarðefnaeldsneytissamþætti þeirra, þar sem tekið er mið af losun lofttegunda vegna breytinga á kolefnisbirgðum sem orsakast af breyttri landnýtingu. Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/70/EB frá 13. október 1998 um gæði bensins og díseldsneytis og breytingu á tilskipun ráðsins 93/12/EBE⁽²⁾ inniheldur samsvarandi reglur að því er varðar lífoldsneyti.
- 2) Framkvæmdastjórnin skal byggja leiðbeiningar sínar um útreikninga á kolefnisbirgðum lands á leiðbeiningum milliríkjanefndar um loftslagsbreytingar (IPCC) um landsskrár yfir gróðurhúsalofttegundir. Leiðbeiningarnar snertu landsskrár yfir gróðurhúsalofttegundir og eru ekki tiltækar á formi sem rekstraraðilar geta nýtt sér auðveldlega. Það er því viðeigandi að leita í aðrar vísindalegar gagnaheimildir, þar sem í leiðbeiningar milliríkjanefndar um loftslagsbreytingar um landsskrár yfir gróðurhúsalofttegundir vantar nauðsynlegar upplýsingar vegna framleiðslu lífoldsneytis og fljótandi lífoldsneytis eða þar sem slíkar upplýsingar eru ekki aðgengilegar.
- 3) Við útreikning á kolefnisbirgðum í lífrænum efnum í jarðvegi er viðeigandi að taka tillit til loftslags, jarðvegsgerðar, landþekju, landstjórnunar og ílags.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjótið. ESB L 151, 17.6.2010, bls. 19. Henni var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 221/2012 frá 7. desember 2012 um breytingu á IV. viðauka (Orka) við EES-samninginn, sjá EES-viðbæti við Stjórnartíðindi Evrópusambandsins nr. 18, 21.3.2013, bls. 27.

⁽¹⁾ Stjótið. ESB L 140, 5.6.2009, bls. 16.

⁽²⁾ Stjótið. EB L 350, 28.12.1998, bls. 58.

Hvað varðar steinefnajarðveg, eru aðferðirnar í 1. aðferðaþrepi milliríkjanefndar um loftslagsbreytingar fyrir lífrænt kolefni í jarðvegi viðeigandi aðferð til að nota í þessum tilgangi þar sem hún er hnattræn. Hvað varðar lífrænan jarðveg miðast aðferðir milliríkjanefndar um loftslagsbreytingar einkum við kolefnistap í kjölfar framræslu jarðvegs og þá aðeins árlegt tap. Þar sem framræsla jarðvegs veldur vanalega miklu kolefnisbirgðatapi sem ekki verður bætt með því að minnka losun gróðurhúsalofttegunda með notkun lífoldsneytis eða fljótandi lífoldsneytis og þar sem framræsla mómyra er bönnuð með viðmiðunum um sjálfbærni sem settar voru fram með tilskipun 2009/28/EB, nægir að setja fram almennar reglur til að ákvarða lífrænt kolefni í jarðvegi eða kolefnistap í lífrænum jarðvegi.

- 4) Viðeigandi er að nota einfalda aðferð fyrir gróður sem samsvarar 1. aðferðaþrepi milliríkjanefndar um loftslagsbreytingar við útreikninga á kolefnisbirgðum í lífandi lífmassa og dauðu lífrænu efni. Í samræmi við þá aðferð er raunhæft að gera ráð fyrir að allar kolefnisbirgðir í lífandi lífmassa og dauðu lífrænu efni tapist úr landinu við breytingu. Dætt lífrænt efni skiptir venjulega litlu máli við landbreytingu þegar nytjaplöntum er komið fyrir vegna framleiðslu lífoldsneytis og fljótandi lífoldsneytis, en tekið skal tillit til þess, a.m.k. varðandi lokaða skóga.
- 5) Þegar reiknuð eru út áhrif breyttrar landnýtingar á gróðurhúsalofttegundir skulu rekstraraðilar geta notað raunveruleg gildi fyrir þær kolefnisbirgðir sem tengdar eru viðmiðunarlandnýtingunni og landnýtingunni eftir breytingu. Þeir skulu einnig geta notað staðalgildi og rétt þykir að setja þau fram í þessum leiðbeiningum. Þó er ekki nauðsynlegt að birta staðalgildi ólíklegra samsetninga loftslags og jarðvegsgerða.
- 6) Í V. viðauka við tilskipun 2009/28/EB er sett fram aðferð fyrir útreikning á áhrifum gróðurhúsalofttegunda og þar er að finna reglur um útreikning á árlegri losun kolefnisbirgða vegna breyttrar landnýtingar. Í leiðbeiningunum sem fylgja með í viðauka við þessa ákvörðun eru settar fram reglur um útreikning á kolefnisbirgðum lands, til viðbótar við reglurnar sem settar eru fram í V. viðauka.

SAMÞYKKT ÁKVÖRÐUN ÞESSA:

1. gr.

Leiðbeiningar um útreikning á kolefnisbirgðum lands að því er varðar V. viðauka við tilskipun 2009/28/EB eru settar fram í viðaukanum við þessa ákvörðun.

2. gr.

Ákvörðun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 10. júní 2010.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar

Günther OETTINGER

framkvæmdastjóri.

VIÐAUKI

Leiðbeiningar um útreikning á kolefnisbirgðum lands að því er varðar V. viðauka við tilskipun 2009/28/EB

EFNISYFIRLIT

1. Inngangur	30
2. Samræmd framsetning á kolefnisbirgðum lands	31
3. Útreikningur á kolefnisbirgðum	31
4. Lífrænar kolefnisbirgðir í jarðvegi	32
5. Kolefnisbirgðir í gróðri ofan- og neðanjarðar	32
6. Staðalgildi kolefnisbirgða í steinefnajarðvegi	34
7. Stuðlar sem endurspeгла mismun á lífrænu kolefni í jarðvegi og staðalgildi lífræns kolefnis í jarðvegi	35
8. Kolefnisbirgðagildi fyrir kolefnisbirgðir í gróðri ofan- og neðanjarðar	42

1. INNGANGUR

Með þessum leiðbeiningum eru fastsettar reglur um útreikning á kolefnisbirgðum lands, bæði hvað varðar viðmiðunarlandnýtingu (CS_R , eins og hún er skilgreind í 7. lið V. viðauka við tilskipun 2009/28/EB) og raunverulega landnýtingu (CS_A , eins og hún er skilgreind í 7. lið V. viðauka við tilskipun 2009/28/EB).

Í 2. lið eru birtar reglur svo að kolefnisbirgðir lands séu ákvarðaðar með samræmdum hætti. Í 3. lið eru settar fram almennar reglur um útreikning á kolefnisbirgðum, sem eru tvíþættar: lífrænt kolefni í jarðvegi og kolefnisbirgðir í gróðri ofan- og neðanjarðar.

Í 4. lið eru settar fram nákvæmar reglur um ákvörðun lífrænna kolefnisbirgða í jarðvegi. Hvað varðar steinefnajarðveg er þar settur fram sá valkostur að fylgja aðferð sem heimilar notkun gilda sem kveðið er á um í leiðbeiningunum, auk þess sem kveðið er á um þann valkostur að nota aðrar aðferðir. Hvað varðar lífrænan jarðveg er aðferðum lýst, en leiðbeiningarnar innihalda ekki gildi til ákvörðunar lífrænna kolefnisbirgða í lífrænum jarðvegi.

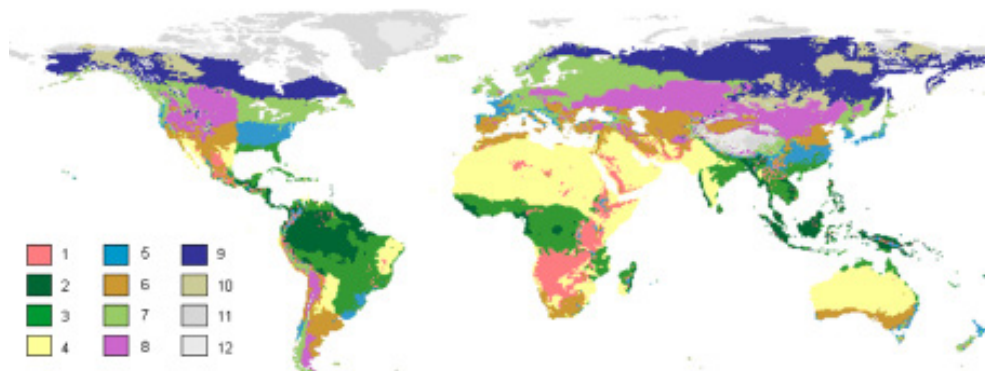
Í 5. lið eru settar fram nákvæmar reglur um kolefnisbirgðir í gróðri, en hann á eingöngu við ef valið er að nota ekki gildi fyrir kolefnisbirgðir ofan- og neðanjarðar sem gefin eru upp í 8. lið leiðbeininganna (notkun gildanna sem fram koma í 8. lið er ekki skyldubundin og í vissum tilvikum kann að vanta þar viðeigandi gildi).

Í 6. lið eru settar fram reglur um val á viðeigandi gildum ef valið er að nota gildin í leiðbeiningunum sem tengjast lífrænu kolefni í jarðvegi fyrir steinefnajarðveg (gildin eru gefin í 6. og 7. lið). Í þessum reglum er vísað til lagskiptra gagna um loftslagssvæði og jarðvegsgerð sem eru aðgengileg um gagnsæisvettvang á Netinu sem komið var á fót með tilskipun 2009/28/EB. Þessi lagskiptu gögn eru ítarleg lög sem liggja til grundvallar myndum 1 og 2 hér á eftir.

Í 8. lið eru gefin upp gildi fyrir kolefnisbirgðir í gróðri ofan- og neðanjarðar og tengda mæliþætti. Í 7. og 8. lið eru gefin upp gildi fyrir fjóra mismunandi flokka landnýtingar: ræktarland, ræktun fjölærra nytjaplantna, graslendi og skóglendi.

Mynd 1

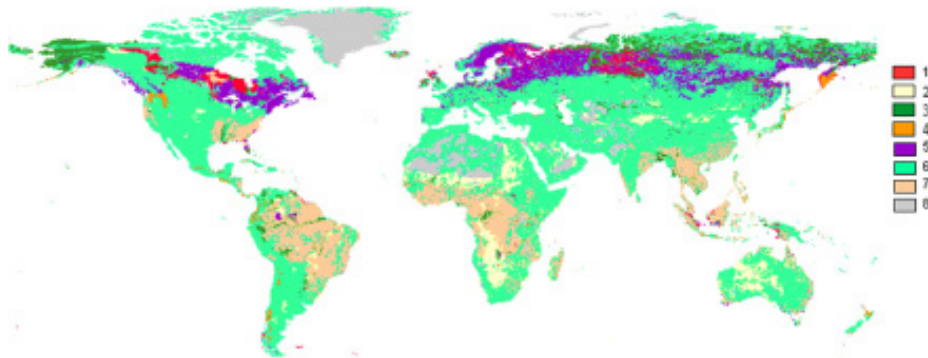
Loftslagssvæði



Skýringartexti: 1 = hitabelti, fjalllendi, 2 = hitabelti, votlendi, 3 = hitabelti, rakt, 4 = hitabelti, þurrt, 5 = heitemprað, rakt, 6 = heitemprað, þurrt, 7 = kaldtemprað, rakt, 8 = kaldtemprað, þurrt, 9 = norðlægt, rakt, 10 = norðlægt, þurrt, 11 = heimsskautasvæði, rakt, 12 = heimsskautasvæði, þurrt.

Mynd 2

Landfræðileg dreifing jarðvegsgerða



Skýringartexti: 1 = lífrænn jarðvegur, 2 = sendinn jarðvegur, 3 = votlendi, 4 = gosjarðvegur, 5 = öskujarðvegur, 6 = leirjarðvegur með mikla virkni, 7 = leirjarðvegur með litla virkni, 8 = önnur svæði.

2. SAMRÆMD FRAMSETNING Á KOLEFNISBIRGÐUM LANDS

Eftirfarandi reglur skulu gilda um útreikning kolefnisbirgða CS_R og CS_A á flatareiningu:

1) svæðið sem kolefnisbirgðir lands eru reiknaðar fyrir skal hafa svipuð:

- a) skilyrði varðandi eðlisfræði lífs m.t.t. loftslags og jarðvegsgerðar,
- b) sögu stjórnnunar m.t.t. ræktunar,
- c) sögu kolefnisilags í jarðveg.

2) Kolefnisbirgðir við raunverulega landnýtingu, CS_A , teljast:

- ef um er að ræða tap á kolefnisbirgðum: áætlað jafnvægi í kolefnisbirgðum landsins við hina nýju notkun,
- ef um er að ræða uppsöfnun kolefnisbirgða: áætlaðar kolefnisbirgðir eftir 20 ár eða þegar nytjaplönturnar eru fullþroska, eftir því hvort fyrir er.

3. ÚTREIKNINGUR Á KOLEFNISBIRGÐUM

Við útreikning á CS_R og CS_A gildir eftirfarandi regla:

$$CS_i = (SOC + C_{VEG}) \times A$$

þar sem:

CS_i = kolefnisbirgðir á flatareiningu sem er tengd landnýtingu i (mælt sem massi kolefnis á flatareiningu, þ.m.t. bæði jarðvegur og gróður),

SOC = lífrænt kolefni í jarðvegi (mælt sem massi kolefnis á hektara), reiknað út í samræmi við 4. lið,

C_{VEG} = kolefnisbirgðir í gróðri ofan- og neðanjarðar (mælt sem kolefnismassi á hektara), reiknað út í samræmi við 5. lið eða valið úr viðeigandi gildum í 8. lið,

A = stuðull kvarðaður miðað við viðkomandi svæði (mældur í hekturum á svæðiseiningu).

4. LÍFRÆNAR KOLEFNISBIRGÐIR Í JARÐVEGI

4.1. Steinefnajarðvegur

Beita má eftirfarandi reglu við útreikning á lífrænu kolefni í jarðvegi:

$$SOC = SOC_{ST} \times F_{LU} \times F_{MG} \times F_I$$

þar sem:

SOC = lífrænt kolefni í jarðvegi (mælt sem kolefni á hektara),

SOC_{ST} = staðalgildi lífræns kolefnis í jarðvegi í efsta 0-30 cm jarðvegslagi (mælt sem massi kolefnis á hektara),

F_{LU} = landnotkunarstuðull sem endurspeglar mismuninn milli lífræns kolefnis í jarðvegi sem tengist gerð landnýtingar og staðalgildis lífræns kolefnis í jarðvegi,

F_{MG} = stjórnumunarstuðull sem endurspeglar mismuninn milli lífræns kolefnis í jarðvegi í tengslum við helstu stjórnumunarhætti og staðalgildis lífræns kolefnis í jarðvegi,

F_I = ílagsstuðull sem endurspeglar mismuninn milli lífræns kolefnis í jarðvegi sem tengist mismunandi magni kolefnisílags í jarðveg og staðalgildis lífræns kolefnis í jarðvegi.

Hvað varðar SOC_{ST} gilda viðeigandi mörk sem sett eru fram í 6. lið.

Hvað varðar F_{LU} , F_{MG} og F_I gilda viðeigandi mörk sem sett eru fram í 7. lið.

Í stað þess að nota regluna að ofan má nota aðrar viðeigandi aðferðir, þ.m.t. mælingar, við ákvörðun lífræns kolefnis í jarðvegi. Að svo miklu leyti sem slíkar aðferðir eru ekki byggðar á mælingum, skulu þær taka tillit til loftslags, jarðvegsgerðar, landþekju, landstjórnumunar og ílags.

4.2. Lífrænn jarðvegur (histo-jörð)

Viðeigandi aðferðum skal beitt við ákvörðun lífræns kolefnis í jarðvegi. Þannig aðferðir skulu taka tillit til heildardýptar lífræna jarðlagsins ásamt loftslagi, landþekju ásamt landstjórnumun og ílagi. Þannig aðferðir geta falið í sér mælingar.

Hvað varðar áhrif af framræslu jarðvegs á kolefnisbirgðir, skal taka tillit til kolefnistaps í kjölfar framræslu með viðeigandi aðferðum. Þannig aðferðir geta byggst á árlegu kolefnistapi í kjölfar framræslu.

5. KOLEFNISBIRGÐIR Í GRÓÐRI OFAN- OG NEÐANJARÐAR

Eftirfarandi regla gildir við útreikning á C_{VEG} , nema þegar notað er C_{VEG} gildi sem sett er fram í 8. lið:

$$C_{VEG} = C_{BM} + C_{DOM}$$

þar sem:

C_{VEG} = kolefnisbirgðir í gróðri ofan- og neðanjarðar (mældar sem massi kolefnis á hektara),

C_{BM} = kolefnisbirgðir ofan- og neðanjarðar í lifandi lífmassa (mælt sem massi kolefnis á hektara), reiknað út í samræmi við lið 5.1,

C_{DOM} = kolefnisbirgðir ofan- og neðanjarðar í dauðum lífmassa (mælt sem massi kolefnis á hektara), reiknað út í samræmi við lið 5.2.

Hvað varðar C_{DOM} er hægt að nota gildið 0, nema þegar um skóglendi er að ræða - fyrir utan skógrækt - með yfir 30% laufþekju.

5.1. Lifandi lífmassi

Eftirfarandi regla gildir við útreikning á C_{BM} :

$$C_{BM} = C_{AGB} + C_{BGB}$$

þar sem:

C_{BM} = kolefnisbirgðir ofan- og neðanjarðar í lifandi lífmassa (mælt sem massi kolefnis á hektara),

C_{AGB} = kolefnisbirgðir ofanjarðar í lifandi lífmassa (mælt sem massi kolefnis á hektara), reiknað út í samræmi við lið 5.1.1.,

C_{BGB} = kolefnisbirgðir neðanjarðar í lifandi lífmassa (mælt sem massi kolefnis á hektara), reiknað út í samræmi við lið 5.1.2.

5.1.1. *Lifandi lífmassi ofanjarðar*

Eftirfarandi reglu skal beitt við útreikning á C_{AGB} :

$$C_{AGB} = B_{AGB} \times CF_B$$

þar sem:

C_{AGB} = kolefnisbirgðir ofanjarðar í lifandi lífmassa (mælt sem massi kolefnis á hektara),

B_{AGB} = þyngd lifandi lífmassa ofanjarðar (mælt sem massi þurrefnis á hektara),

CF_B = kolefnishluti þurrefnis í lifandi lífmassa (mælt sem massi kolefnis af massa þurrefnis).

Varðandi ræktarland, fjölærar nytjaplöntur og skógrækt skal gildi B_{AGB} vera meðalþyngd lifandi lífmassa ofanjarðar í ræktunarferlinu.

Hvað varðar CF_B er hægt að nota gildið 0,47.

5.1.2. *Lifandi lífmassi neðanjarðar*

Við útreikning á C_{BGB} skal nota aðra hvora eftirfarandi reglna:

$$1) \quad C_{BGB} = B_{BGB} \times CF_B$$

þar sem:

C_{BGB} = kolefnisbirgðir neðanjarðar í lifandi lífmassa (mælt sem massi kolefnis á hektara),

B_{BGB} = þyngd lifandi lífmassa neðanjarðar (mælt sem massi þurrefnis á hektara),

CF_B = kolefnishluti þurrefnis í lifandi lífmassa (mælt sem massi kolefnis af massa þurrefnis).

Varðandi ræktarland, fjölærar nytjaplöntur og skógrækt skal gildi B_{BGB} vera meðalþyngd lifandi lífmassa neðanjarðar í ræktunarferlinu.

Hvað varðar CF_B er hægt að nota gildið 0,47.

$$2) \quad C_{BGB} = C_{AGB} \times R$$

þar sem:

C_{BGB} = kolefnisbirgðir neðanjarðar í lifandi lífmassa (mælt sem massi kolefnis á hektara),

C_{AGB} = kolefnisbirgðir ofanjarðar í lifandi lífmassa (mælt sem massi kolefnis á hektara),

R = hlutfall kolefnisbirgða í lifandi lífmassa neðanjarðar og kolefnisbirgða í lifandi lífmassa ofanjarðar.

Heimilt er að nota viðeigandi gildi fyrir R sem sett eru fram í 8. lið.

5.2. **Dautt lífrænt efni**

Eftirfarandi regla skal eiga við um útreikning á C_{DOM} :

$$C_{DOM} = C_{DW} + C_{LI}$$

þar sem:

C_{DOM} = kolefnisbirgðir ofan- og neðanjarðar í dauðum lífmassa (mælt sem massi kolefnis á hektara),

C_{DW} = kolefnisbirgðir í dauðum viðarmassa (mælt sem massi kolefnis á hektara), reiknað út í samræmi við lið 5.2.1.,

C_{DW} = kolefnisbirgðir í rotandi laufi (mælt sem massi kolefnis á hektara), reiknað út í samræmi við lið 5.2.2.,

5.2.1. Kolefnisbirgðir í dauðum viðarmassa

Eftirfarandi regla gildir við útreikning á C_{DW} :

$$C_{DW} = DOM_{DW} \times CF_{DW}$$

þar sem:

C_{DW} = kolefnisbirgðir í dauðum viðarmassa (mælt sem massi kolefnis á hektara),

DOM_{DW} = þyngd dauðs viðarmassa (mælt sem massi þurrefnis á hektara),

CF_{DW} = kolefnishluti þurrefnis í dauðum viðarmassa (mælt sem massi kolefnis af massa þurrefnis).

Hvað varðar CF_{DW} er hægt að nota gildið 0,5.

5.2.2. Kolefnisbirgðir í rotandi laufi

Eftirfarandi regla gildir við útreikning á C_{LI} :

$$C_{LI} = DOM_{LI} \times CF_{LI}$$

þar sem:

C_{LI} = kolefnisbirgðir í rotandi laufi (mælt sem massi kolefnis á hektara),

DOM_{LI} = þyngd rotandi laufs (mælt sem massi þurrefnis á hektara),

CF_{LI} = kolefnishluti þurrefnis í rotandi laufi (mælt sem massi kolefnis af massa þurrefnis).

Hvað varðar CF_{LI} er hægt að nota gildið 0,4.

6. STAÐALGILDI KOLEFNISBIRGÐA Í STEINEFNAJARÐVEGI

Velja skal gildi fyrir SOC_{ST} úr töflu 1, á grundvelli viðeigandi loftslagssvæðis og jarðvegsgerð viðkomandi landsvæðis eins og lýst er í liðum 6.1 og 6.2.

Tafla 1

SOC_{ST} , staðalgildi lífræns kolefnis í jarðvegi í efsta 0-30 cm gróðurmoldarlagi

(tonn kolefnis á hektara)

Loftslagssvæði	Jarðvegsgerð					
	Leirjarðvegur með mikla virkni	Leirjarðvegur með litla virkni	Sendinn jarðvegur	Ösku-jarðvegur	Jarðvegur á eldfjalla-svæðum	Jarðvegur á votlendis-svæðum
Norðlægt	68	—	10	117	20	146
Kaldtemprað, þurrt	50	33	34	—	20	87
Kaldtemprað, rakt	95	85	71	115	130	87
Heitemprað, þurrt	38	24	19	—	70	88
Heitemprað, rakt	88	63	34	—	80	88
Hitabelti, þurrt	38	35	31	—	50	86
Hitabelti, rakt	65	47	39	—	70	86
Hitabelti, vott	44	60	66	—	130	86
Hitabelti, fjalllendi	88	63	34	—	80	86

6.1. Loftslagssvæði

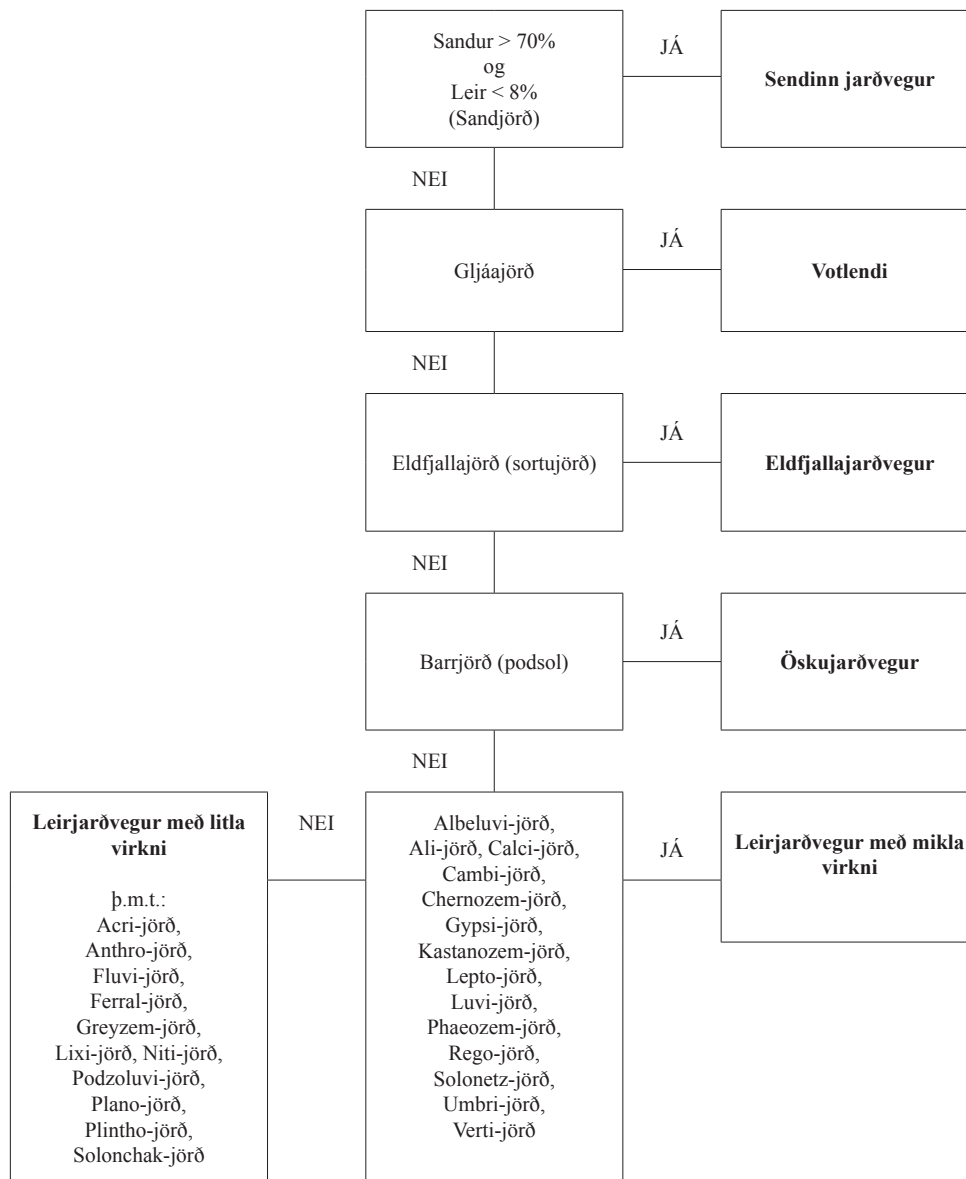
Það loftslagssvæði sem viðeigandi er við val á viðeigandi gildi fyrir SOC_{ST} skal ákvarðað á grundvelli lagskiptra gagna um loftslagssvæði sem fánleg eru um gagnsæisvettvanginn sem komið var á fót með 24. gr. tilskipunar 2009/28/EB.

6.2. Jarðvegsgerð

Viðeigandi jarðvegsgerð skal ákvörðuð samkvæmt mynd 3. Lagskipt gögn um jarðvegsgerð sem eru fánleg um gagnsæisvettvanginn sem komið var á fót með 24. gr. tilskipunar 2009/28/EB má nota til viðmiðunar við að ákvarða viðeigandi jarðvegsgerð.

Mynd 3

Flokkun jarðvegsgerða



7. STUÐLAR SEM ENDURSPEGLA MISMUN Á LÍFRÆNU KOLEFNI Í JARÐVEGI OG STAÐALGILDI LÍFRÆNS KOLEFNIS Í JARÐVEGI

Viðeigandi gildi fyrir F_{LU} , F_{MG} og F_I skal velja úr töflum í þessum lið. Viðeigandi stjórnumar- og ílagsstuðlar við útreikning á CS_R eru þeir sem beitt var í janúar 2008. Viðeigandi stjórnumar- og ílagsstuðlar við útreikning á CS_A eru þeir sem beitt er og munu leiða til jafnvægis viðkomandi kolefnisbirgða.

7.1. Ræktarland

Tafla 2

Stuðlar fyrir ræktarland

Loftslagssvæði	Landnýting (F_{LU})	Stjórnun (F_{MG})	Ílag (F_I)	F_{LU}	F_{MG}	F_I
Temprað/norðlægt, þurrt	Ræktað	Fullræktað	Lítið	0,8	1	0,95
			Meðalhátt	0,8	1	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,8	1	1,37
			Hátt án húsdýraáburðar	0,8	1	1,04
		Minni ræktun	Lítið	0,8	1,02	0,95
			Meðalhátt	0,8	1,02	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,8	1,02	1,37
			Hátt án húsdýraáburðar	0,8	1,02	1,04
		Engin ræktun	Lítið	0,8	1,1	0,95
			Meðalhátt	0,8	1,1	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,8	1,1	1,37
			Hátt án húsdýraáburðar	0,8	1,1	1,04
Temprað/norðlægt, rakt/vott	Ræktað	Fullræktað	Lítið	0,69	1	0,92
			Meðalhátt	0,69	1	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,69	1	1,44
			Hátt án húsdýraáburðar	0,69	1	1,11
		Minni ræktun	Lítið	0,69	1,08	0,92
			Meðalhátt	0,69	1,08	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,69	1,08	1,44
			Hátt án húsdýraáburðar	0,69	1,08	1,11
		Engin ræktun	Lítið	0,69	1,15	0,92
			Meðalhátt	0,69	1,15	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,69	1,15	1,44
			Hátt án húsdýraáburðar	0,69	1,15	1,11
Hitabelti, þurrt	Ræktað	Fullræktað	Lítið	0,58	1	0,95
			Meðalhátt	0,58	1	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,58	1	1,37
			Hátt án húsdýraáburðar	0,58	1	1,04

Lofslagssvæði	Landnýting (F_{LU})	Stjórnun (F_{MG})	Ílag (F_I)	F_{LU}	F_{MG}	F_I
		Minni ræktun	Lítið	0,58	1,09	0,95
			Meðalhátt	0,58	1,09	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,58	1,09	1,37
			Hátt án húsdýraáburðar	0,58	1,09	1,04
		Engin ræktun	Lítið	0,58	1,17	0,95
			Meðalhátt	0,58	1,17	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,58	1,17	1,37
			Hátt án húsdýraáburðar	0,58	1,17	1,04
Hitabelti, rakt/vott	Ræktað	Fullræktað	Lítið	0,48	1	0,92
			Meðalhátt	0,48	1	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,48	1	1,44
			Hátt án húsdýraáburðar	0,48	1	1,11
		Minni ræktun	Lítið	0,48	1,15	0,92
			Meðalhátt	0,48	1,15	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,48	1,15	1,44
			Hátt án húsdýraáburðar	0,48	1,15	1,11
		Engin ræktun	Lítið	0,48	1,22	0,92
			Meðalhátt	0,48	1,22	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,48	1,22	1,44
			Hátt án húsdýraáburðar	0,48	1,22	1,11
Hitabelti, fjalllendi	Ræktað	Fullræktað	Lítið	0,64	1	0,94
			Meðalhátt	0,64	1	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,64	1	1,41
			Hátt án húsdýraáburðar	0,64	1	1,08
		Minni ræktun	Lítið	0,64	1,09	0,94
			Meðalhátt	0,64	1,09	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,64	1,09	1,41
			Hátt án húsdýraáburðar	0,64	1,09	1,08
		Engin ræktun	Lítið	0,64	1,16	0,94
			Meðalhátt	0,64	1,16	1
			Hátt með húsdýraáburði	0,64	1,16	1,41
			Hátt án húsdýraáburðar	0,64	1,16	1,08

Í töflu 3 er að finna leiðbeiningar um val á viðeigandi gildum úr töflum 2 og 4.

Tafla 3

Leiðbeiningar um stjórnun og ílag fyrir ræktarland og fjölærar nytjaplöntur

Stjórnun/ílag	Leiðbeiningar
Fullræktað	Veruleg jarðvegsröskun með fullum viðsnúningi og/eða tíðri ræktun (innan árs). Á plöntunartíma er lítið (t.d. < 30%) yfirborðsins þakið leifum.
Minni ræktun	Aðal og/eða aukaræktun en með takmarkaðri jarðvegsröskun (venjulega grunnt og án fulls viðsnúnings jarðvegs) og skilur vanalega við yfirborðið með > 30% þekju plöntuleifa.
Engin ræktun	Bein sáning án forjarðvinnslu, með lágmarksröskun á jarðvegi á sáningarsvæðinu. Illgresiseyðar eru vanalega notaðir til illgresiseyðingar.
Lítið	Lítið af efnaleifum verður eftir þar sem leifar eru fjarlægðar (hirtar eða brenndar), mikið er um hvíldarland, fram fer ræktun nytjaplantna sem skilja eftir sig lítið af plöntuleifum (t.d. grænmeti, tóbak, baðmull), enginn steinefnaáburður er notaður eða köfnunarefnisbindandi nytjaplöntur eru til staðar.
Meðalhátt	Dæmigert fyrir árlega ræktun kornvara þar sem öllum uppskeruleifum er skilað í akurinn. Ef leifar eru fjarlægðar er viðbótar lífrænu efni (t.d. húsdýraáburði) bætt við. Kallar einnig á steinefnaáburð eða köfnunarefnisbindandi nytjaplöntur í skiptiræktun.
Hátt með húsdýraáburði	Merkir umtalsvert meira ílag kolefnis en í ræktunarkerfum með meðalkolefnisílag vegna viðbótaraðferðar þar sem reglulega er bætt við húsdýraáburði.
Hátt án húsdýraáburðar	Merkir umtalsvert meira ílag plöntuleifa en í ræktunarkerfum með meðalkolefnisílag vegna viðbótaraðferða svo sem ræktunar nytjaplantna sem skilja eftir sig mikið af plöntuleifum, notkunar grænábúðar, þekjuplantna, bættis gróins hvíldarlands, áveitu, tíðrar notkunar fjölærna grastegunda í árlegri skiptiræktun, en án notkunar húsdýraáburðar (sjá hér að framan).

7.2. **Fjölærar nytjaplöntur**

Tafla 4

Stuðlar fyrir fjölærar nytjaplöntur, þ.e. fjölærar nytjaplöntur með stofn sem er vanalega ekki nýttur árlega svo sem kjarrviður með stuttan skiptiræktunartíma og olíupálm

Loftslagssvæði	Landnýting (F_{LU})	Stjórnun (F_{MG})	Ílag (F_I)	F_{LU}	F_{MG}	F_I
Temprað/norðlægt, þurrt	Fjölær ræktun	Fullræktað	Lítið	1	1	0,95
			Meðalhátt	1	1	1
			Hátt með húsdýraáburði	1	1	1,37
			Hátt án húsdýraáburðar	1	1	1,04
		Minni ræktun	Lítið	1	1,02	0,95
			Meðalhátt	1	1,02	1
			Hátt með húsdýraáburði	1	1,02	1,37
			Hátt án húsdýraáburðar	1	1,02	1,04
	Engin ræktun		Lítið	1	1,1	0,95
			Í meðallagi	1	1,1	1
			Mikið með húsdýraáburði	1	1,1	1,37
			Mikið án húsdýraáburðar	1	1,1	1,04
Temprað/norðlægt, rakt/vott	Fjölær ræktun	Fullræktað	Lítið	1	1	0,92
			Í meðallagi	1	1	1
			Mikið með húsdýraáburði	1	1	1,44
			Mikið án húsdýraáburðar	1	1	1,11

Loftslagssvæði	Landnýting (F_{LU})	Stjórnun (F_{MG})	Ílag (F_I)	F_{LU}	F_{MG}	F_I
		Minni ræktun	Lítið	1	1,08	0,92
			Í meðallagi	1	1,08	1
			Mikið með húsdýraáburði	1	1,08	1,44
			Mikið án húsdýraáburðar	1	1,08	1,11
		Engin ræktun	Lítið	1	1,15	0,92
			Í meðallagi	1	1,15	1
			Mikið með húsdýraáburði	1	1,15	1,44
			Mikið án húsdýraáburðar	1	1,15	1,11
Hitabelti, þurrt	Fjölær ræktun	Fullræktað	Lítið	1	1	0,95
			Í meðallagi	1	1	1
			Mikið með húsdýraáburði	1	1	1,37
			Mikið án húsdýraáburðar	1	1	1,04
		Minni ræktun	Lítið	1	1,09	0,95
			Í meðallagi	1	1,09	1
			Mikið með húsdýraáburði	1	1,09	1,37
			Mikið án húsdýraáburðar	1	1,09	1,04
		Engin ræktun	Lítið	1	1,17	0,95
			Í meðallagi	1	1,17	1
			Mikið með húsdýraáburði	1	1,17	1,37
			Mikið án húsdýraáburðar	1	1,17	1,04
Hitabelti, rakt/vott	Fjölær ræktun	Fullræktað	Lítið	1	1	0,92
			Í meðallagi	1	1	1
			Mikið með húsdýraáburði	1	1	1,44
			Mikið án húsdýraáburðar	1	1	1,11
		Minni ræktun	Lítið	1	1,15	0,92
			Í meðallagi	1	1,15	1
			Mikið með húsdýraáburði	1	1,15	1,44
			Mikið án húsdýraáburðar	1	1,15	1,11
		Engin ræktun	Lítið	1	1,22	0,92
			Í meðallagi	1	1,22	1
			Mikið með húsdýraáburði	1	1,22	1,44
			Mikið án húsdýraáburðar	1	1,22	1,11

Loftslagssvæði	Landnýting (F_{LU})	Stjórnun (F_{MG})	Ílag (F_I)	F_{LU}	F_{MG}	F_I
Hitabelti, fjalllendi	Fjölær ræktun	Fullræktað	Lítið	1	1	0,94
			Í meðallagi	1	1	1
			Mikið með húsdýraáburði	1	1	1,41
			Mikið án húsdýraáburðar	1	1	1,08
	Minni ræktun		Lítið	1	1,09	0,94
			Í meðallagi	1	1,09	1
			Mikið með húsdýraáburði	1	1,09	1,41
			Mikið án húsdýraáburðar	1	1,09	1,08
	Engin ræktun		Lítið	1	1,16	0,94
			Í meðallagi	1	1,16	1
			Mikið með húsdýraáburði	1	1,16	1,41
			Mikið án húsdýraáburðar	1	1,16	1,08

Í töflu 3 í lið 7.1 er að finna leiðbeiningar um val á viðeigandi gildum úr töflu 4.

7.3. Graslendi

Tafla 5

Stuðlar fyrir graslendi, þ.m.t. gresjur

Loftslagssvæði	Landnýting (F_{LU})	Stjórnun (F_{MG})	Ílag (F_I)	F_{LU}	F_{MG}	F_I
Temprað/norðlægt, þurrt	Graslendi	Bætt	Í meðallagi	1	1,14	1
			Miklar	1	1,14	1,11
		Lágmarksstjórnun	Í meðallagi	1	1	1
		Hnignun í meðallagi	Í meðallagi	1	0,95	1
		Mikil hnignun	Í meðallagi	1	0,7	1
Temprað/norðlægt, rakt/vott	Graslendi	Bætt	Í meðallagi	1	1,14	1
			Mikið	1	1,14	1,11
		Lágmarksstjórnun	Í meðallagi	1	1	1
		Hnignun í meðallagi	Í meðallagi	1	0,95	1
		Mikil hnignun	Í meðallagi	1	0,7	1
Hitabelti, þurrt	Graslendi	Bætt	Í meðallagi	1	1,17	1
			Mikið	1	1,17	1,11
		Lágmarksstjórnun	Í meðallagi	1	1	1
		Hnignun í meðallagi	Í meðallagi	1	0,97	1
		Mikil hnignun	Í meðallagi	1	0,7	1
Hitabelti, rakt/vott	Gresja	Bætt	Í meðallagi	1	1,17	1
			Mikið	1	1,17	1,11
		Lágmarksstjórnun	Í meðallagi	1	1	1
		Hnignun í meðallagi	Í meðallagi	1	0,97	1
		Mikil hnignun	Í meðallagi	1	0,7	1
Hitabeltisfjalllendi, þurrt	Graslendi	Bætt	Í meðallagi	1	1,16	1
			Mikið	1	1,16	1,11

Loftslagssvæði	Landnýting (F_{LU})	Stjórnun (F_{MG})	Ílag (F_I)	F_{LU}	F_{MG}	F_I
		Lágmarksstjórnun	Í meðallagi	1	1	1
		Hnignun í meðallagi	Í meðallagi	1	0,96	1
		Mikil hnignun	Í meðallagi	1	0,7	1

Í töflu 6 er að finna leiðbeiningar um val á viðeigandi gildum úr töflu 5.

Tafla 6

Leiðbeiningar um stjórnun og ílag fyrir graslendi

Stjórnun/ílag	Leiðbeiningar
Bætt	Merkir graslendi sem stjórnað er á sjálfbæran hátt með hæfilegu beitarálagi og sem fær a.m.k. eina viðbót (t.d. áburð, kynbætur, áveitu).
Lágmarksstjórnun	Merkir graslendi sem er ekki hnignað og stjórnað er á sjálfbæran hátt, en án verulegra stjórnunarviðbóta.
Hnignun í meðallagi	Merkir ofbeit eða í meðallagi hnignað graslendi, með nokkuð minnkaða framleiðni (miðað við upprunalegt graslendi eða graslendi með lágmarksstjórnun) og sem fær ekki stjórnunarílag.
Mikil hnignun	Gefur til kynna minni framleiðni og gróðurþekju til langs tíma, vegna alvarlegra skemmda af völdum véla á gróðri og/eða verulegrar jarðvegseyðingar.
Í meðallagi	Á við þar sem ekkert frekara stjórnunarílag hefur verið notað.
Mikið	Gildir um bætt graslendi þar sem eitt stjórnunarílag eða fleiri eða umbætur hafa verið notaðar (umfram það sem tilskilið er til að flokkast sem bætt graslendi).

7.4. Skóglendi

Tafla 7

Stuðlar fyrir skóglendi með a.m.k. 10% laufþekju

Loftslagssvæði	Landnýting (F_{LU})	Stjórnun (F_{MG})	Ílag (F_I)	F_{LU}	F_{MG}	F_I
Öll	Upprunalegur skógur (engin hnignun)	Á ekki við ⁽¹⁾	Á ekki við	1		
Öll	Stýrður skógur	Öll	Allt	1	1	1
Hitabelti, rakt/þurrt	Skiptirækt - stytta hvíld	Á ekki við	Á ekki við	0,64		
	Skiptirækt - full hvíld	Á ekki við	Á ekki við	0,8		
Temprað/norðlægt, rakt/þurrt	Skiptirækt - stytta hvíld	Á ekki við	Á ekki við	1		
	Skiptirækt - full hvíld	Á ekki við	Á ekki við	1		

⁽¹⁾ n/a = á ekki við, í þessum tilvikum gilda F_{MG} og F_I ekki og við útreikning á SOC má nota eftirfarandi reglu: $SOC = SOC_{ST} \times F_{LU}$.

Í töflu 8 er að finna leiðbeiningar um val á viðeigandi gildum úr töflu 7.

Tafla 8

Leiðbeiningar um landnýtingu skóglendis

Landnýting	Leiðbeiningar
Upprunalegur skógur (engin hnignun)	Merkir upprunalega eða gamla skóga þar sem engin hnignun hefur átt sér stað og þar sem sjálfbær skógvarsla er viðhöfð.
Skiptirækt	Varanleg skiptirækt, þar sem hitabeltisskógur eða skóglendi er rutt vegna plöntunar einarrá nytjaplantna í stuttan tíma (t.d. 3-5 ár) og fær þvínaest að vaxa á ný.
Full hvíld	Merkir aðstæður þar sem skógargróður nær á ný fullum eða nær fullum þroska áður en hann er felldur á ný til notkunar sem ræktarland.
Stytt hvíld	Merkir aðstæður þar sem endurheimt skógargróðurs næst ekki fyrir endurreiðing.

8. KOLEFNISBIRGÐAGILDI FYRIR KOLEFNISBIRGÐIR Í GRÓÐRI OFAN- OG NEÐANJARÐAR

Nota má viðeigandi gildi C_{VEG} og R sem mælt er fyrir um í þessum lið.

8.1. Ræktarland

Tafla 9

Gróðurgildi fyrir ræktarland (almenn)

Lofslagssvæði	C_{VEG} (tonn af kolefni á hektara)
Öll	0

Tafla 10

Gróðurgildi fyrir sykurreyr (sértæk)

Svæði	Lofslagssvæði	Vistfræðilegt svæði	Meginland	C_{VEG} (tonn af kolefni á hektara)
Hitabelti	Hitabelti, þurrt	Þurr hitabeltisskógur	Afríka	4,2
			Asía (meginland, eyjar)	4
		Hitabeltiskjarrlendi	Asía (meginland, eyjar)	4
	Hitabelti, rakt	Rakur hitabeltislaufskógur	Afríka	4,2
			Mið- og Suður-Ameríka	5
	Hitabelti, vott	Hitabeltisregnskógur	Asía (meginland, eyjar)	4
			Mið- og Suður-Ameríka	5
Heittemprað	Heittemprað, þurrt	Heittempruð steppa	Norður-Ameríka	4,8
	Heittemprað rakt	Heittempraður rakur skógur	Mið- og Suður-Ameríka	5
			Norður-Ameríka	4,8

- 8.2. **Fjölærar nytjaplöntur, þ.e. fjölærar nytjaplöntur með stofn sem er vanalega ekki nýttur árlega svo sem kjarriður með stuttan skiptiræktunartíma og olíupálmi**

Tafla 11

Gróðurgildi fyrir fjölærar nytjaplöntur (almenn)

Loftslagssvæði	C_{VEG} (tonn af kolefni á hektara)
Temprað (öll rakastig)	43,2
Hitabelti, þurrt	6,2
Hitabelti, rakt	14,4
Hitabelti, vott	34,3

Tafla 12

Gróðurgildi fyrir tiltekna fjölærar nytjaplöntur

Loftslagssvæði	Tegund nytjaplöntu	C_{VEG} (kolefnistonn á hektara)
Öll	Kókoshnetur	75
	Jatropha	17,5
	Jójóba	2,4
	Oliupálmi	60

- 8.3. **Graslendi**

Tafla 13

Gróðurgildi fyrir graslendi - að undanskildu kjarlendi (almenn)

Loftslagssvæði	C_{VEG} (kolefnistonn á hektara)
Norðlægt - þurrt og vott	4,3
Kaldtemprað - þurrt	3,3
Kaldtemprað - vott	6,8
Heitemprað - þurrt	3,1
Heitemprað - vott	6,8
Hitabelti - þurrt	4,4
Hitabelti - rakt og vott	8,1

Tafla 14

Gróðurgildi fyrir Miscanthus (filagras) (sértæk)

Svæði	Loftslagssvæði	Vistfræðilegt svæði	Meginland	C_{VEG} (kolefnistonn á hektara)
Heitemprað	Heitemprað, þurrt	Heitempraður þurr skógur	Evrópa	10
			Norður-Ameríka	14,9
		Heitempruð steppa	Norður-Ameríka	14,9

Tafla 15

Gróðurgildi fyrir kjarrlendi, þ.e. land með gróðri sem samanstendur aðallega af trékenndum plöntum sem eru innan við 5 metrar á hæð og hafa ekki skýr útlitseinkenni trjáa.

Svæði	Meginland	C_{VEG} (tonn af kolefni á hektara)
Hitabelti	Afríka	46
	Norður- og Suður-Ameríka	53
	Asía	39
	Asía (eyjar)	46
	Ástralía	46
Heittemprað	Afríka	43
	Norður- og Suður-Ameríka	50
	Asía (meginland)	37
	Evrópa	37
	Asía (eyjar)	43
Temprað	Hnattraent	7,4

8.4. Skóglendi

Tafla 16

Gróðurgildi skóglendis - að undanskilinni skógrækt - með milli 10% og 30% laufþekju

Svæði	Vistfræðilegt svæði	Meginland	C_{VEG} (kolefnistonn á hektara)	R
Hitabelti	Hitabeltisregnskógur	Afríka	40	0,37
		Norður- og Suður-Ameríka	39	0,37
		Asía (meginland)	36	0,37
		Asía (eyjar)	45	0,37
	Rakur hitabeltisskógur	Afríka	30	0,24
		Norður- og Suður-Ameríka	26	0,24
		Asía (meginland)	21	0,24
		Asía (eyjar)	34	0,24
	Þurr hitabeltisskógur	Afríka	14	0,28
		Norður- og Suður-Ameríka	25	0,28
		Asía (meginland)	16	0,28
		Asía (eyjar)	19	0,28
	Hitabeltisfjalllendi	Afríka	13	0,24
		Norður- og Suður-Ameríka	17	0,24
		Asía (meginland)	16	0,24
		Asía (eyjar)	26	0,28

Svæði	Vistfræðilegt svæði	Meginland	C_{VEG} (kolefnistonn á hektara)	R
Heittemprað	Heittempraður rakur skógur	Norður- og Suður-Ameríka	26	0,28
		Asía (meginland)	22	0,28
		Asía (eyjar)	35	0,28
	Heittempraður þurr skógur	Afríka	17	0,28
		Norður- og Suður-Ameríka	26	0,32
		Asía (meginland)	16	0,32
		Asía (eyjar)	20	0,32
	Heittempruð steppa	Afríka	9	0,32
		Norður- og Suður-Ameríka	10	0,32
		Asía (meginland)	7	0,32
		Asía (eyjar)	9	0,32
Temprað	Skógur í tempruðu úthafsloftslagi	Evrópa	14	0,27
		Norður-Ameríka	79	0,27
		Nýja-Sjáland	43	0,27
		Suður-Ameríka	21	0,27
	Skógur í tempruðu meginlandsloftslagi	Asía, Evrópa (≤ 20 ár)	2	0,27
		Asía, Evrópa (> 20 ár)	14	0,27
		Norður- og Suður-Ameríka (≤ 20 ár)	7	0,27
		Norður- og Suður-Ameríka (> 20 ár)	16	0,27
	Tempruð fjallakerfi	Asía, Evrópa (≤ 20 ár)	12	0,27
		Asía, Evrópa (> 20 ár)	16	0,27
		Norður- og Suður-Ameríka (≤ 20 ár)	6	0,27
		Norður- og Suður-Ameríka (> 20 ár)	6	0,27
Norðlægt	Norðlægur barrskógur	Asía, Evrópa, N-Ameríka	12	0,24
	Norðlægt túndruskóglendi	Asía, Evrópa, N-Ameríka (≤ 20 ára)	0	0,24
		Asía, Evrópa, N-Ameríka (> 20 ára)	2	0,24
	Norðlæg fjallakerfi	Asía, Evrópa, N-Ameríka (≤ 20 ára)	2	0,24
		Asía, Evrópa, N-Ameríka (> 20 ára)	6	0,24

Tafla 17

Gróðurgildi skóglendis - að undanskilinni skógrækt - með yfir 30% lauffekju

Svæði	Vistfræðilegt svæði	Meginland	C_{VEG} (kolefnistonn á hektara)
Hitabelti	Hitabeltisregnskógur	Afríka	204
		Norður- og Suður-Ameríka	198
		Asía (meginland)	185
		Asía (eyjar)	230
	Rakur hitabeltislaufskógur	Afríka	156
		Norður- og Suður-Ameríka	133
		Asía (meginland)	110
		Asía (eyjar)	174
	Þurr hitabeltisskógur	Afríka	77
		Norður- og Suður-Ameríka	131
		Asía (meginland)	83
		Asía (eyjar)	101
	Fjallakerfi í hitabelti	Afríka	77
		Norður- og Suður-Ameríka	94
		Asía (meginland)	88
		Asía (eyjar)	130
Heittemprað	Heittempraður rakur skógur	Norður- og Suður-Ameríka	132
		Asía (meginland)	109
		Asía (eyjar)	173
	Heittempraður þurr skógur	Afríka	88
		Norður- og Suður-Ameríka	130
		Asía (meginland)	82
		Asía (eyjar)	100
	Heittempruð steppa	Afríka	46
		Norður- og Suður-Ameríka	53
		Asía (meginland)	41
		Asía (eyjar)	47
Temprað	Skógur í tempruðu úthafsloftslagi	Evrópa	84
		Norður-Ameríka	406
		Nýja-Sjáland	227
		Suður-Ameríka	120
	Skógur í tempruðu meginlandsloftslagi	Asía, Evrópa (≤ 20 ár)	27
		Asía, Evrópa (> 20 ár)	87
		Norður- og Suður-Ameríka (≤ 20 ár)	51
		Norður- og Suður-Ameríka (> 20 ár)	93

Svæði	Vistfræðilegt svæði	Meginland	C_{VEG} (kolefnistonn á hektara)
	Tempruð fjallakerfi	Asía, Evrópa (≤ 20 ár)	75
		Asía, Evrópa (> 20 ár)	93
		Norður- og Suður-Ameríka (≤ 20 ár)	45
		Norður- og Suður-Ameríka (> 20 ár)	93
Norðlægt	Norðlægur barrskógur	Asía, Evrópa, N-Ameríka	53
	Norðlægt túndruskóglendi	Asía, Evrópa, N-Ameríka (≤ 20 ára)	26
		Asía, Evrópa, N-Ameríka (> 20 ára)	35
	Norðlæg fjallakerfi	Asía, Evrópa, N-Ameríka (≤ 20 ára)	32
		Asía, Evrópa, N-Ameríka (> 20 ára)	53

Tafla 18

Gróðurgildi fyrir skógrækt

Svæði	Vistfræðilegt svæði	Meginland	C_{VEG} (kolefnistonn á hektara)	R
Hitabelti	Hitabeltisregnskógur	Afríka, lauftré > 20 ára	87	0,24
		Afríka, lauftré ≤ 20 ára	29	0,24
		Afríka, furuætt > 20 ára	58	0,24
		Afríka, furuætt ≤ 20 ára	17	0,24
		N- og S-Ameríka, ilmviðarætt	58	0,24
		N- og S-Ameríka, furuætt	87	0,24
		N- og S-Ameríka, tekktaré	70	0,24
		N- og S-Ameríka, önnur lauftré	44	0,24
		Asía, lauftré	64	0,24
		Asía, önnur	38	0,24
	Rakur hitabeltislaufskógur	Afríka, lauftré > 20 ára	44	0,24
		Afríka, lauftré ≤ 20 ára	23	0,24
		Afríka, furuætt > 20 ára	35	0,24
		Afríka, furuætt ≤ 20 ára	12	0,24
		N- og S-Ameríka, ilmviðarætt	26	0,24
		N- og S-Ameríka, furuætt	79	0,24
		N- og S-Ameríka, tekktaré	35	0,24
		N- og S-Ameríka, önnur lauftré	29	0,24
		Asía, lauftré	52	0,24
		Asía annað	29	0,24

Svæði	Vistfræðilegt svæði	Meginland	C_{VEG} (kolefnis- tonn á hektara)	R
	Þurr hitabeltisskógur	Afríka, lauftré > 20 ára	21	0,28
		Afríka, lauftré ≤ 20 ára	9	0,28
		Afríka, furuætt > 20 ára	18	0,28
		Afríka, furuætt ≤ 20 ára	6	0,28
		N- og S-Ameríka, ilmviðarætt	27	0,28
		N- og S-Ameríka, furuætt	33	0,28
		N- og S-Ameríka, tekktré	27	0,28
		N- og S-Ameríka, önnur lauftré	18	0,28
		Asía, lauftré	27	0,28
		Asía annað	18	0,28
	Hitabeltiskjarrlendi	Afríka, lauftré	6	0,27
		Afríka, furuætt > 20 ára	6	0,27
		Afríka, furuætt ≤ 20 ára	4	0,27
		N- og S-Ameríka, ilmviðarætt	18	0,27
		N- og S-Ameríka, furuætt	18	0,27
		N- og S-Ameríka, tekktré	15	0,27
		N- og S-Ameríka, önnur lauftré	9	0,27
		Asía, lauftré	12	0,27
		Asía annað	9	0,27
	Fjallakerfi í hitabelti	Afríka, lauftré > 20 ára	31	0,24
		Afríka, lauftré ≤ 20 ára	20	0,24
		Afríka, furuætt > 20 ára	19	0,24
		Afríka, furuætt ≤ 20 ára	7	0,24
		N- og S-Ameríka, ilmviðarætt	22	0,24
		N- og S-Ameríka, furuætt	29	0,24
		N- og S-Ameríka, tekktré	23	0,24
		N- og S-Ameríka, önnur lauftré	16	0,24
		Asía, lauftré	28	0,24
		Asía annað	15	0,24
Heittemprað	Heittempraður rakur skógur	N- og S-Ameríka, ilmviðarætt	42	0,28
		N- og S-Ameríka, furuætt	81	0,28
		N- og S-Ameríka, tekktré	36	0,28
		N- og S-Ameríka, önnur lauftré	30	0,28
		Asía, lauftré	54	0,28
		Asía annað	30	0,28

Svæði	Vistfræðilegt svæði	Meginland	C_{VEG} (kolefnis- tonn á hektara)	R
	Heittempraður þurr skógur	Afríka, lauftré > 20 ára	21	0,28
		Afríka, lauftré ≤ 20 ára	9	0,32
		Afríka, furuætt > 20 ára	19	0,32
		Afríka, furuætt ≤ 20 ára	6	0,32
		N- og S-Ameríka, ilmviðarætt	34	0,32
		N- og S-Ameríka, furuætt	34	0,32
		N- og S-Ameríka, tekktré	28	0,32
		N- og S-Ameríka, önnur lauftré	19	0,32
		Asía, lauftré	28	0,32
		Asía, önnur	19	0,32
	Heittempruð steppa	Afríka, lauftré	6	0,32
		Afríka, furuætt > 20 ára	6	0,32
		Afríka, furuætt ≤ 20 ára	5	0,32
		N- og S-Ameríka, ilmviðarætt	19	0,32
		N- og S-Ameríka, furuætt	19	0,32
		N- og S-Ameríka, tekktré	16	0,32
		N- og S-Ameríka, önnur lauftré	9	0,32
		Asía, lauftré > 20 ára	25	0,32
		Asía, lauftré ≤ 20 ára	3	0,32
		Asía, barrtré > 20 ára	6	0,32
		Asía, barrtré ≤ 20 ára	34	0,32
	Heittempruð fjallakerfi	Afríka, lauftré > 20 ára	31	0,24
		Afríka, lauftré ≤ 20 ára	20	0,24
		Afríka, furuætt > 20 ára	19	0,24
		Afríka, furuætt ≤ 20 ára	7	0,24
		N- og S-Ameríka, ilmviðarætt	22	0,24
		N- og S-Ameríka, furuætt	34	0,24
		N- og S-Ameríka, tekktré	23	0,24
		N- og S-Ameríka, önnur lauftré	16	0,24
		Asía, lauftré	28	0,24
		Asía, önnur	15	0,24
Temprað	Skógur í tempruðu úthafsloftslagi	Asía, Evrópa, lauftré > 20 ára	60	0,27
		Asía, Evrópa, lauftré ≤ 20 ára	9	0,27
		Asía, Evrópa, barrtré > 20 ára	60	0,27
		Asía, Evrópa, barrtré ≤ 20 ára	12	0,27
		Norður-Ameríka	52	0,27
		Nýja-Sjáland	75	0,27
		Suður-Ameríka	31	0,27

Svæði	Vistfræðilegt svæði	Meginland	C_{VEG} (kolefnis- tonn á hektara)	R
	Skógur í tempruðu meginlandsloftslagi og fjallakerfi	Asía, Evrópa, lauftré > 20 ára	60	0,27
		Asía, Evrópa, lauftré ≤ 20 ára	4	0,27
		Asía, Evrópa, barrtré > 20 ára	52	0,27
		Asía, Evrópa, barrtré ≤ 20 ára	7	0,27
		Norður-Ameríka	52	0,27
		Suður-Ameríka	31	0,27
Norðlægt	Norðlægur barrskógur og fjallakerfi	Asía, Evrópa > 20 ára	12	0,24
		Asía, Evrópa ≤ 20 ára	1	0,24
		Norður-Ameríka	13	0,24
	Norðlægt túndruskóglendi	Asía, Evrópa > 20 ára	7	0,24
		Asía, Evrópa ≤ 20 ára	1	0,24
		Norður-Ameríka	7	0,24

FRAMKVÆMDARÁKVÖRÐUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR

2013/EES/46/04

frá 19. desember 2011

um samræmdar nýtniviðmiðanir við aðskilda framleiðslu raforku og varma við beitingu tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2004/8/EB og um niðurfellingu ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar 2007/74/EB (*)

(tilkynnt með númeri C(2011) 9523)

(2011/877/ESB)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2004/8/EB frá 11. febrúar 2004 um að auka samvinnslu raf- og varmaorku sem byggist á eftirspurn eftir notvarma á innri orkumarkaðinum og um breytingu á tilskipun 92/42/EEB⁽¹⁾, einkum 2. mgr. 4. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Samkvæmt tilskipun 2004/8/EB kom framkvæmdastjórnin á fót með ákvörðun 2007/74/EB⁽²⁾ samræmdum nýtniviðmiðunum við aðskilda framleiðslu af raforku og varma, sem samanstanda af uppistöðugildum sem eru aðgreind af viðkomandi þáttum, þ.m.t. byggingarár og tegund eldsneytis.
- 2) Framkvæmdastjórnin skal endurskoða samræmdu nýtniviðmiðanirnar við aðskilda framleiðslu raforku og varma í fyrsta sinn 21. febrúar 2011 og síðan fjórða hvert ár með tilliti til tæknipróunar og breytinga á dreifingu orkugjafa.
- 3) Framkvæmdastjórnin hefur endurskoðað samræmdu nýtniviðmiðanirnar við aðskilda framleiðslu raforku og varma, þar sem tekið er tillit til upplýsinga um rekstur við raunhæfar aðstæður, sem aðildarríkin hafa látið í té. Þróun á bestu tiltæku og fjárhagslega hagkvæmu tækni, sem varð á tímabilinu 2006-2011 sem féll undir endurskoðunina, gefur til kynna að hvað varðar samræmdu nýtniviðmiðanirnar við aðskilda framleiðslu rafmagns, skuli ekki viðhalda þeim greinarmun sem gerður er vegna byggingarárs einingar fyrir samvinnslu raf- og varmaorku samkvæmt ákvörðun 2007/74/EB vegna vera sem byggð eru frá og með 1. janúar 2006. Áfram skal þó, hvað varðar einingar fyrir samvinnslu raf- og varmaorku sem byggðar eru 2005 eða fyrr, beita viðmiðunum sem endurspegla byggingarár, í því skyni að taka tillit til þróunar sem orðið hefur á bestu tiltæku og fjárhagslega

hagkvæmu tækni. Ennfremur staðfesti endurskoðunin, byggt á nýlegri reynslu og greiningu, að áfram skuli beita leiðréttingarstuðlum að því er varðar veðurfarsleg skilyrði. Einnig skal áfram beita leiðréttingarstuðlunum fyrir tap sem komist er hjá í dreifikerfi vegna þess að tap í dreifikerfi hefur ekki breyst á undanförmum árum. Auk þess skulu leiðréttingarstuðlarnir fyrir tap sem komist er hjá í dreifikerfi einnig gilda um ver sem nota eldivið og lífgas.

- 4) Endurskoðunin hefur ekki leitt í ljós vísbendingu um að orkunýtni katla hafi breyst á tímabilinu, og því skulu samræmdar nýtniviðmiðanir við aðskilda framleiðslu varma ekki tengjast byggingarári. Ekki er þörf á leiðréttingarstuðlum sem varða loftslagsaðstæður þar sem varmafræðin, sem snýr að framleiðslu varma með eldsneyti, er ekki verulega háð umhverfshita. Enn fremur er ekki þörf á leiðréttingarstuðlum vegna varmataps í dreifikerfinu þar sem varmaorka er ávallt notuð nálægt framleiðslustað.
- 5) Fjárfesting í samvinnslu raf- og varmaorku krefst stöðugra skilyrða og áframhaldandi tiltrú fjárfesta. Í þessu samhengi er einnig viðeigandi að framlengja núverandi samræmd viðmiðunargildi fyrir rafmagn og varma til tímabilsins 2012-2015.
- 6) Gögn um rekstur við raunhæfar aðstæður sýna ekki tölfræðilega marktækar framfarir í raunafköstum jafnvel nýjustu og fullkomnustu vera á endurskoðunartímabilinu. Því skal viðmiðunargildunum sem sett voru fyrir tímabilið 2006-2011 með ákvörðun 2007/74/EB viðhaldið fyrir tímabilið 2012-2015.
- 7) Endurskoðunin staðfesti gildi núverandi leiðréttingarstuðla varðandi loftslagsaðstæður og tap sem komist er hjá í dreifikerfi.
- 8) Notkun sömu viðmiðunargilda fyrir allt tímabilið og undanþága frá leiðréttingarstuðlum í tengslum við mismunandi loftslag og tap í dreifikerfi var einnig staðfest hvað varðar varmaframleiðslu.
- 9) Þar sem meginmarkmið tilskipunar 2004/8/EB er að stuðla að samvinnslu raf- og varmaorku til að spara

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 343, 23.12.2011, bls. 91. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 12/2013 frá 1. febrúar 2013 um breytingu á IV. viðauka (Orka) við EES-samninginn, sjá *EES-viðbæti við Stjórnartíðindi Evrópusambandsins* nr. 31, 30.5.2013, bls. 20.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB L 52, 21.2.2004, bls. 50.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 32, 6.2.2007, bls. 183.

orku skal veita ívilnun fyrir endurnýjun eldri eininga fyrir samvinnslu raf- og varmaorku í því skyni að bæta orkunýtni þeirra. Af þeim ástæðum skulu nýtniviðmiðanir fyrir raforku sem eiga við um einingu fyrir samvinnslu raf- og varmaorku verða hærri frá ellefta ári eftir byggingarár einingarinnar.

- 10) Þessi aðferð er í samræmi við kröfurnar um að samræmdu nýtniviðmiðanirnar skuli byggðar á meginreglunum sem kveðið er á um í f-lið III. viðauka við tilskipun 2004/8/EB.
- 11) Ákveða skal endurskoðaðar samræmdar nýtniviðmiðanir við aðskilda varma- og raforkuvinnslu. Ákvörðun 2007/74/EB skal því felld úr gildi.
- 12) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari ákvörðun, eru í samræmi við álit nefndarinnar um samvinnslu raf- og varmaorku.

SAMÞYKKT ÁKVÖRÐUN ÞESSA:

1. gr.

Samræmdar nýtniviðmiðanir ákveðnar

Samræmdu nýtniviðmiðanirnar við aðskilda framleiðslu raf- og varmaorku skulu vera þær sem settar eru fram í I. viðauka annars vegar og II. viðauka hins vegar.

2. gr.

Notkun samræmdra nýtniviðmiðana

1. Aðildarríki skulu nota samræmdu nýtniviðmiðanirnar sem settar eru fram í I. viðauka og svara til byggingarárs einingar fyrir samvinnslu raf- og varmaorku. Þessar samræmdu nýtniviðmiðanir skulu gilda í tíu ár frá byggingarári einingar fyrir samvinnslu raf- og varmaorku.
2. Frá ellefta ári eftir byggingarár einingar fyrir samvinnslu raf- og varmaorku skulu aðildarríki nota samræmdu nýtniviðmiðanirnar, sem gilda skv. 1. mgr., fyrir tíu ára gamlar einingar í tengslum við samvinnslu raf- og varmaorku. Þessar samræmdu nýtniviðmiðanir skulu gilda í eitt ár.
3. Að því er þessa grein varðar telst byggingarár einingar fyrir samvinnslu raf- og varmaorku vera almanaksárið þegar raforkuframleiðsla hófst fyrst.

3. gr.

Leiðréttingarstuðlar fyrir samræmdar nýtniviðmiðanir við aðskilda framleiðslu á raforku

1. Aðildarríki skulu nota leiðréttingarstuðlana, sem settir eru fram í a-lið III. viðauka, í því skyni að laga samræmdu nýtni

viðmiðanirnar, sem settar eru fram í I. viðauka, að meðalgildum fyrir veðurfarsleg skilyrði í hverju aðildarríki fyrir sig.

Ef opinber veðurfræðigögn á yfirráðasvæði aðildarríkis sýna mun á árlegum umhverfishita sem nemur 5 °C eða meira er aðildarríkinu heimilt, svo fremi framkvæmdastjórnin fái tilkynningu þar um, að nota mörg loftslagsbelti í samræmi við fyrstu undirgrein með því að nota aðferðina sem sett er fram í b-lið III. viðauka.

2. Aðildarríki skulu nota leiðréttingarstuðlana, sem settir eru fram í IV. viðauka, í því skyni að laga samræmdu nýtniviðmiðanirnar, sem settar eru fram í I. viðauka, að tapi sem komist er hjá í dreifikerfi.

3. Ef aðildarríki nota bæði leiðréttingarstuðlana sem settir eru fram í a-lið III. viðauka og þá sem settir eru fram í IV. viðauka skulu þau nota stuðlana í a-lið III. viðauka áður en þau nota stuðlana í IV. viðauka.

4. gr.

Endurnýjun einingar fyrir samvinnslu raf- og varmaorku

Ef núverandi eining fyrir samvinnslu raf- og varmaorku er endurnýjuð og fjárfestingarkostnaður vegna endurnýjunarinnar fer yfir 50% af fjárfestingarkostnaði fyrir nýja sambærilega einingu fyrir samvinnslu raf- og varmaorku telst byggingarár hennar, skv. 2. gr, vera almanaksárið þegar rafmagnsframleiðsla hófst fyrst í endurnýjuðu einingunni fyrir samvinnslu raf- og varmaorku.

5. gr.

Eldsneytissamsetning

Ef einingin fyrir samvinnslu raf- og varmaorku gengur fyrir fleiri en einum eldsneytisgjafa skal nota samræmdar nýtniviðmiðanir við aðskilda framleiðslu í réttu hlutfalli við vegið meðaltal orkuílags mismunandi eldsneytis.

6. gr.

Niðurfelling

Ákvörðun 2007/74/EB falli hér með úr gildi.

7. gr.

Ákvörðun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 19. desember 2011.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar

Günther OETTINGER

framkvæmdastjóri.

I. VIÐAUKI

Samræmdar nýtniviðmiðanir við aðskilda framleiðslu á raforku (sem um getur í 1. gr.)

Í eftirfarandi töflu eru samræmdar nýtniviðmiðanir við aðskilda framleiðslu á raforku byggðar á nettóvarmagildi og venjulegum ISO-skilyrðum (umhverfshiti: 15 °C, loftþrýstingur: 1013 bór, rakastig: 60%).

	Byggingarár: Eldsneytistegund	til og með 2001	2002	2003	2004	2005	2006- 2011	2012- 2015
Fast eldsneyti	Harðkol/koks	42,7	43,1	43,5	43,8	44,0	44,2	44,2
	Brúnkol/brúnkolakögglar	40,3	40,7	41,1	41,4	41,6	41,8	41,8
	Mór/mókögglar	38,1	38,4	38,6	38,8	38,9	39,0	39,0
	Viðareldsneyti	30,4	31,1	31,7	32,2	32,6	33,0	33,0
	Lífmassi úr landbúnaði	23,1	23,5	24,0	24,4	24,7	25,0	25,0
	Lífbrjótanlegur (heimilis- og rekstrar-) úrgangur	23,1	23,5	24,0	24,4	24,7	25,0	25,0
	Óendurnýjanlegur (heimilis-, rekstrar- og iðnaðar-) úrgangur	23,1	23,5	24,0	24,4	24,7	25,0	25,0
	Olíuleirsteinn	38,9	38,9	38,9	38,9	38,9	39,0	39,0
Vökvar	Olía (gasolía + eldsneytisolíuleifar), fljótandi jarðolíugas	42,7	43,1	43,5	43,8	44,0	44,2	44,2
	Lífeldsneyti	42,7	43,1	43,5	43,8	44,0	44,2	44,2
	Lífbrjótanlegur úrgangur	23,1	23,5	24,0	24,4	24,7	25,0	25,0
	Óendurnýjanlegur úrgangur	23,1	23,5	24,0	24,4	24,7	25,0	25,0
Loffkennt eldsneyti	Jarðgas	51,7	51,9	52,1	52,3	52,4	52,5	52,5
	Olíuhreinsunargas/vetni	42,7	43,1	43,5	43,8	44,0	44,2	44,2
	Lífgas	40,1	40,6	41,0	41,4	41,7	42,0	42,0
	Koksofnagas, háofnagas, annað úrgangsloft, endurheimtur frávarmi	35	35	35	35	35	35	35

II. VIÐAUKI

Samræmdar nýtniviðmiðanir við aðskilda framleiðslu á varmaorku (sem um getur í 1. gr.)

Í eftirfarandi töflu eru samræmdar nýtniviðmiðanir við aðskilda framleiðslu á varmaorku byggðar á nettóvarmagildi og venjulegum ISO-skilyrðum (umhverfishiti: 15 °C, loftþrýstingur: 1013 bör, rakastig: 60%).

	Eldsneytistegund	Gufa /heitt vatn	Bein notkun útblasturslofts(*)
Eldsneyti í föstu formi	Harðkol/koks	88	80
	Brúnkol/brúnkolaköggjar	86	78
	Mór/móköggjar	86	78
	Viðareldsneyti	86	78
	Lífmassi úr landbúnaði	80	72
	Lífbrjótanlegur (heimilis- og rekstrar-) úrgangur	80	72
	Óendurnýjanlegur (heimilis- og iðnaðar-) úrgangur	80	72
	Oliuleirsteinn	86	78
Vökvar	Olía (gasolía + eldsneytisoliuleifar), fljótandi jarð- olíugas	89	81
	Lífeldsneyti	89	81
	Lífbrjótanlegur úrgangur	80	72
	Óendurnýjanlegur úrgangur	80	72
Loflkennt	Jarðgas	90	82
	Olíuhreinsunargas/vetni	89	81
	Lífgas	70	62
	Koksofnagas, háofnagas, annað úrgangsgas, endur- heimtur frávarmi	80	72

(*) Nota skal gildi fyrir beinan hita ef hitastigið er 250 °C eða hærra.

*III. VIÐAUKI***Leiðréttingarstuðlar varðandi meðalloftslagsstöðu og aðferð til ákvörðunar loftslagssvæða vegna beitingar samræmdra nýtniviðmiðana við aðskilda framleiðslu á raforku (sem um getur í 1. mgr. 3. gr.)**

- a) Leiðréttingarstuðlar að því er varðar meðalgildi fyrir veðurfarsleg skilyrði

Leiðrétting á umhverfishita er byggð á mismuninum á árlegum meðalhita í aðildarríki og venjulegum ISO-skilyrðum (15 °C).

Leiðréttingarnar eru sem hér segir:

- i. Tap á orkunýtni sem samsvarar 0,1 prósentustigi fyrir hverja gráðu yfir 15 °C,
- ii. Aukning á orkunýtni sem samsvarar 0,1 prósentustigi fyrir hverja gráðu undir 15 °C,

Dæmi:

Ef árlegur meðalhiti í aðildarríki er 10 °C þarf að hækka viðmiðunargildi einingar fyrir samvinnslu raf- og varmaorku í aðildarríkinu um 0,5 prósentustig.

- b) Aðferð við að ákvarða loftslagsbelti

Loftslagsbeltin eru afmörkuð með jafnhitalinum (í heilum gráðum á selsíus) fyrir árlegan meðalumhverfishita með a.m.k. 4 °C mun. Hitamismunurinn á milli árlegs meðalumhverfishita á samliggjandi loftslagsbeltum verður að vera a.m.k. 4 °C.

Dæmi:

Í aðildarríki er árlegur meðalumhverfishiti á stað A 12 °C og á stað B er hann 6 °C. Munurinn er meiri en 5 °C. Aðildarríkið á þess nú kost að taka upp tvö loftslagssvæði sem jafnhitalínan við 9 °C skilur að þannig að til verði eitt loftslagsbelti milli jafnhitalínanna við 9 og 13 °C með árlegan meðalumhverfishita sem er 11 °C og annað loftslagsbelti milli jafnhitalínanna við 5 og 9 °C með árlegan meðalumhverfishita sem er 7 °C.

IV. VIÐAUKI

Leiðréttingarstuðlar að því er varðar tap sem komist er hjá í dreifikerfi vegna beitingar samræmdra nýtniviðmiðana við aðskilda framleiðslu á raforku (sem um getur í 3. mgr. 2. gr.)

Spenna:	Fyrir raforku sem flutt er út í dreifikerfið	Fyrir raforku sem notuð er á staðnum
> 200 kV	1	0,985
100-200 kV	0,985	0,965
50-100 kV	0,965	0,945
0,4-50 kV	0,945	0,925
< 0,4 kV	0,925	0,860

Dæmi:

Eining fyrir samvinnslu raf- og varmaorku, sem er 100 kW_{el}, með strokkhreyfil sem knúinn er með jarðgasi framleiðir raforku með 380 V spennu. Af þessari raforku eru 85% til eigin nota og 15% er mötuð inn í dreifikerfið. Orkuverið var byggt árið 1999. Árlegur meðalumhverfishiti er 15 °C (þannig að ekki er þörf á leiðréttingu vegna veðurfars).

Í samræmi við 2. gr. þessarar ákvörðunar skal nota viðmiðanir fyrir 10 ára einingar um einingar fyrir samvinnslu raf- og varmaorku sem eru eldri en tíu ára. Samkvæmt I. viðauka við þessa ákvörðun er gildandi samræmd nýtniviðmiðun 2011 fyrir einingu fyrir samvinnslu jarðgass, byggða 1999, sem hefur ekki verið endurnýjuð, viðmiðunargildið fyrir 2001, 51,7%. Eftir leiðréttinguna á tapi í dreifikerfi reiknast nýtniviðmiðunin við aðskilda framleiðslu á raforku í þessari einingu fyrir samvinnslu (á grundvelli vegins meðaltals þáttanna í þessum viðauka) með eftirfarandi hætti:

$$\text{Ref } E_{\eta} = 51,7\% * (0,860 * 85\% + 0,925 * 15\%) = 45,0\%$$

FRAMKVÆMDARÁKVÖRÐUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR

2013/EES/46/05

frá 21. ágúst 2012

samkvæmt tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 95/46/EB um fullnægjandi vernd persónuupplýsinga í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ að því er varðar vélræna gagnavinnslu persónuupplýsinga (*)

(tilkynnt með númeri C(2012) 5704)

(2012/484/ESB)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 95/46/EB frá 24. október 1995 um vernd einstaklinga í tengslum við vinnslu persónuupplýsinga og um fjálsa miðlun slíkra upplýsinga ⁽¹⁾, einkum 6. mgr. 25. gr.,

að höfðu samráði við Evrópsku persónuverndarstofnunina ⁽²⁾,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Samkvæmt tilskipun 95/46/EB er þess krafist að aðildarríkin sjái til þess að aðeins megi flytja persónuupplýsingar til þriðja lands ef það land tryggir fullnægjandi vernd og að farið hafi verið að lögum aðildarríkisins við framkvæmd annarra ákvæða tilskipunarinnar áður en flutningurinn á sér stað.
- 2) Framkvæmdastjórnin kann að komast að þeirri niðurstöðu að þriðja land tryggi fullnægjandi vernd. Sé svo er heimilt að flytja persónuupplýsingar frá aðildarríkinu án þess að frekari tryggingar sé krafist.
- 3) Samkvæmt tilskipun 95/46/EB skal meta gagnavernd með hliðsjón af öllum kringumstæðum sem hafa áhrif á gagnaflutningsaðgerð eða röð gagnaflutningsaðgerða, einkum með tilliti til nokkurra þátta sem skipta máli varðandi flutninginn og skráðir eru í 25. gr. tilskipunarinnar.
- 4) Í ljósi þess hve ólíkar leiðir eru farnar að gagnavernd í þriðju löndum skal fara fram mat á fullnægjandi vernd

og allar ákvarðanir, sem eru byggðar á 6. mgr. 25. gr. tilskipunar 95/46/EB, skulu teknar og þeim framfylgt á þann hátt að það hafi hvorki í för með sér geðþóttabundna né óréttlæt看lega mismunun gegn eða á milli þriðju landa þar sem skilyrði eru svipuð og skapi ekki heldur dulbúnar viðskiptahindranir, að teknu tilliti til skuldbindinga Evrópusambandsins á alþjóðavettvangi.

- 5) Í stjórnarskrá Austræna lýðveldisins Úrúgvæ, sem var samþykkt 1967, er ekki með skýrum hætti viðurkenndur rétturinn til friðhelgi einkalífs og verndar persónuupplýsingum. Þó er skráin yfir grundvallarréttindi ekki lokuð skrá þar sem í 72. gr. stjórnarskrárinnar er kveðið á um að skráning réttinda, skuldbindinga og ábyrgða, sem ákvörðuð eru með stjórnarskránni, útiloki ekki önnur réttindi, sem eru óvæfengjanlegur réttur allra manna eða réttur sem leiðir af lýðræðislegu stjórnarfar. Í 1. gr. réttarreglunnar um verndun persónuupplýsinga og „Habeas Data“ lagaúrræðinu frá 11. ágúst 2008 (Ley No 18.331 de Protección de Datos Personales y Acción de ‘Habeas Data’) er skýrt kveðið á um að „rétturinn til verndar persónuupplýsingum sé óvæfengjanlegur réttur allra manna og fellur því undir 72. gr. stjórnarskrár lýðveldisins“. Í 332. gr. stjórnarskrárinnar er einnig kveðið á um að beita skuli ákvæðum þessarar stjórnarskrár þar sem viðurkennd eru réttindi einstaklinga og þeirra sem veita réttindi og leggja skyldur á herðar opinberum yfirvöldum, jafnvel þótt ekki sé til staðar tiltekin reglugerð. Í því tilviki skal frekar byggja á almennum meginreglum laga og almennt viðurkenndri hugmyndafræði með því að beita reglum sem liggja til grundvallar sambærilegum lögum.
- 6) Lagareglur um vernd persónuupplýsinga í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ eru að miklu leyti byggðar á reglum sem settar eru fram í tilskipun 95/46/EB og mælt er fyrir um í lögum nr. 18.331 um vernd persónuupplýsinga og í „Habeas Data“ lagaúrræðinu (Ley No 18.331 de Protección de Datos Personales y de Acción de ‘Habeas Data’) frá 11. ágúst 2008. Einstaklingar og lögaðilar falla þar undir.
- 7) Enn fremur er þessi lagagerð studd af tilskipun nr. 414/2009 frá 31. ágúst 2009, sem var samþykkt til

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjóð. ESB L 227, 23.8.2012, bls. 11. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 40/2013 frá 15. mars 2013 um breytingu á XI. viðauka (Rafræn fjarskipti, hljóð- og myndmiðlun og upplýsingasamfélagið) við EES-samninginn, bíður birtingar.

⁽¹⁾ Stjóð. EB L 281, 23.11.1995, bls. 31.

⁽²⁾ Bréf dagsett 31. ágúst 2011.

Þess að skýra nokkur sjónarhorn gerðarinnar og til að mæla fyrir um ítarlegar reglur um skipulag, valdsvið og starfsemi eftirlitsyfirvalds á sviði upplýsingaverndar. Í inngangsorðum tilskipunarinnar er kveðið á um að aðlaga skuli réttarkerfi landsins á þessu sviði að réttarkerfi sem er almennt viðurkennt og sambærilegt, þ.e. sem liggur til grundvallar því kerfi sem innleitt hefur verið í löndum í Evrópu með tilskipun 95/46/EB.

- 8) Ákvæði um vernd upplýsinga er einnig að finna í allmörgum sértækum lögum sem mynda og setja reglur um gagnasöfn, þ.e. lög þar sem settar eru reglur um tilteknar opinberar skrár (opinber skjöl, atvinnuhúsnæði og vörumerki, skjöl einstaklinga, fasteignir, námugróft eða upplýsingar um fjárhagsstöðu). Að auki gilda lög nr. 18.331 um þessar gerðir að því er varðar þau málefni sem falla ekki undir þessa sérstöku lagagæringu skv. 332. gr. stjórnarskrárinnar.
- 9) Gildandi lagareglur um gagnavernd í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ ná yfir allar þær grundvallarreglur sem eru nauðsynlegar til að veita einstaklingum fullnægjandi vernd og í þeim er einnig kveðið á um undanþágur og takmarkanir til að vernda mikilvæga hagsmuni almennings. Þessar lagareglur um gagnavernd og undanþágur endurspeglar meginreglurnar sem mælt er fyrir um í tilskipun 95/46/EB.
- 10) Beiting lagareglanna um gagnavernd er tryggð með stjórnsýslu- og lagaúrræðum, einkum með „habeas data“ lagaúrræðinu, sem gerir skráðum aðila kleift að draga ábyrgðaraðila gagna fyrir dómstól til að framfylgja rétti hins fyrrnefnda til að hafa aðgang að, gera leiðréttingar á og eyða upplýsingum, og með óháðu eftirliti, sem framkvæmt er af eftirlitsyfirvöldum, einingu sem setur reglur um og hefur eftirlit með persónuupplýsingum (Unidad Reguladora y de Control de Datos Personales (URCDP)), starfar algjörlega sjálfstætt og hefur heimildir til rannsókna, íhlutunar og til að setja viðurlög, í samræmi við 28. gr. tilskipunar 95/46/EB. Enn fremur hafa allir hagsmunaaðilar rétt til að leita réttar síns fyrir dómstólum til að sækja skaðabætur vegna ólögmatrar meðferðar persónuupplýsinga.
- 11) Gagnaverndaryfirvöld Austræna lýðveldisins Úrúgvæ hafa lagt fram útskýringar og tryggingar fyrir því hvernig beri að túlka lög Austræna lýðveldisins Úrúgvæ og hafa lagt fram tryggingar fyrir því að löggjöf Austræna lýðveldisins Úrúgvæ um gagnavernd sé beitt í samræmi við slíka túlkun. Einkum hafa gagnaverndaryfirvöld Austræna lýðveldisins Úrúgvæ útskýrt að skv. 332. gr. stjórnarskrárinnar gilda lög nr. 18.331 til viðbótar við sérstök lög sem mynda og setja reglur um tiltekin gagnasöfn að því er varðar þau málefni sem falla ekki undir þessa sérstöku lagagæringu. Þau hafa einnig útskýrt að í tengslum við skrárnar, sem um getur í

C-lið 9. gr. laga nr. 18.331 og þar sem ekki er krafist samþykkis hins skráða aðila fyrir vinnslu gagna, gilda lögin einnig, nánar tiltekið meginreglurnar um meðalhóf og endanlega lausn, réttindi skráðra aðila og að þeir séu undir eftirliti gagnaverndaryfirvalds. Að því er varðar meginregluna um gagnsæi hafa gagnaverndaryfirvöld Austræna lýðveldisins Úrúgvæ tilkynnt að skyldan til að veita skráðum aðila nauðsynlegar upplýsingar gildi í öllum tilvikum. Að því er varðar réttinn til aðgangs hafa gagnaverndaryfirvöld útskýrt að nægilegt sé að skráður aðili sanni deili á sér þegar hann leggur fram beiðni. Gagnaverndaryfirvöld Austræna lýðveldisins Úrúgvæ hafa útskýrt að ekki sé hægt að skilja það svo að undanþágur varðandi meginregluna um alþjóðlega gagnaflutninga, sem mælt er fyrir um í lögum nr. 18.331, hafi víðtækari skírskotun en 1. mgr. 26. gr. tilskipunar 95/46/EB.

- 12) Ákvörðun þessi tekur mið af þessum útskýringum og tryggingum og er því byggð á þeim.
- 13) Austræna lýðveldið Úrúgvæ hefur einnig verið aðili að mannréttindasáttmála Ameríku („*Pact of San José de Costa Rica*“) frá 22. nóvember 1969 en sáttmálinn öðlaðist gildi 18. júlí 1978 ⁽³⁾. Í 11. gr. sáttmálans er mælt fyrir um réttinn til friðhelgi einkalífs og í 30. gr. er kveðið á um að ekki sé heimilt að beita takmörkunum, sem heimilt er að setja á samkvæmt sáttmálanum, að því er varðar að fólk fái notið eða geti nýtt réttindi til frelsis sem viðurkennd eru í sáttmálanum, nema í samræmi við lög, sem eru samþykkt vegna almannahagsmuna og í samræmi við tilgang þess að slíkar takmarkanir voru innleiddar (30. gr.). Þar að auki hefur Austræna lýðveldið Úrúgvæ samþykkt lögsögu Mannréttindadómstóls Ameríkuríkja. Á 1118. fundi aðstoðarmanna ráðherranna í Evrópuráðinu, sem var haldinn 6. júlí 2011, buðu aðstoðarmennirnir Austræna lýðveldinu Úrúgvæ að gerast aðili að samningnum um vernd einstaklinga varðandi vélræna vinnslu persónuupplýsinga (ETS nr. 108) og að viðbótarbókunum við hann (ETS nr. 118), í kjölfar þess að viðeigandi ráðgjafarnefnd hefði skilað jákvæðu álitinu þar að lútandi ⁽⁴⁾.
- 14) Austræna lýðveldið Úrúgvæ skal því teljast veita fullnægjandi vernd persónuupplýsinga eins og um getur í tilskipun 95/46/EB.
- 15) Í þessari ákvörðun skal fjallað um hvort fullnægjandi vernd sé veitt í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ með það í huga að uppfylla kröfur 1. mgr. 25. gr. tilskipunar 95/46/EB. Hún skal ekki hafa áhrif á önnur skilyrði eða

⁽³⁾ Samtök Ameríkuríkja (OAS), safn sáttmálans nr. 36, 1144 UNTS 123. <http://www.oas.org/juridico/english/treaties/b-32.html>

⁽⁴⁾ Evrópuráðið: [https://wcd.coe.int/wcd/ViewDoc.jsp?Ref=CM/Del/Dec\(2011\)1118/10.3&Language=lanEnglish&Ver=original&Site=CM&BackColorIntranet=BDDCF2&BackColorIntranet=FDC864&BackColorLogged=FDC864](https://wcd.coe.int/wcd/ViewDoc.jsp?Ref=CM/Del/Dec(2011)1118/10.3&Language=lanEnglish&Ver=original&Site=CM&BackColorIntranet=BDDCF2&BackColorIntranet=FDC864&BackColorLogged=FDC864)

takmarkanir sem eru notuð til að framkvæma önnur ákvæði þeirrar tilskipunar sem varða vinnslu persónuupplýsinga í aðildarríkjunum.

- 16) Til að tryggja gagnsæi og til að gera lögbærum yfirvöldum í aðildarríkjunum kleift að vernda einstaklinga að því er varðar vinnslu persónuupplýsinga um þá, er nauðsynlegt að tilgreina undantekningartilvik þar sem réttlætandi er að stöðva tímabundið tilteknar gagnasendingar þrátt fyrir að vernd sé talin fullnægjandi.
- 17) Framkvæmdastjórnin skal hafa eftirlit með framkvæmd ákvörðunarinnar og greina nefndinni, sem komið var á fót skv. 31. gr. tilskipunar 95/46/EB, frá öllum niðurstöðum þar að lútandi. Slíkt eftirlit skal m.a. fela í sér fyrirkomulag Austræna lýðveldisins Úrúgvæ sem gildir um gagnaflutninga innan ramma alþjóðlegra sáttmála.
- 18) Starfshópur um vernd einstaklinga í tengslum við vinnslu persónuupplýsinga, sem komið var á fót skv. 29. gr. tilskipunar 95/46/EB, hefur skilað jákvæðu álit um að vernd persónuupplýsinga sé fullnægjandi og tekið hefur verið tillit til þess við gerð þessarar ákvörðunar⁽⁵⁾.
- 19) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari ákvörðun, eru í samræmi við álit nefndarinnar sem komið var á fót skv. 1. mgr. 31. gr. tilskipunar 95/46/EB.

SAMÞYKKT ÁKVÖRDUN ÞESSA:

1. gr.

1. Með tilliti til 2. mgr. 25. gr. tilskipunar 95/46/EB telst Austræna lýðveldið Úrúgvæ tryggja fullnægjandi vernd persónuupplýsinga sem eru fluttar frá Evrópusambandinu.
2. Lögbæra eftirlitsyfirvaldið í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ, sem ber ábyrgð á beitingu lagareglna um vernd upplýsinga í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ, er tilgreint í viðaukanum við þessa ákvörðun.

2. gr.

1. Lögbær yfirvöld í aðildarríkjunum geta, án þess að það hafi áhrif á heimild þeirra til að grípa til aðgerða til að tryggja að farið sé að ákvæðum landslaga, sem eru samþykkt samkvæmt öðrum ákvæðum tilskipunar 95/46/EB en 25. gr., beitt valdi sínu til að stöðva tímabundið gagnasendingar til viðtakanda í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ, í því skyni að vernda einstaklinga með tilliti til vinnslu persónuupplýsinga um þá í eftirfarandi tilvikum:

- a) þar sem lögbær yfirvöld í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ hafa ákvarðað að viðtakandi brjóti gildandi reglur um vernd eða
- b) þar sem verulegar líkur eru á því að reglur um vernd séu brotnar, gild ástæða sé til að ætla að lögbært yfirvald í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ geri ekki eða muni ekki gera nægilegar ráðstafanir í tæka tíð til að leysa málið sem um er að ræða, áframhaldandi gagnaflutningur mundi stofna hinum skráðu í hættu á að skaðast alvarlega og lögbær yfirvöld í aðildarríkjunum hafa gert verulegt átak í málinu til að veita þeim aðila viðvörn sem ber ábyrgð á vinnslunni og hefur staðfestu í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ og veitt honum tækifæri til andsvara.

2. Tímabundinni stöðvun skal aflétt jafnskjótt og tryggt er að farið sé að reglum um vernd og viðkomandi lögbær yfirvöld aðildarríkjanna sem hlut eiga að máli hafa verið látin vita af því.

3. gr.

1. Aðildarríkin skulu tilkynna framkvæmdastjórninni án tafar um ráðstafanir sem eru gerðar á grundvelli 2. gr.
2. Aðildarríkin og framkvæmdastjórnin skulu tilkynna hvert öðru um þau tilvik þar sem aðgerðir aðila, sem tryggja skulu samræmi við reglur um vernd í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ, tryggja ekki slíkt samræmi.

3. Ef upplýsingarnar, sem er aflað skv. 2. gr. og skv. 1. og 2. mgr. þessarar greinar, leiða í ljós að einhver aðili, sem ber ábyrgð á að tryggja samræmi við reglur um vernd í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ, gegnir ekki hlutverki sínu á skilvirkan hátt skal framkvæmdastjórnin tilkynna lögbæru yfirvaldi í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ um það og, ef nauðsyn krefur, leggja fram drög að ráðstöfunum í samræmi við málsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 31. gr. tilskipunar 95/46/EB með það fyrir augum að fella niður eða fresta gildistöku þessarar ákvörðunar eða takmarka gildissvið hennar.

4. gr.

Framkvæmdastjórnin skal hafa eftirlit með framkvæmd þessarar ákvörðunar og greina nefndinni, sem var komið á fót skv. 31. gr. tilskipunar 95/46/EB, frá öllum niðurstöðum þar að lútandi, þar á meðal öllum gögnum sem geta haft áhrif á þá niðurstöðu í 1. gr. þessarar ákvörðunar að vernd í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ sé fullnægjandi í skilningi 25. gr. tilskipunar 95/46/EB og öllum tilvikum þar sem framkvæmd þessarar ákvörðunar hefur haft mismunun í för með sér.

5. gr.

Aðildarríkin skulu gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að fara að ákvörðun þessari innan þriggja mánaða frá því að tilkynnt var um hana.

⁽⁵⁾ Álit nr. 6/2010/EB um vernd persónuupplýsinga í Austræna lýðveldinu Úrúgvæ. Má nálgast á vefsetrinu: http://ec.europa.eu/justice/policies/privacy/docs/wpdocs/2010/wp177_en.pdf

6. gr.

Ákvörðun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 21. ágúst 2012.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Viviane REDING

varaforseti.

VIÐAUKI

Lögbæra eftirlitsyfirvaldið sem um getur í 2. mgr. 1. gr. þessarar ákvörðunar:

Unidad Reguladora y de Control de Datos Personales (URCDP)

Andes 1365, Piso 8

Sími +598 2901 2929 Int. 1352

11.100 Montevideo

URUGUAY

Tölvupóstfang tengiliðs: <http://www.datospersonales.gub.uy/sitio/contactenos.aspx>

Kvartanir á Netinu: <http://www.datospersonales.gub.uy/sitio/denuncia.aspx>

Website: <http://www.datospersonales.gub.uy/sitio/index.aspx>

TILSKIPUN EVRÓPUÞINGSINS OG RÁÐSINS 2009/126/EB

2013/EES/46/06

frá 21. október 2009

um II. áfanga endurheimtar bensínufu við eldsneytistöku fyrir vélknúin ökutæki á bensínstöðvum (*)

EVROPUÞINGIÐ OG RÁÐ EVRÓPUSAMBANDSINS
HAFA,

með hliðsjón af stofnsáttmála Evrópubandalagsins, einkum
1. mgr. 175. gr.,

með hliðsjón af tillögu framkvæmdastjórnarinnar,

með hliðsjón af áliti efnahags- og félagsmálanefndar
Evrópusambandsins ⁽¹⁾,

að höfðu samráði við svæðanefndina,

í samræmi við málsmeðferðina sem mælt er fyrir um í 251. gr.
sáttmálans ⁽²⁾,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í ákvörðun Evrópuþingsins og ráðsins nr. 1600/2002/EB frá 22. júlí 2002 um sjöttu aðgerðaáætlun Bandalagsins á sviði umhverfismála ⁽³⁾ er kveðið á um nauðsyn þess að draga úr loftmengun að því marki að skaðleg áhrif á heilbrigði manna og umhverfi verði í lágmarki.
- 2) Í Genfar-bókuninni um varnir gegn losun rokgjarnra lífrænna efnasambanda og flæði þeirra yfir landamæri eru sett markmið um að draga úr losun rokgjarnra lífrænna efnasambanda og í Gautaborgarbókuninni um að draga úr súrnun og ofauðgun og ósoni við yfirborð jarðar ⁽⁴⁾ eru ákveðin efri mörk fyrir losun fjögurra mengunarvalda — brennisteinsdíoxíðs, köfnunarefnisoxíðs, rokgjarnra lífrænna efnasambanda og ammoníaks — og þess krafist að notuð verði besta, fánlega tækni til að halda losun í lágmarki.
- 3) Í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2008/50/EB frá 21. maí 2008 um gæði andrúmslofts og hreinna loft í Evrópu ⁽⁵⁾ er mælt fyrir um markmið um loftgæði að því

er varðar óson við yfirborð jarðar og bensen og í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2001/81/EB frá 23. október 2001 um landsbundin efri mörk losunar fyrir tiltekin loftmengunarefni ⁽⁶⁾ er mælt fyrir um landsbundin efri mörk losunar fyrir rokgjörn lífræn efnasambönd sem stuðla að myndun ósons við yfirborð jarðar. Losun rokgjarnra lífrænna efnasambanda, þ.m.t. bensínufu, í einu aðildarríki getur stuðlað að vandamálum tengdum loftgæðum í öðrum aðildarríkjum.

- 4) Óson er einnig gróðurhúsalofttegund og stuðlar að hlýnun andrúmslofts og loftslagsbreytingum.
- 5) Í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 94/63/EB frá 20. desember 1994 um varnir vegna losunar rokgjarnra lífrænna efnasambanda (VOC) við geymslu á bensíni og dreifingu þess frá birgðastöðum til bensínstöðva ⁽⁷⁾ (I. áfangi endurheimtar bensínufu) er kveðið á um markmið um að endurheimta bensínufu sem losnar við geymslu á bensíni og dreifingu þess á milli birgðastöðva og bensínstöðva.
- 6) Losun bensínufu á sér einnig stað á meðan eldsneytistaka vélknúinna ökutækja fer fram á bensínstöðvum og skal hún því endurheimt í samræmi við ákvæði tilskipunar 94/63/EB.
- 7) Ýmsir lagagæringar Bandalagsins hafa verið þróaðir og framkvæmdir til að takmarka losun lífrænna rokefna. Þó eru frekari aðgerðir nauðsynlegar til að ná markmiðunum um heilbrigði og umhverfismál, sem eru sett í sjöttu aðgerðaáætlun Bandalagsins á sviði umhverfismála og tilskipun 2001/81/EB.
- 8) Í því skyni að draga úr losun gróðurhúsalofttegunda frá eldsneyti vegna flutninga á vegum mun, samkvæmt tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/70/EB frá 13. október 1998 um gæði bensíns og díseldsneytis ⁽⁸⁾, frá 1. janúar 2011 verða heimilt að setja á markað bensín sem inniheldur stærri hluta af lífseldsneytisefnisþáttum en áður var heimilt. Þetta getur haft í för með sér aukna losun lífrænna rokefna vegna möguleika aðildarríkja á því að veita takmarkaðar undanþágur frá kröfunum um gufuþrýsting í þeirri tilskipun.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 285, 31.10.2009, bls. 36. Hentar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 45/2013 frá 15. mars 2013 um breytingu á XX. viðauka (Umhverfismál) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Álit frá 13. maí 2009 (hefur enn ekki verið birt í *Stjórnartíðindunum*).

⁽²⁾ Álit Evrópuþingsins frá 5. maí 2009 (hefur enn ekki verið birt í *Stjórnartíðindunum*) og ákvörðun ráðsins frá 24. september 2009.

⁽³⁾ Stjtið. EB L 242, 10.9.2002, bls. 1.

⁽⁴⁾ Stjtið. ESB L 179, 17.7.2003, bls. 3.

⁽⁵⁾ Stjtið. ESB L 152, 11.6.2008, bls. 1.

⁽⁶⁾ Stjtið. EB L 309, 27.11.2001, bls. 22.

⁽⁷⁾ Stjtið. EB L 365, 31.12.1994, bls. 24.

⁽⁸⁾ Stjtið. EB L 350, 28.12.1998, bls. 58.

- 9) Þær bensinstöðvar sem fyrir eru geta þurft að aðlaga núverandi innviði og er æskilegt að þær setji upp búnað til endurheimtar gufu þegar þær gangast undir meiriháttar endurnýjun á eldsneytiskerfinu (þ.e. umtalsverðar breytingar eða endurnýjun á innviðum stöðvarinnar, einkum á tönkum og lögnum), þar sem það dregur umtalsvert úr kostnaðinum við nauðsynlegar breytingar. Þó eru stærri stöðvar, sem fyrir eru, betur undir það búnar að aðlagast og skulu setja upp búnað vegna endurheimtar bensins fyrir, þar sem hlutur þeirra í losun er meiri. Nýjar bensinstöðvar geta felld inn búnað til endurheimtar bensingufu á hönnunarstigi og byggingarstigi bensinstöðvarinnar og geta því sett upp slíkan búnað án tafar.
- 10) Eldsneytisgeymar nýlega framleiddra vélknúinna ökutækja innihalda engar bensingufur. Því er viðeigandi að veita undanþágu vegna fyrstu eldsneytisáfyllingar slíkra ökutækja.
- 11) Þó að í mörgum aðildarríkjum séu í gildi landsbundnar kröfur varðandi kerfi til endurheimtar bensingufu í II. áfanga þá er engin löggjöf Bandalagsins til staðar. Því er viðeigandi að setja samræmd lágmarksmörk fyrir endurheimt bensingufu til að ná miklum umhverfislegum ávinningi og til að greiða fyrir viðskiptum með búnað til endurheimtar bensingufu.
- 12) Framkvæma skal reglubundna skoðun á öllum uppsettum búnaði til endurheimtar bensingufu í II. áfanga til að tryggja að búnaður til endurheimtar bensingufu verði í raun til þess að draga úr losun. Aðildarríkjum er heimilt að ákveða að skoðanir séu framkvæmdar af einum eða fleiri eftirtaldrum aðila: opinberri skoðunarþjónustu, rekstraraðilanum sjálfum eða þriðja aðila. Ef um er að ræða opinbera skoðun skulu aðildarríkin taka tillit til tilmæla Evrópuþingsins og ráðsins frá 4. apríl 2001, þar sem kveðið er á um lágmarksviðmiðanir um umhverfiseftirlit í aðildarríkjunum⁽⁹⁾.
- 13) Búnaður til endurheimtar bensingufu í II. áfanga skal prófaður reglulega. Hvetja skal Staðlasamtök Evrópu til þess að þróa samræmda prófunaraðferð.
- 14) Aðildarríkin skulu mæla fyrir um reglur um viðurlög við brotum gegn ákvæðum landslaga, sem eru samþykkt samkvæmt þessari tilskipun, og sjá til þess að þessum viðurlögum sé hrint í framkvæmd. Viðurlögin skulu vera skilvirk, í réttu hlutfalli við brotið og letjandi þar eð brot geta leitt til skaða á heilbrigði manna og umhverfinu.
- 15) Í samræmi við 34. gr. samstarfssamningsins milli stofnana um betri lagasetningu⁽¹⁰⁾ eru aðildarríkin hvött til að taka saman, bæði í eigin þágu og í þágu Bandalagsins, eigin töflur sem sýna, eftir því sem við verður komið, samsvörun milli þessarar tilskipunar og ráðstafana til að lögleiða hana og að birta þær.
- 16) Þar sem þessi tilskipun er samþykkt skv. 175. gr. sáttmálans kemur hún ekki í veg fyrir að aðildarríkin viðhaldi og innleiði strangari verndarráðstafanir sem samræmast sáttmálanum. Aðildarríkin skulu tilkynna framkvæmdstjórninni um allar slíkar ráðstafanir skv. 176. gr. sáttmálans.
- 17) Nauðsynlegar ráðstafanir til framkvæmdar þessari tilskipun skulu samþykktar í samræmi við ákvörðun ráðsins 1999/468/EB frá 28. júní 1999 um reglur um meðferð framkvæmdavalds sem framkvæmdastjórninni er falið⁽¹¹⁾.
- 18) Framkvæmdastjórnin skal einkum hafa vald til að samþykkja framkvæmdarráðstafanir í tengslum við samræmdar aðferðir og staðla. Þar sem þessar ráðstafanir eru almenns eðlis og þeim er ætlað að breyta veigalitlum þáttum þessarar tilskipunar, m.a. með því að bæta við hana nýjum, veigalitlum þáttum, skulu þær samþykktar í samræmi við reglunefndarmeðferð með grannskoðun sem kveðið er á um í 5. gr. a í ákvörðun 1999/468/EB.
- 19) Þar sem aðildarríkin geta ekki fyllilega náð markmiði þessarar tilskipunar, þ.e. að draga úr losun bensingufu í andrúmsloftið, og vegna þess að loftmengun berst á milli landa, verður þeim betur náð á vettvangi Bandalagsins og af þeim sökum er Bandalaginu heimilt að samþykkja ráðstafanir í samræmi við nálægðarregluna sem kveðið er á um í 5. gr. sáttmálans. Í samræmi við meðalhöfsregluna, eins og kveðið er á um í þeirri grein, er ekki gengið lengra en nauðsyn krefur í þessari tilskipun til að ná þessu markmiði.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

I. gr.

Efni

Í þessari tilskipun er mælt fyrir um ráðstafanir sem miða að því að draga úr magni bensingufu sem er losuð út í andrúmsloftið á meðan eldsneytistaka vélknúinna ökutækja á bensinstöðvum á sér stað.

⁽⁹⁾ Stjótið. EB L 118, 27.4.2001, bls. 41.

⁽¹⁰⁾ Stjótið. ESB C 321, 31.12.2003, bls. 1.

⁽¹¹⁾ Stjótið. EB L 184, 17.7.1999, bls. 23.

2. gr.

Skilgreiningar

Í þessari tilskipun er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir:

1. „bensín“: bensín eins og það er skilgreint í a-lið 2. gr. tilskipunar 94/63/EB,
2. „bensíngufa“: loftkennt efnasamband sem gufar upp frá bensíni,
3. „bensínstöð“: bensínstöð eins og hún er skilgreind í f-lið 2. gr. tilskipunar 94/63/EB,
4. „bensínstöð, sem fyrir er“: bensínstöð sem hefur þegar verið byggð eða sem hefur verið veitt skipulagsleyfi, byggingarleyfi eða rekstrarleyfi fyrir, fyrir 1. janúar 2012,
5. „ný bensínstöð“: bensínstöð sem er byggð eða sem hefur verið veitt skipulagsleyfi, byggingarleyfi eða rekstrarleyfi 1. janúar 2012 eða síðar,
6. „kerfi til endurheimtar bensíngufu í II. áfanga“: búnaður sem er ætlaður til að endurheimta bensíngufu sem kemur frá eldsneytisgeymi vélknúins ökutækis á meðan á eldsneytistöku á bensínstöð stendur og sem flytur þessa bensíngufu í geymslutank á bensínstöðinni eða aftur í bensíndæluna til endursölu,
7. „hremmingargeta bensíngufu“: magn bensíngufu sem kerfið til endurheimtar bensíngufu í II. áfanga getur tekið upp samanborið við magn bensíngufu sem annars væri losuð í andrúmsloftið ef slíkt kerfi væri ekki fyrir hendi, gefið upp sem hundraðshluti,
8. „hlutfall á milli gufu og bensíns“: hlutfallið á milli rúmmáls bensíngufu við loftþrýsting, sem fer í gegnum kerfið til endurheimtar bensíngufu í II. áfanga og rúmmáls bensíns sem er dælt,
9. „gegnumstreymi“: heildarmagn bensíns á ársgrundvelli, sem er dælt úr flutningsgeymum inn á bensínstöð.

3. gr.

Bensínstöðvar

1. Aðildarríki skulu tryggja að allar nýjar bensínstöðvar séu útbúnar kerfi til endurheimtar bensíngufu í II. áfanga ef:
 - a) raunverulegt eða áætlað gegnumstreymi er meira en 500 m³ á ári eða

- b) raunverulegt eða áætlað gegnumstreymi er meira en 100 m³ á ári og þær eru staðsettar undir varanlegum vistarverum eða vinnusvæði.

2. Aðildarríkin skulu tryggja að allar þær bensínstöðvar sem fyrir eru og gangast undir meiriháttar endurnýjun séu búnar kerfi til endurheimtar bensíngufu í II. áfanga við endurnýjun ef:

- a) raunverulegt eða áætlað gegnumstreymi er meira en 500 m³ á ári eða
- b) raunverulegt eða áætlað gegnumstreymi er meira en 100 m³ á ári og þær eru staðsettar undir varanlegum vistarverum eða vinnusvæði.

3. Aðildarríkin skulu tryggja að allar bensínstöðvar sem fyrir eru og með gegnumstreymi sem er meira en 3000 m³ á ári séu búnar kerfi til endurheimtar bensíngufu í II. áfanga eigi síðar en 31. desember 2018.

4. Ákvæði 1., 2. og 3. mgr. gilda ekki um bensínstöðvar sem eru eingöngu notaðar í tengslum við smíði og afhendingu nýrra vélknúinna ökutækja.

4. gr.

Lágmarksendurheimt bensíngufu

1. Aðildarríkin skulu tryggja að frá og með þeim degi sem kerfi til endurheimtar bensíngufu í II. áfanga verður lögboðið skv. 3. gr., sé hremmingargeta slíkra kerfa fyrir bensíngufu a.m.k. 85%, eins og það er vottað af framleiðanda í samræmi við viðeigandi evrópska tæknistaðla eða gerðarviðurkenningaraðferðir, sem um getur í 8. gr. eða, ef slíkir staðlar eða aðferðir eru ekki til staðar, þá viðeigandi landsstaðla.

2. Frá og með þeim degi sem kerfi til endurheimtar bensíngufu í II. áfanga verður lögboðið skv. 3. gr., skal hlutfallið á milli gufu og bensíns vera a.m.k. 0,95 en að hámarki 1,05 þegar endurheimta bensíngufan er flutt frá geymslutanki á bensínstöðinni.

5. gr.

Reglubundnar skoðanir og upplýsingar til neytenda

1. Aðildarríkin skulu tryggja að hremmingargeta bensíngufu kerfa til endurheimtar bensíngufu í II. áfanga, sem eru í notkun, sé prófuð a.m.k. einu sinni á ári, annað hvort með því að skoða hvort hlutfall gufu og bensíns við flæðiskilyrði sem líkt er eftir sé í samræmi við 2. mgr. 4. gr. eða með hvers kyns annarri viðeigandi aðferðafræði.

2. Þar sem sjálfvirkt vöktunarkerfi hefur verið sett upp skulu aðildarríkin tryggja að hremmingargeta bensíngufu sé prófuð a.m.k. á þriggja ára fresti. Hvers kyns sjálfvirk vöktunarkerfi skulu sjálfvirkt greina bilanir á eðlilegri starfsemi kerfis til endurheimtar bensíngufu í II. áfanga og í sjálfvirka vöktunarkerfinu sjálfu, og gefa rekstraraðila bensínstöðvarinnar upplýsingar um bilunina og stöðva með sjálfvirkum hætti bensínflæði frá biluðu dælunni ef bilunin er ekki löguð innan sjö daga.

3. Hafi bensínstöð sett upp kerfi til endurheimtar bensíngufu í II. áfanga skulu aðildarríkin tryggja að skilti, sjálflímandi miði eða önnur tilkynning, sé sýnileg á eða í grennd við bensíndæluna, þar sem neytandanum er gert viðvart um slíkt.

6. gr.

Viðurlög

Aðildarríkin skulu setja reglur um viðurlög við brotum gegn ákvæðum landslaga sem eru samþykkt samkvæmt þessari tilskipun og gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að sjá til þess að þeim sé beitt. Viðurlögin skulu vera skilvirk, hófleg og hafa letjandi áhrif. Aðildarríkin skulu tilkynna framkvæmdastjórninni um þessi ákvæði fyrir 1. janúar 2012 og skulu tilkynna henni, án tafar, um hvers konar breytingar sem síðar verða á þeim.

7. gr.

Endurskoðun

Framkvæmdastjórnin skal eigi síðar en 31. desember 2014, endurskoða framkvæmd þessarar tilskipunar og einkum:

- þröskuldinn um 100 m³ á ári, sem um getur í b-lið 1. mgr. og b-lið 2. mgr. 3. gr. þessarar tilskipunar og 3. mgr. 6. gr. tilskipunar 94/63/EB,
- skrár um að kerfi til endurheimtar bensíngufu í II. áfanga sem eru í notkun uppfylli kröfur og
- nauðsyn þess að til staðar sé sjálfvirkur vöktunarbúnaður.

Hún skal kynna niðurstöður þessarar endurskoðunar fyrir Evrópuþinginu og ráðinu ásamt tillögu að nýrri löggjöf, ef við á.

8. gr.

Tæknileg aðlögun

Heimilt er að samþykkja samræmdar aðferðir og staðla að því er varðar 4. og 5. gr. Til að tryggja samræmi við alla viðeigandi staðla sem Staðlasamtök Evrópu setja, má aðlaga þessar greinar að tækniframförum, ef nauðsyn krefur, að undanskilinni hremmingargetunni fyrir bensíngufu og hlutfallinu á milli

gufu og bensíns, sem tilgreint er í 4. gr., og tímabilunum sem tilgreind eru í 5. gr.

Samþykkja skal þessar ráðstafanir, sem er ætlað að breyta veigalitlum þáttum þessarar tilskipunar, m.a. með því að bæta við hana, í samræmi við reglunefndarmeðferð með grannskoðun sem um getur í 2. mgr. 9. gr.

9. gr.

Nefndarmeðferð

- Framkvæmdastjórnin skal njóta aðstoðar nefndar.
- Þegar vísað er til þessarar málsgreinar gilda ákvæði 1.–4. mgr. 5. gr. a og 7. gr. ákvörðunar 1999/468/EB með hliðsjón af ákvæðum 8. gr. hennar.

10. gr.

Lögleiðing

1. Aðildarríkin skulu samþykkja nauðsynleg lög og stjórnsýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari fyrir 1. janúar 2012. Þau skulu þegar í stað senda framkvæmdastjórninni texta þessara ráðstafana.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessar ráðstafanir skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þær eru birtar opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

11. gr.

Gildistaka

Tilskipun þessi öðlast gildi á þeim degi þegar hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

12. gr.

Viðtakendur

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Strassborg 21. október 2009.

Fyrir hönd Evrópuþingsins,

forseti.

J. BUZEK

Fyrir hönd ráðsins,

forseti.

C. MALMSTRÖM

Reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 640/2012

2013/EES/46/07

frá 6. júlí 2012

um breytingu á reglugerð (EB) nr. 440/2008 þar sem mælt er fyrir um prófunaraðferðir samkvæmt reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1907/2006 um skráningu, mat, leyfisveitingu og takmarkanir, að því er varðar efni, í því skyni að laga hana að tækniframförum (efnareglurnar (REACH)) (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN
HEFUR,

EVROPUSAMBANDSINS

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

staðgönguaðferðum sem Efnahags- og framfarastofnunin hefur nýlega samþykkt til að fækka dýrum, sem eru notuð í tilraunaskyni, í samræmi við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2010/63/ESB frá 22. september 2010 um vernd dýra sem eru notuð í vísindaskyni⁽³⁾ og tilskipun ráðsins 86/609/EEB frá 24. nóvember 1986 um samræmingu á ákvæðum í lögum og stjórnsýslufyrirmælum aðildarríkjanna um verndun dýra sem notuð eru í tilrauna- og vísindaskyni⁽⁴⁾. Haft var samráð við hagsmunaaðila um þessi drög.

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1907/2006 frá 18. desember 2006 um skráningu, mat, leyfisveitingu og takmarkanir, að því er varðar efni (efnareglurnar (REACH)), um stofnun Efnastofnunar Evrópu, um breytingu á tilskipun 1999/45/EB og um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EB) nr. 793/93 og reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1488/94, sem og tilskipun ráðsins 76/769/EEB og tilskipunum framkvæmdastjórnarinnar 91/155/EEB, 93/67/EEB, 93/105/EB og 2000/21/EB ⁽¹⁾, einkum 3. mgr. 13. gr.,

3) Því ber að breyta reglugerð (EB) nr. 440/2008 til samræmis við það.

4) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit nefndarinnar sem komið var á fót skv. 133. gr. reglugerðar (EB) nr. 1907/2006.

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 440/2008 ⁽²⁾ er að finna þær prófunaraðferðir sem skal beitt í þeim tilgangi að ákvarða eðlisefnafræðilega eiginleika, eiturhrif og visteiturhrif efna að því er varðar reglugerð (EB) nr. 1907/2006.

1. gr.

Viðaukanum við reglugerð (EB) nr. 440/2008 er breytt í samræmi við viðaukann við þessa reglugerð.

2) Nauðsynlegt er að uppfæra reglugerð (EB) nr. 440/2008 með megináherslu á að bæta við nýjum og uppfærðum

2. gr.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 193, 20.7.2012, bls. 1. Henni var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 69/2013 frá 3. maí 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB L 396, 30.12.2006, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 142, 31.5.2008, bls. 1.

Reglugerð þessi öðlast gildi á þriðja degi eftir að hún birtist í Stjórnartíðindum Evrópusambandsins.

⁽³⁾ Stjtið. ESB L 276, 20.10.2010, bls. 33.

⁽⁴⁾ Stjtið. EB L 358, 18.12.1986, bls. 1.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 6. júlí 2012.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Forseti.

José MANUEL BARROSO

VIÐAUKI

Viðaukanum við reglugerð (EB) nr. 440/2008 er breytt sem hér segir:

1. Í stað kafla B.42 komi eftirfarandi:

„B.42. HÚÐNÆMING: EITLAGREINING

INNGANGUR

1. Viðmiðunarreglur Efnahags- og framfarastofnunarinnar um prófun íðefna, sem og prófunaraðferðir ESB sem byggjast á þeim reglum, eru endurskoðaðar reglulega með hliðsjón af framþróun í vísindum, þörf á nýrri löggjöf og sjónarmiðum er varða velferð dýra. Upprunalega prófunaraðferðin til að ákvarða húðnæmingu í músum, eitlagreining (e. *Local Lymph Node Assay* (LLNA)) (OECD-viðmiðunarregla 429 um prófanir, kafla B.42 í þessum viðauka), hefur þegar verið samþykkt (1. heimild). Upplýsingar um fullgildingu eitlagreiningar og yfirlit yfir það starf sem tengist henni hafa verið birt (2.–11. heimild). Uppfærða eitlagreiningin er byggð á mati á fenginni reynslu og vísindagögnum (12. heimild). Þetta er önnur prófunaraðferðin sem er hönnuð til að meta mátt íðefna (efna og blandna) til húðnæmingar hjá dýrum. Í hinni prófunaraðferðinni (OECD-viðmiðunarregla 406 um prófanir, kafla B.6 í þessum viðauka) eru notaðar prófanir á naggrísnum, einkum hámarksprófun á naggrísnum og Buehlers-prófun (13. heimild). Eitlagreining hefur kosti fram yfir B.6 og OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir (13. heimild) með tilliti til velferðar dýra. Þessi uppfærða eitlagreiningarprófunaraðferð felur í sér nothæfisstaðla (1. viðbætur) sem má nota til að meta fullgildingarstöðu nýrra og/eða breyttra prófunaraðferða, sem samsvara eitlagreiningunni með tilliti til virkni og verkunarmáta, í samræmi við meginreglurnar í leiðbeiningarskjali OECD nr. 34 (14. heimild).
2. Eitlagreiningin er notuð til að rannsaka örvunarfasa húðnæmingar og veitir meginlegar upplýsingar sem henta til að meta skammtasvör. Það skal tekið fram að vægir eða hóflegir næmar, sem er mælt með sem jákvæðum sammanburðaríðefnum fyrir aðferðir til prófunar á naggrísnum (B.6 og OECD-viðmiðunarregla 406 um prófanir) (13. heimild), henta einnig vel þegar eitlagreining er notuð (6., 8. og 15. heimild). Einfaldaðri eitlagreiningu (e. *reduced LLNA*), þar sem notuð eru allt að 40% færri dýr, er einnig lýst sem valkosti í þessari prófunaraðferð. Heimilt er að nota einfölduðu eitlagreininguna ef það er lagaleg þörf á því að staðfesta neikvæða spá um húðnæmingarmátt, að því tilskildu að öllum öðrum forskriftum aðferðarlýsingar fyrir eitlagreiningu sé fylgt, eins og lýst er í þessari prófunaraðferð. Spá um neikvæðar niðurstöður skal byggjast á öllum tiltækum upplýsingum, eins og lýst er í 4. mgr. Áður en einfölduðu eitlagreiningunni er beitt skal leggja fram skýr rök og vísindalegar forsendur fyrir notkun hennar. Ef niðurstöður úr einfölduðu eitlagreiningunni eru jákvæðar eða tvíærðar, þótt búist hafi verið við öðru, getur þurft viðbótarprófanir til að fá skýra niðurstöðu eða túlka hana. Ekki skal nota einfaldaða eitlagreiningu við hættugreiningu á húðnæmandi prófunarefnum þegar þörf er á upplýsingum um skammtasvör, s.s. við undirflokkun samkvæmt reglugerð (EB) nr. 1272/2008 um flokkun, merkingu og þökkun efna og blandna og samkvæmt HSK SP (hnattsamræmdu kerfi Sameinuðu þjóðanna til flokkunar og merkingar á íðefnum).

SKILGREININGAR

3. Skilgreiningar, sem eru notaðar, eru gefnar upp í 2. viðbæti.

ATRIÐI, SEM ÞARF AÐ Hafa Í HUGA Í UPPHAFI, OG TAKMARKANIR

4. Eitlagreiningin er staðgönguáðferð sem er ætluð til að greina íðefni sem kunna að vera húðnæmandi. Þetta þýðir ekki endilega að alltaf skuli nota eitlagreininguna í stað prófunar á naggrísnum (þ.e. B.6 og OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir) (13. heimild) heldur að greiningin sé jafngild og að hana megi nota sem staðgönguáðferð í tilvikum þar sem jákvæðar eða neikvæðar niðurstöður þurfa að jafnaði ekki frekari staðfestingar við. Prófunarstofan skal skoða allar fáanlegar upplýsingar um prófunarefnið áður en rannsókn hefst. Meðal slíkra upplýsinga eru auðkenni og efnafræðileg bygging prófunarefnisins, eðlisefnafræðilegir eiginleikar þess, niðurstöður úr öllum öðrum eiturhrifaprófunum á prófunarefninu í glasi og í lífi og eiturefnafræðileg gögn um efni með skylda byggingu. Þessar upplýsingar skulu skoðaðar í því skyni að ákvarða hvort eitlagreining sé viðeigandi fyrir efnið (með hliðsjón af því að ekki er unnt að nota eitlagreininguna fyrir tiltekna tegundir íðefna, sjá 5. mgr.) og til að auðvelda val á skömmtum.
5. Eitlagreiningin er aðferð til greiningar í lífi og þar af leiðandi útilokar hún ekki að dýr séu notuð við mat á næmingu fyrir snertiofnæmi. Hún gefur þó möguleika á því að fækka dýrunum sem nota þarf í þessum tilgangi. Auk þess býður eitlagreining upp á verulega framför í meðferð dýra við prófanir á næmingu fyrir snertiofnæmi (minni sársauka og þjáningu). Eitlagreiningin byggist á athugunum á ónæmisfræðilegum fyrirbærum sem eru örvuð með íðefnum í örvunarfasa næmingar. Ólíkt því sem á við um prófanir á naggrísnum (þ.e. B.6 og OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir) (13. heimild) er ekki þörf á því við eitlagreiningu að kalla fram ofurnæmissvörin í húð. Ekki þarf heldur að nota glæðiefni við eitlagreiningu eins og gera þarf við hámarksprófun á naggrísnum (13. heimild). Eitlagreining minnkar því þann sársauka og þær þjáningar sem dýrin þurfa að þola. Þrátt fyrir þá kosti, sem eitlagreining hefur fram yfir B.6 og OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir, skal þó viðurkennt að hún hefur vissar takmarkanir sem geta gert það nauðsynlegt að nota B.6 eða OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir (13. heimild) (t.d. vegna falsneikvæðra niðurstaðna úr eitlagreiningu með tilteknum málum, falsjákvæðra niðurstaðna með tilteknum húðertingarefnum, s.s. sumum yfirborðsvirkum íðefnum, (19. og 20. heimild), eða leysni prófunarefnisins). Auk

Þess getur verið nauðsynlegt að nota prófanir á naggrísnum (B.6, OECD-viðmiðunarregla 406 um prófanir) þegar um er að ræða íðefnaflokkka eða efni sem innihalda virka hópa sem sýnt hefur verið fram á að geti verið truflandi þættir (e. *confounders*) (13. heimild). Vegna hins takmarkaða fullgildingargagnagrunns, sem samanstóð fyrst og fremst af varnarefnablöndum, er jákvæð niðurstaða fyrir þessar gerðir prófunarefna auk þess líklegri með eitlagreiningunni en prófuninni á naggrísnum. Við prófun á samsetningum skal þó tekið til athugunar að nota einnig samsvarandi efni með þekktum niðurstöðum sem viðmiðunarefni til að sýna fram á að eitlagreiningin virki rétt (sjá 16. mgr.) Fyrir utan þessar þekktu takmarkanir á að vera hægt að nota eitlagreininguna til að prófa öll efni nema þau hafi eiginleika sem gætu haft áhrif á nákvæmni eitlagreiningarinnar.

MEGINREGLA PRÓFUNARINNAR

6. Eitlagreiningin byggist á þeirri grundvallarreglu að næmar valdi fjölgun eitilfrumna í dreneitlunum við staðinn þar sem prófunarefnið var borið á. Þessi fjölgun er í réttu hlutfalli við skammtinn og mátt ofnæmisvaldsins sem er borinn á og er einföld leið til að fá meginlega mælingu á næmingunni. Fjölgunin er mæld með því að bera saman meðalfjölgun í hverjum prófunarhópi og meðalfjölgun í samanburðarhópnum sem fær burðarefni. Hlutfallið á milli meðalfjölgunar í hverjum meðhöndluðum hópi annars vegar og í samskeiða samanburðarhópnum sem fær burðarefni hins vegar, kallað örvunarstuðull, er ákvarðað og verður að vera ≥ 3 til að hægt sé að flokka prófunarefnið sem hugsanlegan húðnæmi. Aðferðirnar, sem er lýst hér, byggjast á merkingu með geislavirku efni í lífi til að mæla fjölgun fruma í fjölgunarferli í dreneitlum í eyra. Þó er hægt að nota aðra endapunkta fyrir mat á fjölda fruma í fjölgunarferli, að því tilskildu að farið sé að öllu leyti að kröfum samkvæmt nothæfisstöðlunum (1. viðbætur).

LÝSING Á GREININGUNNI

Val á dýrategund

7. Mýs eru heppilegasta tegundin fyrir þessa prófun. Prófunardýrin skulu vera ungar, fullorðnar kvenmýs, af stofni CBA/Ca eða CBA/J, sem eru eibærar og ekki með fangi. Í upphafi rannsóknarinnar skulu dýrin vera á bilinu 8–12 vikna og breytileiki í þyngd í lágmarki og ekki víkja meira en 20% frá meðalþyngd. Nota má aðra stofna og karldýr í staðinn ef aflað hefur verið nægilegra gagna til að staðfesta að ekki sé um að ræða verulegan mun á svörum eftir stofni og/eða kynjum í eitlagreiningunni.

Aðbúnaður og fóður

8. Mýsnar skulu hafðar saman (23. heimild) nema það sé stutt fullnægjandi, vísindalegum rökum að hafa mýsnar hverja í sínu búi. Hitastigið í vistarverum tilraunadýranna skal vera 22 (± 3) °C. Þótt rakastig eigi að vera minnst 30 % og helst ekki yfir 70 %, nema við þríf á vistarverunum, er kjöraki 50–60%. Nota skal gervilýsingu og hafa til skiptis myrkur og birtu, 12 klukkustundir í senn. Nota má fóður sem er venjulega notað á rannsóknarstofum ásamt ótakmörkuðu drykkjarvatni.

Tilraunadýrin undirbúin

9. Dýrin eru valin af handahófi, merkt þannig að hvert og eitt þeirra þekkist (þó ekki með eyrnamerkingu af neinu tagi) og höfð í búrum sínum í a.m.k. fimm daga áður en gjöf skammta hefst til að láta þau aðlagast umhverfisaðstæðum á rannsóknarstofunni. Áður en meðferð hefst eru öll dýrin rannsökuð til að ganga úr skugga um að þau hafi engar sýnilegar húðskemmdir.

Tilreiðsla skömmunarlausna

10. Íðefni í föstu formi skulu leyst upp eða blönduð í sviflausn með leysum eða burðarefnum og, ef við á, þynnt áður en þau eru borin á eyru músanna. Bera má fljótandi íðefni á óblönduð eða þynnt. Óleysanleg íðefni, t.d. þau sem að jafnaði eru í lækningatækjum, skulu dregin kröftuglega út í viðeigandi leysi til að í ljós komi allir útdraganlegir efnisþættir til prófunar áður en lausnin er borin á eyru músanna. Prófunarefnin skal tilreiða daglega nema gögn um stöðugleika sýni fram á að þau þoli geymslu.

Áreiðanleikakönnun

11. Jákvæð samanburðariðefni eru notuð til að sýna fram á tilhlýðilegt nothæfi greiningarinnar með því að gefa svaranir með fullnægjandi og samanburðarnákvæmri næmni fyrir næmandi prófunarefni með svörunarstigi sem er vel lýst. Mælt er með því að hafa samskeiða, jákvæðan samanburð þar eð hann sýnir fram á færni rannsóknarstofunnar til að framkvæma hverja greiningu á árangursríkan hátt og gefur færni á mati á samanburðarnákvæmni og samanburðarhæfi innan einstakra rannsóknarstofa og sem og milli rannsóknarstofa. Sum stjórnvöld gera einnig kröfu um jákvæðan samanburð í hverri rannsókn og því eru notendur hvattir til að hafa samráð við viðeigandi yfirvöld áður en þeir gera eitlagreininguna. Til samræmis við það er hvatt til þess að samskeiða, jákvæður samanburður sé notaður að staðaldri (e. *routine use*) í því skyni að koma í veg fyrir að gera þurfi viðbótarprófanir á dýrum til að uppfylla þær kröfur sem notkun jákvæðs samanburðar með reglubundnu millibili (e. *periodic*) kann að hafa í för með sér (sjá 12.

mgr.). Jákvæði samanburðurinn á að veita jákvæða svörin í eitlegreiningu við váhrifastyrk sem búist er við að kalli fram hækkun á örvunarstuðlinum sem nemur > 3 umfram neikvæða samanburðarhópinn. Skammtastærð jákvæða samanburðarins skal valin þannig að hún valdi ekki óhóflegri húðertingu eða altækum eiturrhifum og örvunin sé samanburðarnákvæm en ekki óhófleg (þ.e. örvunarstuðull, sem er > 20 , teldist óhóflegur). Æskileg, jákvæð samanburðaríðefni eru 25% hexýlsinnamínaldehýð (CAS-nr. (skráningarnúmer Upplýsingaþjónustu um íðefni) 101-86-0) í aseton-ólífuolíublöndu (í rúmmálshlutfallinu 4:1) og 5% merkaptóbensópíasól (CAS-nr. 149-30-4) í *N,N*-dímetýlformamíði (sjá töflu 1 í 1. viðbæti). Við vissar aðstæður má nota önnur jákvæð samanburðarefni sem uppfylla áðurgreindar viðmiðanir enda séu færð gild rök fyrir því.

12. Þó að mælt sé með því að hafa samskeiða, jákvæðan samanburðarhóp með í greiningunni geta prófanir á jákvæða samanburðinum með reglubundnu millibili (þ.e. með millibili sem er ≤ 6 mánuðir) verið fullnægjandi, við vissar aðstæður, fyrir rannsóknarstofur sem framkvæma reglulega eitlegreiningu (þ.e. framkvæma eitlegreiningu ekki sjaldnar en einu sinni í mánuði) og hafa komið sér upp rannsóknarsögulegum gagnagrunni um jákvæðan samanburð sem sýnir fram á getu rannsóknarstofunnar til að fá fram samanburðarnákvæmar og nákvæmar niðurstöður með jákvæðum samanburði. Hægt er að sýna fram á fullnægjandi hæfni til eitlegreiningar á árangursríkan hátt með því að fá fram jákvæðar niðurstöður með jákvæða samanburðinum samfelld í a.m.k. 10 sjálfstæðum prófunum sem eru gerðar innan hæfilegs tíma (þ.e. innan eins árs).
13. Alltaf skal hafa samskeiða, jákvæðan samanburðarhóp með þegar gerðar eru breytingar á tilhögun eitlegreiningar (t.d. breytingar á þjálfuðu starfsfólki, breytingar á efnum og/eða prófefnum í prófunaraðferðinni, breytingar á búnaði í prófunaraðferðinni eða breytingar á uppruna tilraunadýranna) og slíkar breytingar skulu skráðar í skýrslur rannsóknarstofunnar. Huga skal að áhrifum þessara breytinga á hæfni rannsóknarsögulega gagnagrunnsins, sem áður hafði verið komið á fót, þegar tekin er ákvörðun um það hvort nauðsynlegt sé að koma á fót nýjum, rannsóknarsögulegum gagnagrunni til að skrá samkvæmni í niðurstöðum úr jákvæðum samanburði.
14. Rannsakendur skulu hafa það í huga að ákvörðunin um að framkvæma rannsókn með jákvæðum samanburði með reglubundnu millibili í stað þess að hafa hann samskeiða hefur áhrif á það hvort neikvæðar rannsóknarniðurstöður, sem fást án samskeiða, jákvæðs samanburðar á tímabilinu milli reglubundinna rannsókna á jákvæða samanburðinum, teljist fullnægjandi og ásættanlegar. Ef falsneikvæðar niðurstöður fást t.d. í reglubundinni rannsókn á jákvæðum samanburði mætti draga í efa neikvæðar niðurstöður úr prófunarefni sem fást á tímabilinu milli síðustu ásættanlegru, reglubundnu rannsóknarinnar á jákvæða samanburðinum og óásættanlegru, reglubundnu rannsóknarinnar á jákvæða samanburðinum. Áhrif þessara niðurstæðna skal gaumgæfa vandlega þegar tekin er ákvörðun um hvort nota eigi samskeiða, jákvæðan samanburð eða hvort eingöngu eigi að framkvæma prófanir á jákvæðum samanburði með reglubundnu millibili. Einnig þarf að taka til athugunar að nota færri dýr í samskeiða, jákvæða samanburðarhópnum ef vísindaleg rök eru fyrir því og ef rannsóknarstofan sýnir fram á það, með rannsóknarsögulegum gögnum, sértækum fyrir rannsóknarstofuna, að hægt sé að nota færri mýs (12. heimild).
15. Þótt prófa eigi jákvæða samanburðarefnið í burðarefni sem vítað er að kallar stöðugt fram sömu svörin (t.d. í aseton-ólífuolíublöndu í rúmmálshlutfallinu 4:1) geta komið upp tilteknar aðstæður, í tengslum við reglusetningu, þar sem prófanir í óstöðluðu burðarefni (samsetningu sem skiptir máli klínískt eða efnafræðilega) eru einnig nauðsynlegar (24. heimild). Ef samskeiða, jákvæði samanburðurinn er prófaður í öðru burðarefni en prófunarefninu skal hafa sérstakan samanburðarhóp, sem fær burðarefni, fyrir samskeiða, jákvæða samanburðinn.
16. Í þeim tilvikum þegar verið er að meta prófunarefni í tilteknum íðefnaflokki eða með tiltekið svörunarsvið geta viðmiðunarefni einnig verið gagnleg til að sýna fram á að prófunaraðferðin greini rétt húðnæmingarmátt prófunarefna af þessari gerð. Viðeigandi viðmiðunarefni skulu hafa eftirfarandi eiginleika:
 - líkindi í byggingu og virkni við efnaflokkinn sem verið er að prófa,
 - þekkta eðlis-/efnafræðilega eiginleika,
 - stuðningsgögn úr eitlegreiningu,
 - stuðningsgögn úr öðrum dýralíkönum og/eða úr mönnum.

PRÓFUNARAÐFERÐ

Fjöldi dýra og skammtastærðir

17. Nota skal a.m.k. fjögur dýr fyrir hvern skammtahóp og a.m.k. þrjá mismunandi styrkleika af prófunarefninu, svo og samskeiða, neikvæðan samanburðarhóp, sem fær einungis meðhöndlun með burðarefni prófunarefnisins, og jákvæðan samanburð (samskeiða eða nýlegan, háð stefnu rannsóknarstofunnar að því er varðar 11.–15. mgr.) Íhuga skal prófun með mismunandi skammtastærðum af jákvæða samanburðinum, einkum ef jákvæði samanburðurinn er prófaður með reglubundnu millibili. Dýrin í samanburðarhópnum skulu fá nákvæmlega sömu meðferð og dýrin í meðferðarhópnum að öðru leyti en því að þau fyrrnefndu fá ekki meðhöndlun með prófunarefninu.

18. Val á skömmtum og burðarefni skal byggjast á ráðleggingunum sem eru gefnar í 3. og 5. heimild. Samfelldir skammtar eru venjulega valdir úr víðeigandi styrkleikaröð, s.s. 100%; 50%; 25%; 10%; 5%; 2,5%; 1%; 0,5% o.s.frv. Valið á styrkleikaröðinni, sem er notuð, skal stutt fullnægjandi, vísindalegum rökum. Taka skal til athugunar allar fyrirbyggjandi eiturefnafræðilegar upplýsingar (t.d. um bráð eiturrif og húðertingu) og upplýsingar um byggingu og eðlisefnafræði prófunarefnisins sem miðað er við (og/eða efnis með skylda efnabyggingu), ef þessar upplýsingar eru tiltækar, þegar valdir eru þrír samfelldir styrkleikar svo að mestu váhrifin verði við mesta styrkinn en komist verði hjá altækum eiturrifum og/eða óhóflegri, staðbundinni húðertingu (3. og 25. heimild). Skorti þessar upplýsingar kann að vera nauðsynlegt að forskima í upphafi (sjá 21.–24. mgr.).
19. Burðarefni má ekki trufla eða bjaga niðurstöðuna úr prófuninni og skal valið með það að markmiði að hámarka leysnina til að fá eins háan styrk og unnt er og jafnframt lausn eða sviflausn sem hentar vel til að gefa efnið. Burðarefni, sem mælt er með, eru aseton-ólífuolíublanda (í rúmmálshlutfallinu 4:1), *N,N*-dímetýlformamíð, metýletýlketón, própýlenglýkól og dímetýlsúlfoxíð (19. heimild) en nota má önnur burðarefni ef færð eru nægileg, vísindaleg rök fyrir því. Í sumum tilvikum getur verið nauðsynlegt að nota leysi, sem hentar út frá klíniskri skírskotun, eða efnablönduna, sem prófunarefnið er selt í á markaði, sem viðbótarsamanburð. Sérstaklega þarf að sjá til þess að vatnssækin prófunarefni, sem halda húðinni votri og renna ekki strax af, séu höfð með burðarefninu með því að hafa víðeigandi uppleysandi efni með (t.d. 1% Pluronic® L92). Þess vegna ber að forðast að nota burðarefni sem eru eingöngu vatnskennd.
20. Með greiningu eitra úr einstökum músum er hægt að meta breytileika milli dýra og gera tölfraðilegan samanburð á muninum á mælingum í hópnum sem fær prófunarefni og samanburðarhópnum sem fær burðarefni (sjá 35. mgr.) Auk þess er gerlegt að meta möguleikann á að fækka músum í jákvæða samanburðarhópnum ef safnað er gögnum um einstök dýr (12. heimild). Einnig krefjast sum stjórnvöld þess að gögn um einstök dýr séu tekin saman. Sum stjórnvöld telja þó safngögn um dýr ásættanleg og í slíkum tilvikum hafa notendur þann valkost að taka saman annaðhvort einstaklings- eða safngögn um dýr.

Forskimun

21. Ef upplýsingar til ákvörðunar á stærsta skammti sem skal prófaður eru ekki fyrir hendi (sjá 18. mgr.) skal framkvæma forskimun til þess að skilgreina víðeigandi prófunarskammtastærð fyrir eitlagreininguna. Tilgangurinn með forskimun er að veita leiðbeiningar um val á hámarksskammtinum, sem nota skal í meginhluta eitlagreiningarinnar, ef upplýsingar um styrkinn, sem veldur altækum eiturrifum (sjá 24. mgr.) og/eða óhóflegri, staðbundinni húðertingu (sjá 23. mgr.), eru ekki tiltækar. Hámarksskammturinn, sem er prófaður, skal vera prófunarefnið, óþynnt ef það er fljótandi eða í mesta mögulega styrk ef það er fast efni eða sviflausn.
22. Forskimun er framkvæmd við eins aðstæður og í meginhluta eitlagreiningarinnar, burtséð frá því að mati á frumufjölgun í eitlum er sleppt og hægt er að nota færri dýr í hverjum skammtahóp. Lagt er til að notuð séu eitt til tvö dýr í hverjum skammtahópi. Allar mýs eru skoðaðar daglega til að kanna hvort sjá megí einhver klínisk einkenni um altæk eiturrif eða staðbundna ertingu á áburðarstað. Líkamsþyngd er skráð fyrir prófunina og áður en prófun lýkur (6. dagur). Hörundsroði er skoðaður á báðum eyrum allra músa og gefin stig samkvæmt töflu 1 (25. heimild). Þykkt eyrnanna er mæld með þykktarmæli (t.d. stafrænum mikrómæli eða Peacock Dial-þykktarmæli) á 1. degi (áður en prófunarefni er borið á), á 3. degi (u.þ.b. 48 tímum eftir að prófunarefni er fyrst borið á) og á 6. degi. Á 6. degi er auk þess unnt að ákvarða þykkt eyrna með vigtnum sýna sem eru tekin úr eyrunum með sýnistöng eftir að dýrin hafa verið aflifuð á mannúðlegan hátt. Hörundsroðastig, sem eru ≥ 3 , og/eða eyrnaþykkt, sem er $\geq 25\%$, á einhverjum mælingadaganna bendir til óhóflegrar, staðbundinnar húðertingar (26. og 27. heimild). Stærsti skammturinn, sem er valinn fyrir meginhluta eitlagreiningarinnar, er næststærsti skammturinn í styrkröð forskimunarinnar (sjá 18. mgr.) sem veldur ekki altækum eiturrifum og/eða óhóflegri, staðbundinni húðertingu.

Tafla 1

Hörundsroðastig

Athugun	Stig
Enginn hörundsroði	0
Örlítill hörundsroði (vart sjáanlegur)	1
Greinilegur hörundsroði	2
Hörundsroði í meðallagi eða mikill	3
Mikill hörundsroði (purpuraroði) eða brunaskorpumyndun sem hindrar stigagjöf fyrir hörundsroða	4

23. Auk 25% þykkunar eyra (26. og 27. heimild) hefur tölfraðilega marktæk aukning í þykkun eyra hjá meðhöndluðum músum, umfram þykkun hjá músum í samanburði, einnig verið notuð til að greina ertandi efni í eitlagreiningunni (28.–34. heimild). En þó að tölfraðilega marktæk aukning geti orðið ef eyrnaþykkt er minni en 25% hefur hún þó ekki verið tengd sérstaklega við óhóflega ertingu (30.–34. heimild).
24. Eftirfarandi klínískar athuganir geta gefið til kynna altæk eiturrhrif (35. og 36. heimild), ef þær eru notaðar sem hluti af samþættu mati, og þannig verið vísbending um þann hámarksskammt sem nota skal í meginhluta eitlagreiningarinnar: breytingar á starfsemi taugakerfisins (t.d. hárris, slingur, skjálfti og krampi), hegðunarbreytingar (t.d. árásarhneigð, breytingar á snyrtingu, greinilegar breytingar á virkni), breytingar á öndunarmynstri (þ.e. breytingar á tíðni andardráttar og krafti öndunar, s.s. andnað, andköf og brakhljóð) og breytingar á fódur- og vatnsneyslu. Matið skal auk þess taka tillit til merkja um sinnuleysi og/eða skort á viðbrögðum og til allra klínískra einkenna um meira en vægan eða skammlífan sársauka og þjáningar eða > 5% minnkun á líkamsþyngd frá 1. degi til 6. dags, auk dánarhlutfalls. Dauðvona dýr og dýr, sem sýna merki um sársauka eða mikla og viðvarandi þjáningu, skal aflífa á mannúðlegan hátt (37. heimild).

Tilraunaáætlun meginrannsóknar

25. Tilraunaáætlunin fyrir greininguna er sem hér segir:

- 1. dagur: Hvert dýr skal auðkennt og vegið og þyngd þess og allar klínískar athuganir skráðar. Bornir eru 25 μ l af prófunarefninu, hæfilega þynntu, af burðarefninu eingöngu eða jákvæða samanburðinum (samskeiða eða nýlegum, háð stefnu rannsóknarstofunnar að því er varðar 11.–15. mgr.) aftan á bæði eyrum.
- 2. og 3. dagur: Borið er aftur á dýrin eins og á 1. degi.
- 4. og 5. dagur: Engin meðhöndlun.
- 6. dagur: Þyngd hvers dýrs er skráð. 250 μ l af dauðhreinsaðri fosfatjafnaðri saltlausn (PBS), sem inniheldur 20 μ Ci ($7,4 \times 10^5$ Bq) af þrívetnisbundnu (^3H)-metýltýmíðíni, er sprautað í rófuþláð allra prófunar- og samanburðarmúsa. Að öðrum kosti er 250 μ l af dauðhreinsaðri, fosfatjafnaðri saltlausn, sem inniheldur 2 μ Ci ($7,4 \times 10^4$ Bq) af ^{125}I -jóðdeoxýúridíni og 10^{-5}M flúordeoxýúridíni, sprautað í rófuþláð allra músanna. Fimm tímum síðar skulu öll dýrin aflífuð á mannúðlegan hátt. Dreineitlarnir eru skornir úr hvoru eyra músanna og settir, sér fyrir hvert dýr, í fosfatjafnaða saltlausn (PBS) (stakdýrsaðferð). Einnig er hægt að skera eitlana úr hvoru eyra, hópa þá og setja í fosfatjafnaða saltlausn fyrir hvern meðferðarhóp (aðferð með hópuðum meðferðarhópi) Nákvæmar upplýsingar og skýringarmyndir af greiningu og krufningu eitla er að finna í 12. heimild. Til að vakta enn frekar staðbundna húðsvörun í meginrannsókninni er hægt að hafa viðbótarmælþætti með í rannsóknaráætluninni, s.s. stig fyrir hörundsroða á eyra eða mælingar á þykkt eyra (fengnar annaðhvort með því að nota þykktarmæli eða með vigtnum sýna, teknum með sýnistöng úr eyrum við krufningu).

Tilreiðsla frumusvíflausna

26. Svíflausn með stökum eitilfrumum sem eru skornar úr báðum eyrum, annaðhvort með stakdýrsaðferðinni eða aðferðinni með hópuðum meðferðarhópi, er tilreið með vægri, vélrænni aðgreiningu gegnum 200 μm móska net úr ryðfríu stáli eða með annarri ásættanlegri tækni til að framleiða svíflausn með stökum eitilfrumum. Eitilfrumurnar eru þvegnar tvisvar með umframmagni af fosfatjafnaðri saltlausn og erfðaeftirbúið felld út með 5% triklórediksýru við 4 °C í 18 klst. (3. heimild). Köggjum er annaðhvort þyrllað upp aftur í 1 ml af triklórediksýru og þeir fluttir yfir í sindurmælingaglós, sem innihalda 10 ml af sindurvökva fyrir ^3H -talningu, eða fluttir beint í gammatalningarmæliglas fyrir ^{125}I -talningu.

Ákvörðun á frumufjölgun (upptekin geislavirkni)

27. Upptekið ^3H -metýltýmíðín er mælt með β -sindurtalningu sem sundrun á mínútu (e. *disintegrations per minute* (DPM)). Upptekið ^{125}I -jóðdeoxýúridín er mælt með ^{125}I -talningu og er einnig tilgreint sem sundrun á mínútu. Upptakan er gefin upp sem sundrun á mínútu á hverja mús (stakdýrsaðferð) eða sundrun á mínútu á hvern meðferðarhóp (aðferð með hópuðum tilraunahópi), eftir því hvor aðferðin er notuð.

Einfölduð eitlagreining

28. Í sumum tilvikum, ef það er lagaleg þörf á að staðfesta neikvæða spá um húðnæmingarmátt, er heimilt að nota einfölduðu eitlagreininguna sem útheimtir færri dýr (16.–18. heimild), að því tilskildu að öllum öðrum forskriftum aðferðarlýsingar fyrir eitlagreiningu sé fylgt, eins og lýst er í þessari prófunaraðferð. Áður en einfölduðu eitlagreiningunni er beitt skal leggja fram skýr rök og visindalegar forsendur fyrir notkun hennar. Ef niðurstöðurnar eru jákvæðar eða tvíærðar getur þurft viðbótarprófanir til að fá skýra niðurstöðu eða túlka hana.

29. Eini munurinn á aðferðarlýsingum fyrir prófunaraðferðir eitlagreiningar og einfaldaðrar eitlagreiningar er fækkun á skammtahópum og þess vegna veitir einfölduð eitlagreining ekki upplýsingar um skammtasvörun. Því skal ekki nota einfölduðu eitlagreininguna ef þörf er á upplýsingum um skammtasvörun. Eins og í fjölskammtaeitlagreiningunni skal styrkur prófunarefnisins, sem er metinn í einfölduðu eitlagreiningunni, vera sá hámarksstyrkur sem veldur ekki augljósum, altækum eiturrhifum og/eda óhóflegri, staðbundinni húðertingu hjá músum (sjá 18. mgr.)

ATHUGANIR

Klínískar athuganir

30. Hver mús skal skoðuð gaumgæfilega a.m.k. einu sinni á dag til að kanna hvort sjá megí einhver klínísk einkenni hjá dýrunum, annaðhvort um staðbundna ertingu á áburðarstað eða altæk eiturrhif. Skrá skal allar athuganir kerfisbundið í sérstaka skrá fyrir hvert dýr. Vöktunaráætlanir skulu fela í sér viðmiðanir til að greina þegar í stað þær mýs sem sýna altæk eiturrhif, óhóflega, staðbundna húðertingu eða húðætingu og skulu aflífaðar (37).

Líkamsþyngd

31. Eins og tilgreint er í 25. mgr. skal vigta hvert dýr við upphaf prófunar og þegar dýrið er aflífað á mannúðlegan hátt samkvæmt áætlun.

ÚTREIKNINGUR Á NIÐURSTÖÐUM

32. Niðurstöður fyrir hvern meðferðarhóp eru gefnar upp sem örvunarstuðull. Þegar stakdýrsaðferðin er notuð er örvunarstuðullinn fenginn með að deila í meðaltal sundrunar á mínútu/mús innan hvers hóps sem fær prófunarefnið og í meðaltalið innan jákvæða samanburðarhópsins með meðaltali sundrunar á mínútu/mús í samanburðarhópnum sem fær leysi eða burðarefni. Meðalörvunarstuðullinn fyrir samanburðarhópinn, sem fær burðarefni, er þá 1. Þegar aðferðin með hópuðum tilraunahópi er notuð fæst örvunarstuðullinn með því að deila í hópaða, upptekna geislavirkni í hverjum meðferðarhópi með upptökunni hjá hópuðum samanburðarhópi sem fær burðarefni. Þannig fæst meðalörvunarstuðull.
33. Í ákvörðunarferlinu er litið svo á að niðurstaða sé jákvæða ef örvunarstuðullinn er ≥ 3 . Þó má einnig nota styrk skammtasvörunar, tölfræðilega marktækni og samkvæmni í svörunum, sem fást með leysi eða burðarefni og jákvæða samanburðinum, við ákvörðun á því hvort líta skuli á óvissar niðurstöður (e. *borderline result*) sem jákvæðar (4.–6. heimild).
34. Ef nauðsynlegt reynist að skýra fengnar niðurstöður skal huga að ýmsum eiginleikum prófunarefnisins, þ.m.t. hvort það er skylt þekktum húðnæmum að byggingu, hvort það veldur óhóflegri, staðbundinni húðertingu hjá músum og hvert er eðli tengslanna sem fram koma milli skammts og svörunar. Fjallað er ítarlega um þetta og önnur atriði annars staðar (7. heimild).
35. Ef gögn um geislavirkni eru tekin saman fyrir einstakar mýs gefur það færi á tölfræðilegri greiningu á tilvist og umfangi tengslanna milli skammts og svörunar í gögnunum. Tölfræðilegt mat getur falið í sér mat á tengslunum milli skammts og svörunar sem og samanburð á prófunarhópum sem er aðlagður á viðeigandi hátt (t.d. meðhöndlaður hópur, paraður á móti samskeiða samanburðarhópi sem fær burðarefni). Tölfræðileg greining getur t.d. falið í sér línulegt aðhvarf eða Williams-prófun, til að meta leitni í skammtasvörun, og Dunnett-prófun fyrir samanburð para. Þegar velja skal viðeigandi aðferð fyrir tölfræðilega greiningu þarf rannsakandi að vera meðvitaður um hugsanlegan ójöfnuð í dreifni og önnur skyld vandamál sem kunna að útheimta umbreytingu gagna eða tölfræðilega greiningu án breytna. Hvað sem öðru líður kann rannsakandinn að þurfa að reikna út örvunarstuðla og gera tölfræðilegar greiningar með og án tiltekinnar gagnapunkta (sem eru stundum kallaðir einfara (e. *outliers*)).

GÖGN OG SKÝRSLUGJÖF

Gögn

36. Gögn skulu tekin saman í töflu. Ef stakdýrsaðferðin er notuð skal sýna gildi sundrunar á mínútu fyrir einstök dýr, hópmeðaltal sundrunar á mínútu/dýr, skekkjuliði þess (t.d. staðalfrávik, staðalskekkju meðaltalsins), og samanburð á meðalörvunarstuðli fyrir hvern skammtahóp og samskeiða samanburðarhópinn sem fær burðarefni. Ef notuð er aðferðin með hópuðum meðferðarhópi skal sýna meðaltal eða miðgildi sundrunar á mínútu og meðalörvunarstuðul fyrir hvern skammtahóp, borið saman við samskeiða samanburðarhópinn sem fær burðarefni.

Prófunarskýrsla

37. Prófunarskýrslan skal innihalda eftirfarandi upplýsingar:

Prófunar- og samanburðarefni:

- auðkennisgögn (t.d. CAS- og EB-númer, liggi þau fyrir, uppruni, hreinleiki, þekkt óhreinindi, lotunúmer),
- eðlisástand og eðlisefnafræðilegir eiginleikar (t.d. rokgirni, stöðugleiki og leysni),

- ef um blöndu er að ræða: samsetning og innbyrðis hlutfall efnisþátta.

Leysir og burðarefni:

- auðkennisgögn (hreinleiki, styrkur, ef við á, og rúmmál efnis sem er notað),
- rök fyrir vali á burðarefni.

Tilraunadýr:

- uppruni músa af stofni CBA,
- örverufræðilegt ástand dýranna, ef það er þekkt,
- fjöldi og aldur dýranna,
- uppruni dýranna, aðbúnaður, fóður o.s.frv.

Prófunaraðstæður:

- upplýsingar um tilreiðslu prófunarefnis og hvernig það er borið á,
- rök fyrir vali á skömmtum (þ.m.t. niðurstöður úr forskimun ef hún er gerð),
- styrkur burðarefnis og prófunarefnis og heildarmagn prófunarefnis sem er borið á,
- upplýsingar um gæði fòðurs og vatns (þ.m.t. tegund og uppruni fòðurs og uppruni vatns),
- upplýsingar um meðferðar- og sýnatökuáætlanir,
- aðferðir við mælingar á eiturrhifum,
- viðmiðanir til að meta hvort niðurstöður rannsókna séu jákvæðar eða neikvæðar,
- upplýsingar um öll frávik frá aðferðarlýsingum og skýring á því hvaða áhrif frávikið hefur á tilhögun og niðurstöður rannsóknarinnar.

Áreiðanleikakönnun:

- samantekt á niðurstöðum síðustu áreiðanleikakönnunar, þ.m.t. upplýsingar um prófunarefni, styrk og burðarefni,
- samskiða og/eða rannsóknarsöguleg gögn prófunarstofunnar varðandi jákvæðan samanburð og samskiða gögn um neikvæðan samanburð,
- ef samskiða, jákvæður samanburður var ekki hafður með: gögn og rannsóknarstofuskýrsla um nýjasta reglubundna, jákvæða samanburðinn og skýrsla með upplýsingum um rannsóknarsöguleg gögn um jákvæðan samanburð rannsóknarstofunnar ásamt rökum fyrir því að ekki var framkvæmdur samskiða, jákvæður samanburður.

Niðurstöður:

- þyngd hverrar músar við upphaf skömmunar og við aflifun samkvæmt áætlun, sem og meðaltal og skekkjuliðir (t.d. staðalfrávik, staðalskekkja meðaltals) fyrir hvern meðferðarhóp,
- tíminn þegar eiturrhifa varð vart og hvernig þau þróast, þ.m.t. húðerting, ef einhver er, á áburðarstað, fyrir hvert dýr,
- tafla yfir gildi sundrunar á mínútu fyrir hverja mús (stakdýrsaðferð) eða meðaltal/miðgildi hennar (aðferð með hópuðum meðferðarhópi) og örvunarstuðulsgildi fyrir hvern meðferðarhóp,

- meðaltal og skekkjuliðir (t.d. staðalfrávik, staðalskekkja meðaltals) fyrir sundrun á mínútu/mús fyrir hvern meðferðarhóp og niðurstöður greiningar á einförum fyrir hvern meðferðarhóp ef stakdýrsaðferðin er notuð,
- útreiknaður örvunarstuðull og viðeigandi mælingar á breytileika sem taka tillit til breytileika milli dýra, bæði í prófunarefnishópum og samanburðarhópum ef stakdýrsaðferðin er notuð,
- tengsl milli skammts og svörunar,
- tölfræðileg greining ef við á.

Umræða um niðurstöður:

- Stuttar athugasemdir um niðurstöður, greining á skammtasvörun og tölfræðileg greining, eftir því sem við á, með ályktun um það hvort prófunarefnið skuli teljast húðnæmir.

HEIMILDIR

- 1) OECD (2002), Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay. OECD Guideline for the Testing of Chemicals No 429, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 2) Kimber, I. and Basketter, D.A. (1992), The murine local lymph node assay; collaborative studies and new directions: A commentary, *Food Chem. Toxicol.*, 30, 165-169.
- 3) Kimber, I., Dearman, R.J., Scholes, E.W. and Basketter, D.A. (1994), The local lymph node assay: developments and applications, *Toxicol.*, 93, 13-31.
- 4) Kimber, I., Hilton, J., Dearman, R.J., Gerberick, G.F., Ryan, C.A., Basketter, D.A., Lea, L., House, R.V., Ladies, G.S., Loveless, S.E. and Hastings, K.L. (1998), Assessment of the skin sensitisation potential of topical medicaments using the local lymph node assay: An interlaboratory exercise, *J. Toxicol. Environ. Health*, 53, 563-79.
- 5) Chamberlain, M. and Basketter, D.A. (1996), The local lymph node assay: status of validation, *Food Chem. Toxicol.*, 34, 999-1002.
- 6) Basketter, D.A., Gerberick, G.F., Kimber, I. and Loveless, S.E. (1996), The local lymph node assay: A viable alternative to currently accepted skin sensitisation tests, *Food Chem. Toxicol.*, 34, 985-997.
- 7) Basketter, D.A., Gerberick, G.F. and Kimber, I. (1998), Strategies for identifying false positive responses in predictive sensitisation tests, *Food Chem. Toxicol.*, 36, 327-33.
- 8) Van Och, F.M.M., Slob, W., De Jong, W.H., Vandebriel, R.J. and Van Loveren, H. (2000), A quantitative method for assessing the sensitising potency of low molecular weight chemicals using a local lymph node assay: employment of a regression method that includes determination of uncertainty margins, *Toxicol.*, 146, 49-59.
- 9) Dean, J.H., Twerdok, L.E., Tice, R.R., Sailstad, D.M., Hattan, D.G., Stokes, W.S. (2001), ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay: II. Conclusions and recommendations of an independent scientific peer review panel, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 34: 258-273.
- 10) Haneke, K.E., Tice, R.R., Carson, B.L., Margolin, B.H., Stokes, W.S. (2001), ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay: III. Data analyses completed by the national toxicology program interagency center for the evaluation of alternative toxicological methods, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 34, 274-286.
- 11) Sailstad, D.M., Hattan, D., Hill, R.N., Stokes, W.S. (2001), ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay: I. The ICCVAM review process, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 34: 249-257.
- 12) ICCVAM (2009), Recommended Performance Standards: Murine Local Lymph Node Assay, NIH Publication Number 09-7357, Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/immunotox_docs/llna-ps/LLNAPerfStds.pdf]
- 13) OECD (1992), *Skin Sensitisation*. OECD Guideline for Testing of Chemicals No 406, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]

- 14) OECD (2005), *Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment*, Environment, Health and Safety Monograph, Series on Testing and Assessment No 34, ENV/JM/MONO(2005)14, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 15) Dearman, R.J., Hilton, J., Evans, P., Harvey, P., Basketter, D.A. and Kimber, I. (1998), Temporal stability of local lymph node assay responses to hexyl cinnamic aldehyde, *J. Appl. Toxicol.*, 18, 281-284.
- 16) Kimber, I., Dearman, R.J., Betts, C.J., Gerberick, G.F., Ryan, C.A., Kern, P.S., Patlewicz, G.Y. and Basketter, D.A. (2006), The local lymph node assay and skin sensitisation: a cut-down screen to reduce animal requirements? *Contact Dermatitis*, 54, 181-185.
- 17) ESAC (2007), Statement on the Reduced Local Lymph Node Assay (rLLNA), European Commission Directorate-General, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, European Centre for the Validation of Alternative Methods, April 2007. Aðgengilegt á: [http://ecvam.jrc.it/ft_doc/ESAC26_statement_rLLNA_20070525-1.pdf]
- 18) ICCVAM (2009), The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) Test Method Evaluation Report. The Reduced Murine Local Lymph Node Assay: An Alternative Test Method Using Fewer Animals to Assess the Allergic Contact Dermatitis Potential of Chemicals and Products, NIH Publication Number 09-6439, Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [<http://iccvam.niehs.nih.gov/>]
- 19) ICCVAM (1999), The Murine Local Lymph Node Assay: A Test Method for Assessing the Allergic Contact Dermatitis Potential of Chemicals/Compounds, The Results of an Independent Peer Review Evaluation Coordinated by the Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) and the National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM), NIH Publication No 99-4494, Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/immunotox_docs/llna/llnarep.pdf]
- 20) Kreiling, R., Hollnagel, H.M., Hareng, L., Eigler, L., Lee, M.S., Griem, P., Dreessen, B., Kleber, M., Albrecht, A., Garcia, C. and Wendel, A. (2008), Comparison of the skin sensitising potential of unsaturated compounds as assessed by the murine local lymph node assay (LLNA) and the guinea pig maximization test (GPMT), *Food Chem. Toxicol.*, 46, 1896-1904.
- 21) Basketter, D., Ball, N., Cagen, S., Carrilo, J.C., Certa, H., Eigler, D., Garcia, C., Esch, H., Graham, C., Haux, C., Kreiling, R. and Mehling, A. (2009), Application of a weight of evidence approach to assessing discordant sensitisation datasets: implications for REACH, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 55, 90-96.
- 22) ICCVAM (2009), ICCVAM Test Method Evaluation Report. Assessment of the Validity of the LLNA for Testing Pesticide Formulations and Other Products, Metals, and Substances in Aqueous Solutions, NIH Publication Number 10-7512, Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [<http://iccvam.niehs.nih.gov/>]
- 23) ILAR (1996), Institute of Laboratory Animal Research (ILAR) Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 7th ed. Washington, DC: National Academies Press.
- 24) McGarry, H.F. (2007), The murine local lymph node assay: regulatory and potency considerations under REACH, *Toxicol.*, 238, 71-89.
- 25) OECD (2002), Acute Dermal Irritation/Corrosion. OECD Guideline for Testing of Chemicals No 404, Paris, France. Aðgengilegt á: [http://www.oecd.org/document/40/0,3343,en_2649_34377_37051368_1_1_1_1,00.html]
- 26) Reeder, M.K., Broomhead, Y.L., DiDonato, L. and DeGeorge, G.L. (2007), Use of an enhanced local lymph node assay to correctly classify irritants and false positive substances, *Toxicologist*, 96, 235.
- 27) ICCVAM (2009), Non-radioactive Murine Local Lymph Node Assay: Flow Cytometry Test Method Protocol (LLNA: BrdU-FC) Revised Draft Background Review Document, Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [<http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/immunotox/fcLLNA/BRDcomplete.pdf>]

- 28) Hayes, B.B., Gerber, P.C., Griffey, S.S. and Meade, B.J. (1998), Contact hypersensitivity to dicyclohexylcarbodiimide and diisopropylcarbodiimide in female B6C3F1 mice, *Drug. Chem. Toxicol.*, 21, 195-206.
- 29) Homey, B., von Schilling, C., Blumel, J., Schuppe, H.C., Ruzicka, T., Ahr, H.J., Lehmann, P. and Vohr, V.W. (1998), An integrated model for the differentiation of chemical-induced allergic and irritant skin reactions, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 153, 83-94.
- 30) Woolhiser, M.R., Hayes, B.B. and Meade, B.J. (1998), A combined murine local lymph node and irritancy assay to predict sensitisation and irritancy potential of chemicals, *Toxicol. Meth.*, 8, 245-256.
- 31) Hayes, B.B. and Meade, B.J. (1999), Contact sensitivity to selected acrylate compounds in B6C3F1 mice: relative potency, cross reactivity, and comparison of test methods, *Drug. Chem. Toxicol.*, 22, 491-506.
- 32) Ehling, G., Hecht, M., Heusener, A., Huesler, J., Gamer, A.O., van Loveren, H., Maurer, T., Riecke, K., Ullmann, L., Ulrich, P., Vandebriel, R. and Vohr, H.W. (2005), A European inter-laboratory validation of alternative endpoints of the murine local lymph node assay: first round. *Toxicol.*, 212, 60-68.
- 33) Vohr, H.W. and Ahr, H.J. (2005), The local lymph node assay being too sensitive? *Arch. Toxicol.*, 79, 721-728.
- 34) Patterson, R.M., Noga, E. and Germolec, D. (2007), Lack of evidence for contact sensitisation by *Pfiesteria* extract, *Environ. Health Perspect.*, 115, 1023-1028.
- 35) OECD (1987), *Acute Dermal Toxicity*, OECD Guideline for Testing of Chemicals No 402, Paris, France. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 36) ICCVAM (2009), Report on the ICCVAM-NICEATM/ECVAM/JaCVAM Scientific Workshop on Acute Chemical Safety Testing: Advancing In Vitro Approaches and Humane Endpoints for Systemic Toxicity Evaluations. Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences, aðgengilegt á: [http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/acuteTox/Tox_workshop.htm]
- 37) OECD (2000), *Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation*, Environmental Health and Safety Monograph, Series on Testing and Assessment No 19, ENV/JM/MONO(2000)7, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]

1. viðbætur

Nothæfisstaðlar fyrir mat á tillögðum, samsvarandi eða breyttum prófunaraðferðum við eitlagreiningu með tilliti til húðnæmingar

INNGANGUR

1. Tilgangurinn með nothæfisstöðlum er að tilgreina á hvaða grundvelli hægt sé að ákvarða hvort nýjar prófunaraðferðir, bæði eignarréttarvarðar (þ.e. með höfundarrétti, vörumerki eða skráðar) og þær sem eru ekki eignarréttarvarðar, séu nægilega nákvæmar og áreiðanlegar miðað við tiltekinn tilgang með prófuninni. Nota má þessa nothæfisstaðla, sem byggjast á fullgiltum og samþykktum prófunaraðferðum, til að meta áreiðanleika og nákvæmni annarra samsvarandi aðferða (hliðstæðra prófana) sem eru byggðar á samsvarandi vísindalegum meginreglum og sem mæla eða spá fyrir um sömu líffræðilegu áhrif eða eiturrhif (14. heimild).
2. Áður en breyttar aðferðir (þ.e. tillagðar, hugsanlegar úrbætur á viðurkenndri prófunaraðferð) eru samþykktar skal fara fram mat til að ákvarða áhrif tillögðu breytinganna á nothæfi prófunarinnar og mat á því að hvaða marki breytingarnar hafa áhrif á fyrirliggjandi upplýsingar varðandi aðra þætti í fullgildingarferlinu. Háð fjölda og eðli tillögðu breytinganna, gagnanna, sem aflað hefur verið vegna þeirra, og fylgiskjala til stuðnings breytingunum skulu þær annaðhvort fara í sama fullgildingarferli og lýst er fyrir nýja prófun eða, ef við á, í takmarkað mat á áreiðanleika og gildi þar sem stuðst er við viðurkennda nothæfisstaðla (14. heimild).
3. Meta skal samsvarandi eða breyttar aðferðir, sem lagt er til að notaðar séu í tengslum við þessa prófunaraðferð, til að ákvarða áreiðanleika þeirra og nákvæmni með iðefnum sem eru dæmigerð fyrir allt stigavið eitlagreiningarinnar. Til að koma í veg fyrir óréttmæta notkun á dýrum er mælt eindregið með því að þeir sem hanna líkönin hafi samráð við hlutaðeigandi yfirvöld áður en þeir hefja fullgilingarrannsóknir í samræmi við nothæfisstaðlana og leiðbeiningarnar sem fylgja þessari prófunaraðferð.
4. Nothæfisstaðlarnir byggjast á samræmdum nothæfisstöðlum, frá samræmingarnefnd stofnana um fullgildingu staðgönguadferða í Bandaríkjunum (ICCVAM), Evrópumíðstöð um fullgildingu staðgönguadferða (ECVAM) og miðstöð Japans fyrir fullgildingu staðgönguadferða (JaCVAM) (12. heimild), fyrir mat á gildi (e. *validity*) samsvarandi og breyttra útgáfa af eitlagreiningunni. Nothæfisstaðlarnir samanstanda af grundvallarþáttum prófunaraðferðarinnar, ráðlögðum viðmiðunariðefnum og stöðlum fyrir nákvæmni og áreiðanleika sem tillagða aðferðin skal að lágmarki uppfylla.

I. Grundvallarþættir prófunaraðferðar

5. Til að tryggja að samsvarandi eða breytt aðferð við eitlagreiningu sé hliðstæð eitlagreiningunni með tilliti til virkni og verkunarmáta og mæli sömu líffræðileg áhrif skulu eftirfarandi þættir hafðir með í aðferðarlýsingu fyrir prófunaraðferðina:

- prófunarefnið skal borið á bæði eyru músarinnar,
- fjölgun eitilfrumna skal mæld í dreineitlunum við staðinn þar sem prófunarefnið var borið á,
- fjölgun eitilfrumna skal mæld í örvunarfasa húðnæmingarinnar,
- stærsti skammtur prófunarefna, sem er valinn, skal vera hámarksstyrkurinn sem veldur ekki altækum eiturhrifum og/eða óhóflegri, staðbundinni húðertingu hjá músum, Mesti skammtastyrkur jákvæðs viðmiðunariðefnis skal vera a.m.k. jafnmikill og EC3-gildi (e. *estimated concentration needed to produce a stimulation index of 3: sá styrkur sem áætlað er að þurfi til að ná örvunarstuðlinum 3*) samsvarandi viðmiðunariðefna (sjá töflu 1) án þess að hann framkalli altæk eiturhrif og/eða óhóflega, staðbundna húðertingu hjá músum,
- í öllum rannsóknum skal vera samskeiða samanburðarprófun með burðarefni og, eftir því sem við á, einnig samskeiða, jákvæður samanburður,
- nota skal a.m.k. fjögur dýr fyrir hvern skammtahóp,
- annaðhvort má taka saman einstaklingsgögn eða safngögn um dýr.

Ef þessar viðmiðanir eru ekki uppfylltar er ekki hægt að nota þessa nothæfisstaðla til fullgildingar á samsvarandi eða breyttum aðferðum.

II. Lágmarksskrá yfir viðmiðunariðefni

6. Í samræmdum nothæfisstöðlum frá samræmingarnefnd stofnana um fullgildingu staðgönguaðferða í Bandaríkjunum (ICCVAM), Evrópumíðstöð um fullgildingu staðgönguaðferða (ECVAM) og miðstöð Japans fyrir fullgildingu staðgönguaðferða (JaCVAM) (12. heimild) eru tilgreind 18 viðmiðunariðefni, sem skal nota að lágmarki, og fjögur valkvæð viðmiðunariðefni (þ.e. efni sem framkalla annaðhvort falsjákvæðar eða falsneikvæðar niðurstöður í eitlagreiningunni í samanburði við niðurstöður úr prófununum á mönnum og naggrísnum (B.6 eða OECD-viðmiðunarregla 406 um prófanir) (13. heimild) og gefa því færi á að sýna fram á nothæfi sem er það sama og nothæfi eitlagreiningarinnar eða meira sem eru höfð með í nothæfisstöðlum fyrir eitlagreiningu. Viðmiðanir fyrir vali á þessum iðefnum voru:

- Í skránni voru viðmiðunariðefni sem voru dæmigerð fyrir þær tegundir efna, sem eru að jafnaði prófuð með tilliti til húðnæmingarmáttar, og svörunarsviðið sem hægt er að mæla eða spá fyrir um með eitlagreiningu.
- Efnafræðileg bygging efnanna var vel skilgreind.
- Gögn úr eitlagreiningu á naggrísnum (þ.e. B.6, OECD-viðmiðunarregla 406 um prófanir) (13. heimild) og, ef unnt var, gögn um áhrif á menn voru fyrirbyggjandi fyrir hvert efni og
- auðvelt var að fá efnin á almennum markaði.

Ráðlögðu viðmiðunariðefnin eru tilgreind í töflu 1. Þegar tillögð viðmiðunariðefni eru notuð í rannsóknum skulu þau metin í því burðarefni sem þau eru skráð með í töflu 1. Ef efni í skránni er ekki tiltækt er heimilt að nota önnur efni sem uppfylla framangreindar valviðmiðanir ef rökstuðningur með því er fullnægjandi.

Tafla 1
Ráðlögð viðmiðunartöl fyrir notæfisskipta eittlagreiningar

Númer	Íðefni ⁽¹⁾	CAS-nr.	Form	Burðaræfni ⁽²⁾	EC3% ⁽³⁾	N ⁽⁴⁾	0,5x-2,0x EC3	Mælt EC3- styrkblí	LLNA m.v. NG	LLNA m.v. menn
1	5-klór-2-metýl-4-ísóþiasólín-3-ón (CMI)/2-metýl-4-ísóþiasólín-3-ón (MI) ⁵	26172-55-4/ 2682-20-4	Vökvi	DMF	0,009	1	0,0045-0,018	EÚ	+/+	+/+
2	DNKB	97-00-7	Fast efni	AÓO	0,049	15	0,025-0,099	0,02-0,094	+/+	+/+
3	4-fenýlendiamín	106-50-3	Fast efni	AÓO	0,11	6	0,055-0,22	0,07-0,16	+/+	+/+
4	Kóbaltklórít	7646-79-9	Fast efni	DMSO	0,6	2	0,3-1,2	0,4-0,8	+/+	+/+
5	Ísóevgenól	97-54-1	Vökvi	AÓO	1,5	47	0,77-3,1	0,5-3,3	+/+	+/+
6	2-merkaptóþensóþiasól	149-30-4	Fast efni	DMF	1,7	1	0,85-3,4	EÚ	+/+	+/+
7	Sítral	5392-40-5	Vökvi	AÓO	9,2	6	4,6-18,3	5,1-13	+/+	+/+
8	HSA	101-86-0	Vökvi	AÓO	9,7	21	4,8-19,5	4,4-14,7	+/+	+/+
9	Eygenól	97-53-0	Vökvi	AÓO	10,1	11	5,05-20,2	4,9-15	+/+	+/+
10	Fenýlbensóat	93-99-2	Fast efni	AÓO	13,6	3	6,8-27,2	1,2-20	+/+	+/+
11	Sinnamínalkóhól	104-54-1	Fast efni	AÓO	21	1	10,5-42	EÚ	+/+	+/+
12	Ímídasólídínúrea	39236-46-9	Fast efni	DMF	24	1	12-48	EÚ	+/+	+/+
13	Metýlmetakrílat	80-62-6	Vökvi	AÓO	90	1	45-100	EÚ	+/+	+/+
14	Klórbenzen	108-90-7	Vökvi	AÓO	25	1	ÁEV	ÁEV	-/-	-(*)
15	Ísóprópanól	67-63-0	Vökvi	AÓO	50	1	ÁEV	ÁEV	-/-	-/-
16	Mjólkursýra	50-21-5	Vökvi	DMSO	25	1	ÁEV	ÁEV	-/-	-(*)
17	Metýlsalísýlat	119-36-8	Vökvi	AÓO	20	9	ÁEV	ÁEV	-/-	-/-
18	Salísýlsýra	69-72-7	Fast efni	AÓO	25	1	ÁEV	ÁEV	-/-	-/-

Númer	Íðefni ⁽¹⁾	CAS-nr.	Form	Burðarefni ⁽²⁾	EC3% ⁽³⁾	N ⁽⁴⁾	0,5x-2,0x EC3	Mælt EC3- styrkblí	LLNA m.v. NG	LLNA m.v. menn
Valkvæð efni til að sýna fram á bætt nothæfi í samanburði við LLNA										
19	Natríumlárylsúlfat	151-21-3	Fast efni	DMF	8,1	5	4,05-16,2	1,5-17,1	+/-	+/-
20	Etylenglykóldímetylakrýlat	97-90-5	Vökvi	MEK	28	1	14-56	EÚ	+/-	+/+
21	Xýlen	1330-20-7	Vökvi	AÓO	95,8	1	47,9-100	EÚ	+/(**)	+/-
22	Nikkelkloríð	7718-54-9	Fast efni	DMSO	5	2	ÁEV	ÁEV	-/+	-/+

SKammstafrar: AÓO = aseton-ólífuolíublanda (í rúmmálshlutfallinu 4:1), CAS-númer = skráningarnúmer Upplýsingaþjónustu um íðefni, DMF = N,N-dímetylfórmamíð, DMSO = dímetýlsúlfoxíð, DNKB = 2,4-dínítróklorbensen, EC3 = áælaður þýðingarkrúfur prófunarefnis sem þarf til að fá örvunarstuðulinn 3, NG = niðurstöður úr prófun á naggrissum (þ.e. B.6 eða OECD-viðmiðunarregla 406 um prófanir) (13. heimild), HSA = hexýlsinnaminaleihýð, LLNA = niðurstöður úr eittlagreiningu á dýrum af musaæt (þ.e. B.42 eða OECD viðmiðunarregla 429 um prófanir) (1. heimild), MEK = metýletylketón, ÁEV = á ekki við þar eð örvunarstuðull er < 3, EÚ = engir útreikningar þar eð gögn eru úr einni rannsókn, BE = burðarefni prófunar.

*) Ekki talinn húðnæmir í mönnum þar eð ekki fundust neinar niðurstöður úr klínískum plástursprófunum, efnið er ekki tekið með sem ofnæmisvaldur í plástursprófunasettum og ekki var hægt að finna neinar ferilskýrslur um næmingu hjá mönnum.

**) Gögn úr prófunum á naggrissum liggja ekki fyrir.

**) Gögn úr prófunum á naggrissum liggja ekki fyrir.

⁽¹⁾ Íðefnin skal tilreiða daglega nema gögn um stöðugleika sýni fram á að þau þoli gevmslu.

⁽²⁾ Vegna mögulegra áhrifa mismunandi burðarefna á nothæfi LLNA skal nota burðarefnið sem mælt er með fyrir hvert viðmiðunariðefni (24. og 32. heimild).

⁽³⁾ Meðalgildi ef fleiri en eitt EC3-gildi voru tiltek. Nota skal mesta styrk sem er prófaður (þ.e. með örvunarstuðul < 3) fyrir neikvæð efni.

⁽⁴⁾ Fjöldi eittlagreiningaranna sákna sem gögn voru fengin úr.

⁽⁵⁾ Fast á almennum markaði sem Kathon CG (CAS-nr. 55965-84-9) og er blanda af CMI og MI í hlutföllunum 3:1. Hlutfallsstyrkur hvers efniþáttar er á bilinu 1,1%-1,25% (CMI) og 0,3%-0,45% (MI). Óvirkir efniþáttir eru magnesíumsólt (21,5%-24%) og koparnítrat (0,15%-0,17%) og það sem eftir er af samsetningunni er 74%-77% vatn. Kathon CG er auðfengið frá Sigma-Aldrich og Rohm and Haas (nú Dow Chemical Corporation).

III. Skilgreindir staðlar fyrir áreiðanleika og nákvæmni

7. Nákvæmni samsvarandi eða breyttrar aðferðar við eitlagreiningu skal a.m.k. uppfylla nothæfisstaðla fyrir eitlagreiningu þegar hún er metin með viðmiðunariðefnunum 18 sem skal að lágmarki nota. Nýja eða breytta aðferðin skal leiða til réttar flokkunar á grundvelli ákvörðunar með svarkostunum „já“ eða „nei“. Nýja eða breytta aðferðin getur þó hugsanlega ekki flokkað rétt öll viðmiðunariðefnin sem skal að lágmarki nota. Ef einn af vægari næmunum er t.d. rangflokkaður má líta svo á að rökstuðningur fyrir rangflokkuninni og viðeigandi viðbótargögn (t.d. niðurstöður úr prófunum sem gefa rétta flokkun fyrir önnur efni með eðliseiginleika og efnafræðilega og næmandi eiginleika sem eru samsvarandi eiginleikum viðmiðunariðefnisins sem var rangflokkað) sýni fram á jafngilt nothæfi. Við slíkar aðstæður væri fullgildingarstaða nýju eða breyttu aðferðarinnar við eitlagreiningu metin í hverju tilviki fyrir sig.

Einseturssamanburðarnákvæmni

8. Til að ákvarða einseturssamanburðarnákvæmni nýrrar eða breyttrar aðferðar við eitlagreiningu skal hún metin með því að nota næmandi efni sem hefur eiginleika sem er vel lýst í eitlagreiningu. Nothæfisstaðlar eitlagreiningar eru því byggðir á breytileika niðurstaðna úr endurteknum prófunum á hexýlsinnamínaldehyði. ECt-gildi (gildi áætlaðs styrkleikaþröskulds (e. *estimated concentration threshold (ECt)*)) fyrir hexýlsinnamínaldehyð, til mats á einseturssamanburðarnákvæmni, skulu fengin úr fjórum mismunandi prófunum með a.m.k. viku millibili milli prófana. Ásættanleg einseturssamanburðarnákvæmni er tilgreind með getu rannsóknarstofu til að fá fram ECt-gildi á milli 5%–20% í hverri prófun með hexýlsinnamínaldehyði, sem svarar til styrksviðsins 0,5–2,0 sinnum EC3-meðalgildið sem er tilgreint fyrir hexýlsinnamínaldehyð í eitlagreiningunni (sjá töflu 1).

Fjölsetra samanburðarnákvæmni:

9. Til að ákvarða fjölsetra samanburðarnákvæmni nýrrar eða breyttrar aðferðar við eitlagreiningu skal hún metin með því að nota tvö næmandi efni sem hafa eiginleika sem er vel lýst í eitlagreiningunni. Nothæfisstaðlar fyrir eitlagreininguna byggjast á breytileika niðurstaðna úr prófunum á hexýlsinnamínaldehyði og 2,4-dínítróklórbenseni hjá mismunandi rannsóknarstofum. ECt-gildi skulu fengin úr sjálfstæðri, stakri prófun sem er gerð á a.m.k. þremur mismunandi rannsóknarstofum. Til að sýna fram á ásættanlega, fjölsetra samanburðarnákvæmni skal hver rannsóknarstofa fá fram ECt-gildi á milli 5%–20% fyrir hexýlsinnamínaldehyð og 0,025%–0,1% fyrir dínítróklórbensen, sem svarar til styrksviðsins 0,5–2,0 sinnum EC3-meðalgildið sem er tilgreint fyrir hexýlsinnamínaldehyð (10%) og dínítróklórbensen (0,05%) í eitlagreiningunni (sjá töflu 1).

2. viðbætur

Skilgreiningar

Nákvæmni: Mælikvarði á það hversu nálægt samþykktu viðmiðunargildi niðurstaða úr prófun er. Nákvæmni er mælikvarði á nothæfi prófunaraðferða og einn þáttur gildis (e. *relevance*). Hugtakið er oft notað í stað hugtaksins „samsvörun“ til að lýsa hlutfalli réttra niðurstaðna úr prófunaraðferð (14. heimild).

Viðmiðunarefni Efni sem er næmandi eða ekki næmandi og er notað sem viðmiðunarstaðall fyrir prófunarefni. Viðmiðunarefni skal hafa eftirfarandi eiginleika: i) einsleitan og áreiðanlegan uppruna, ii) líkindi í byggingu og virkni við efnaflokkinn (e. *class of substances*) sem er verið að prófa, iii) þekkta eðlisefnafræðilega eiginleika, iv) stuðningsgögn um þekkt áhrif og v) þekkta mätt á sviði æskilegrar svörunar.

ECt (áætlaður styrkleikaþröskuldur (e. *Estimated Concentration Threshold*)): Sá áætlaði styrkur prófunarefnis sem þarf til að fá örvunarstuðul sem er vísbending um jákvæða svörun.

EC3 (áætlaður styrkur þrír (e. *estimated concentration three*)): Sá áætlaði styrkur prófunarefnis sem þarf til að fá örvunarstuðulinn þrjá.

Falsneikvætt efni: Prófunarefni sem er ranglega greint sem neikvætt eða óvirkt með tiltekinni prófunaraðferð þegar það er í raun jákvætt eða virkt.

Falsjákvætt efni: Prófunarefni sem er ranglega greint sem jákvætt eða virkt með tiltekinni prófunaraðferð þegar það er í raun neikvætt eða óvirkt.

Hætta: Möguleikinn á skaðlegum áhrifum á heilbrigði eða skaðlegum, vistfræðilegum áhrifum. Skaðlegu áhrifin koma aðeins fram ef umfang váhrifa er nógu mikið.

Fjölsetra samanburðarnákvæmni: Mæling á því að hvaða marki mismunandi rannsóknarstofur með réttindi og hæfi, sem nota sömu aðferðarlýsingu og gera prófanir á sömu prófunarefnum, komast að niðurstöðum sem eru eigindlega og megindlega samsvarandi. Fjölsetra samanburðarnákvæmi, einnig kölluð samanburðarnákvæmni milli rannsóknarstofa, er ákvörðuð meðan á forfullgildingar- og fullgildingarferlinu stendur og gefur til kynna að hvaða marki tekst að flytja prófun með fullnægjandi hætti á milli rannsóknarstofa (14. heimild).

Einseturssamanburðarnákvæmni: Ákvörðun á því að hvaða marki fólk með réttindi og hæfi og á sömu rannsóknarstofu tekst með fullnægjandi hætti að endurtaka niðurstöður með notkun tilgreindrar aðferðarlýsingar á mismunandi tímum. Einnig kölluð samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu (14. heimild).

Hliðstæð prófun (e. Me-too test): Heiti úr talmáli á prófunaraðferð sem er sambærileg fullgiltum og samþykktum viðmiðunaraðferðum að skipulagi og virkni. Slík prófunaraðferð kæmi til greina við flýtifullgildingu (e. *catch-up validation*). Notað sem samheiti við „samsvarandi prófunaraðferð“ (14. heimild).

Einfari: Einfari er mæling sem er greinilega öðruvísi en önnur gildi í slembisýni úr hópi.

Nothæfisstaðlar: Staðlar, byggðir á fullgilttri prófunaraðferð, sem eru grundvöllur fyrir mat á samanburðarhæfi tillagðrar prófunaraðferðar sem er samsvarandi fullgiltu aðferðinni með tilliti til virkni og verkunarmáta. Þeir fela í sér: i) grundvallarþætti prófunaraðferðarinnar, ii) lágmarksskrá yfir viðmiðunariðefni sem valin eru úr þeim iðefnum sem voru notuð til að sýna fram á ásætlanlegt nothæfi fullgiltu prófunaraðferðarinnar og iii) gildi fyrir nákvæmni og áreiðanleika sem svara til þeirra sem fengust með fullgiltu prófunaraðferðinni og sem eiga að fást með tillögðu prófunaraðferðinni þegar hún er metin út frá lágmarksskránni yfir viðmiðunariðefni (14).

Eignarréttarvarin prófunaraðferð: Prófunaraðferð sem hefur takmarkaða framleiðslu og dreifingu vegna einkaleyfa, höfundarréttar, vörumerkja o.s.frv.

Gæðtrygging: Stjórnunarferli sem felur í sér að aðilar, sem eru óháðir þeim sem framkvæma prófunina, meta fylgni við prófunarstaðla rannsóknarstofunnar, kröfur og tilhögun skráningar og áreiðanleika gagnaflutninga.

Viðmiðunariðefni: Íðefni sem eru valin til notkunar í fullgildingarferlinu og hafa þekkta svörun í viðmiðunarprófunarkerfinu, í glasi eða í lífi, eða í dýrategundunum sem miðað er við. Þessi iðefni skulu vera dæmigerð fyrir iðefnaflokkana, sem fyrirhugað er að nota prófunaraðferðina á, og dæmigerð fyrir allt svörunarsviðið, sem búast má við fyrir iðefnin sem eru prófuð með aðferðinni, frá mikilli, til lítillar og til neikvæðrar svörunar. Nauðsynlegt getur verið að nota mismunandi sett af viðmiðunariðefnum fyrir mismunandi stig fullgildingarferlisins og fyrir mismunandi prófunaraðferðir og mismunandi notkun prófunar (14. heimild).

Gildi (e. relevance): Lýsing á sambandi prófunarinnar og áhrifanna, sem miðað er við, og hvort sambandið hefur merkingu og er gagnlegt miðað við tiltekinn tilgang. Gildið lýsir því að hvaða marki prófunin nær að mæla rétt eða spá fyrir um líffræðilegu áhrifin sem miðað er við. Gildi felur í sér umfjöllun um nákvæmni (samsvörun) prófunaraðferðar (14. heimild).

Áreiðanleiki: Mælikvarði á það að hvaða marki er hægt að framkvæma prófunaraðferð með samanburðarnákvæmni hjá hverri rannsóknarstofu og hjá mismunandi rannsóknarstofum í tiltekinn tíma þegar hún er framkvæmd samkvæmt sömu aðferðarlýsingu. Áreiðanleiki er metinn með því að reikna út einseturssamanburðarnákvæmni og fjölsetra samanburðarnákvæmni (14. heimild).

Húðnæming: Ónæmisfræðilegt ferli sem er afleiðing þess að næmur einstaklingur verður fyrir staðbundnum váhrifum frá iðefni sem er ofnæmisvaldur og framkallar ónæmissvörun í húð sem getur leitt til þróunar næmingar við snertingu.

Örvunarstuðull: Gildi til að meta húðnæmingarmátt prófunarefnis sem er reiknað út sem hlutfall á milli fjölgunar í meðhöndluðum hópum og samskeiða samanburðarhópi sem fær eingöngu burðarefni.

Prófunarefni (einnig kallað prófunariðefni): Sérhvert efni og blanda sem eru prófuð með þessari prófunaraðferð.

Fullgilt prófunaraðferð: Prófunaraðferð sem búið er að ljúka fullgildingarrannsóknum fyrir til að ákvarða gildi hennar (þ.m.t. nákvæmni) og áreiðanleika í tilteknum tilgangi. Mikilvægt er að taka mið af því að fullgilt prófunaraðferð er e.t.v. ekki nægilega nothæf, með tilliti til nákvæmni og áreiðanleika, til að teljast samþykktarhæf fyrir fyrirhugaðan tilgang (14. heimild).“

2. Í stað kafla B.46 komi eftirfarandi:

„B.46 RANNSÓKN Í GLASI Á HÚÐERTINGU: PRÓFUNARAÐFERÐ MEÐ ENDURGERÐRI HÚÐÞEKJU MANNS

INNGANGUR

1. Húðerting er skemmd í húð sem kemur fram eftir að prófunarefnið hefur verið á húðinni í allt að 4 klukkustundir og getur gengið til baka (eins og skilgreint er í hnattsamræmdu kerfi Sameinuðu þjóðanna (SP) til flokkunar og merkingar á iðefnum (HSK)) (e. *United Nations (UN) Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals, GHS*)) og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1272/2008 frá 16. desember 2008 um flokkun, merkingu og þökkun efna og blandna (1. og 3. heimild). Þessi prófunaraðferð er aðferð í glasi sem hægt er að nota til hættugreiningar á ertandi iðefnum (efnum og blöndum) í samræmi við 2. undirflokk HSK SP og reglugerð EB nr. 1272/2008 (1.–3. heimild). Innan ESB, og á öðrum svæðum sem hafa ekki samþykkt hinn valkvæða 3. undirflokk HSK SP (vægt húðertandi efni), er einnig hægt að greina óflokkuð (e. *non-classified*) iðefni með þessari prófunaraðferð, þ.e. sem utan flokka (e. *No Category*) í HSK SP og í reglugerð (EB) nr. 1272/2008 (1. og 3. heimild). Nota má þessa prófunaraðferð til að ákvarða húðertingu iðefna sem sjálfstæða staðgönguprófun (e. *replacement test*) á húðertingu í lífi innan stigskiptrar prófunaráætlunar (4. heimild og kafla B.4 í þessum viðauka).

2. Mat á húðertingu felur að jafnaði í sér notkun tilraunadýra (OECD-viðmiðunarregla 404 um prófanir, kafli B.4 í þessum viðauka) (4. heimild). Kafli B.4 var endurskoðaður árið 2004, með tilliti til velferðar dýra, til að gera það kleift að ákvarða húðætingu/húðertingu með stigskiptri prófunaráætlun með fullgiltum prófunaraðferðum í glasi eða utan lífs og koma þannig í veg fyrir sársauka og þjáningu dýra. Búið er að samþykkja þrjár fullgiltar prófunaraðferðir í glasi sem OECD-viðmiðunarreglur 430, 431 og 435 um prófanir (5.–7. heimild), og tvær þeirra sem kalla B.40 og B.40a í þessum viðauka, til að nota í ætingarhluta stigskiptu prófunaráætlunarinnar í B.4 eða OECD-viðmiðunarreglu 404 um prófanir (4. heimild).
3. Þessi prófunaraðferð varðar húðertingu sem endapunktur með tilliti til heilbrigðis manna. Hún byggist á endurgerðri húðþekju manns (e. *reconstructed human epidermis model* (RHE)) en heildarhönnun hennar (notkun óummyndaðrar hrynifrumna manns sem frumugjafa og notkun á dæmigerðum vef og frumuuppbyggingu) líkir nákvæmlega eftir lífefnafræðilegum og lífeðlisfræðilegum eiginleikum efri hluta mannshúðar, þ.e. húðþekjunnar. Í þessari prófunaraðferð eru einnig nothæfisstaðlar (2. viðbætur) til að meta samsvarandi og breyttar aðferðir, byggðar á endurgerðri húðþekju manns, sem Evrópumíðstöð um fullgildingu staðgönguaðferða hefur þróað (EC-ECVAM) (8. heimild) í samræmi við meginreglur leiðbeiningarskjals Efnahags- og framfarastofnunarinnar nr. 34 (9. heimild).
4. Til eru þrjár fullgiltar aðferðir sem fylgja þessari prófunaraðferð. Rannsóknunum á forfullgildingu, bestun og fullgildingu er lokið fyrir aðferð í glasi (10.–20. heimild) sem notar líkan með endurgerðri húðþekju manns (e. *RhE model*) sem fæst á almennum markaði undir heitinu EpiSkin™ (einnig nefnd fullgilta tilvísunaraðferðin (e. *Validated Reference Method – VRM*)). Tvær aðrar aðferðir við prófun á húðertingu, þar sem notað er líkan af endurgerðri húðþekju manns og sem fást á almennum markaði, hafa sýnt samsvarandi niðurstöður og fullgilta tilvísunaraðferðin, samkvæmt fullgildingu byggðri á nothæfisstöðlum (21. heimild), og þær eru EpiDerm™ SIT (EPI-200) og SkinEthic™ aðferðirnar með endurgerðri húðþekju manns (22).
5. Áður en hægt er að nota breytta eða samsvarandi aðferð í glasi með endurgerðri húðþekju manns í eftirlitsskyni, aðrar en fullgiltu tilvísunaraðferðina, EpiDerm™ SIT (EPI-200) eða SkinEthic™ RHE, skal ákvarða áreiðanleika hennar, gildi (nákvæmni) og takmarkanir miðað við tillagða notkun til þess að tryggja að hægt sé að líta á þær sem samsvarandi fullgiltu tilvísunaraðferðinni, í samræmi við kröfurnar í nothæfisstöðlunum sem eru tilgreindir í þessari prófunaraðferð (2. viðbætur). Auk þess er mælt með því að hafa bakgrunns- og skýringarskjal Efnahags- og framfarastofnunarinnar um prófanir á húðertingu í glasi (e. *OECD Explanatory Background Document on in vitro skin irritation testing*) til hliðsjónar áður en samsvarandi eða breytt aðferð í glasi með endurgerðri húðþekju manns er próuð og fullgilt og lögð fram til samþykkis hjá stjórnvöldum (23. heimild).

SKILGREININGAR

6. Skilgreiningar, sem eru notaðar, eru gefnar upp í 1. viðbæti.

ATRÍÐI, SEM ÞARF AÐ HAFA Í HUGA Í UPPHAFI, OG TAKMARKANIR

7. Sú takmörkun er á prófunaraðferðinni, eins og sýnt er fram á í fullgildingarrannsókninni (16. heimild), að hún gefur ekki færi á flokkun íðefna í valkvæðan 3. undirflokk hnattsamræmds kerfis SP (vægt ertandi efni) (1. heimild). Ef aðferðin er notuð sem staðgönguprófun að hluta til getur verið nauðsynlegt að fylgja henni eftir með prófun í lífi til að lýsa að fullu ertingarmættinum (4. heimild og kafli B.4 í þessum viðauka). Viðurkennt er að notkun mannshúðar er með fyrirvara um siðferðilega þætti og skilyrði á lands- og alþjóðavísu.
8. Í þessari prófunaraðferð er fjallað um húðertingarþáttinn í glasi í stigskiptu prófunaráætluninni í kafla B.4 (OECD-viðmiðunarregla 404 um prófanir) fyrir húðætingu eða húðertingu (4. heimild). Þó að þessi prófunaraðferð veiti ekki fullnægjandi upplýsingar um húðætingu skal það tekið fram að B.40a (OECD-viðmiðunarregla 431 um prófanir) um húðætingu byggist á sama prófunarkerfi með endurgerðri húðþekju manns þótt notuð sé önnur aðferðarlýsing (kafli B.40a). Þessi aðferð er byggð á líkönum með endurgerðri húðþekju manns sem í eru notaðar hrynifrumur manns og eru því dæmigerð, í glasi, fyrir markliffæri dýrategundarinnar sem miðað er við. Auk þess nær hún yfir upphafsstig keðjuverkunar eða gangvirki bólgunnar (frumuskemmdir og vefjaskemmdir sem leiða af sér staðbundinn skaða) sem verður meðan á ertingu í lífi stendur. Margvísleg efni hafa verið prófuð við fullgildingu, sem liggur til grundvallar þessari prófunaraðferð, og gagnasafn fullgildingarrannsóknarinnar, byggt á athugunum, náði yfir alls 58 íðefni (16., 18. og 23. heimild). Þetta á við um föst efni, vökva, hálfstöð efni og vax. Vökvarnir mega vera vatnskenndir eða ekki vatnskenndir og föstu efnin mega vera uppleysanleg eða óleysanleg í vatni. Föstu efnin skulu möluð í fint duft áður en þau eru borin á, ef þess er nokkur kostur, en engin önnur formedhöndlun á sýninu er nauðsynleg. Ekki er enn búið að meta lofttegundir og úðafæni í fullgildingarrannsókn (24. heimild). Þó að það sé hugsanlegt að hægt sé að prófa lofttegundir og úðafæni með tækninni sem notar endurgerða húðþekju manns er ekki hægt að prófa þau með núverandi prófunaraðferð. Einnig skal gefa því gaum að mikið lituð íðefni geta haft áhrif á mælingar á lífvænleika frumna og því verið þörf á aðlöguðum samanburði til leiðréttingar (sjá 24.–26. mgr.).
9. Stök prófunarkeyrsla (e. *testing run*) á þremur samhliða vefjasýnum ætti að nægja ef flokkun prófunarefnisins er ótvíræð. Ef niðurstöður eru óvissar, t.d. ef ósamsvörum er í samhliða mælingum og/eða meðalhundraðshluti lífvænleika er jafn $50 \pm 5\%$, skal tekið til athugunar að gera aðra keyrslu, sem og þá þriðju ef ósamræmi er á milli niðurstaðna úr fyrstu keyrslunum tveimur.

MEGINREGLA PRÓFUNARINNAR

10. Prófunarefnið er borið staðbundið á þrívítt líkan með endurgerðri húðþekju manns sem samanstandur af óumbreyttum hrynifrumum manns sem hafa verið ræktaðar til að mynda marglaga, mjög aðgreint líkan af húðþekju manns. Líkanið samanstendur af grunn-, þyrni- og kornalagi og marglaga hornlagi sem í eru, milli frumna, fitulagaþynnur sem eru dæmigerðar fyrir helstu flokka lípiða, hliðstæðum þeim sem finnast í lífi.

11. Húðerting af völdum íðefna, sem kemur fram sem hörundsroði og bjúgur, er afleiðing keðjuverkandi atburða sem hefjast þegar efni fer í gegnum hornlag húðar og veldur skaða á undirliggjandi lögum hrynissfrumna. Deyjandi hrynissfrumur láta frá sér milliliði (e. *mediators*) sem hefja keðjuverkun bólgu sem hefur áhrif á frumurnar í leðurhúðinni, einkum frumurnar í uppistöðuvef og innþekju. Það er útvíkkun og aukið gegndræpi frumnanna í innþekjunni sem framkallar hörundsroðann og bjúginn. Upphafsatburðir keðjuverkunarinnar eru mældir með aðferðum sem byggjast á endurgerðri húðþekju.
12. Lífvænleiki frumna í líkönum með endurgerðri húðþekju manns er mældur með umbreytingu með ensínum á líflitnum MTT (3-(4,5-dímetylþíasól-2-ýl)-2,5-dífenýltetrasólíumbrómíð, þíasólýl-blár) CAS-nr. 298-93-1)) í blátt formasansalt sem er mælt meginlega eftir útdrátt úr vefjunum (25. heimild). Ertandi íðefni eru greind eftir hæfni þeirra til að minnka lífvænleika frumna niður fyrir skilgreind viðmiðunargildi (þ.e. $\leq 50\%$ fyrir 2. undirflokk HSK SP eða reglugerðar (EB) nr. 1272/2008). Íðefni, sem framkalla lífvænleika í frumum sem er meiri en skilgreint viðmiðunargildi, má líta á sem efni sem eru ekki ertandi (þ.e. $> 50\%$ utan flokka), eftir því í hvaða regluramma niðurstöðurnar, sem fást með þessari prófunaraðferð, eru notaðar.

SÝNT FRAM Á HÆFNI

13. Áður en einhver af fullgiltu aðferðunum þremur, sem fylgja þessari prófunaraðferð, er tekin til notkunar að staðaldri skulu rannsóknarstofur staðfesta tæknilega hæfni sína með ráðlögðu viðmiðunariðefnunum tíu í töflu 1. Samsvarandi aðferðir, sem eru þróaðar samkvæmt þessari prófunaraðferð, eða breytingar á einhverri af fullgiltu aðferðunum þremur þurfa að uppfylla kröfur um nothæfisstaðla, sem eru tilgreindar í 2. viðbæti við þessa prófunaraðferð, áður en þær eru notaðar til lögboðinna prófana.
14. Mælt er með því að notandinn sannprófi tálmaeiginleika (e. *barrier properties*) vefjanna eftir viðtöku þeirra, samkvæmt leiðbeiningum frá framleiðanda líkansins með endurgerðri húðþekju manns, til að sýna fram á hæfni. Þetta er sérstaklega mikilvægt ef vefirnir eru fluttir um langan veg eða flutningurinn tekur langan tíma. Þegar aðferðin hefur verið notuð á árangursríkan hátt og sýnt hefur verið fram á hæfni í notkun hennar þá er ekki nauðsynlegt að sannprófa hana að staðaldri. Ef aðferð er notuð að staðaldri er þó mælt með að því að haldið sé áfram að meta tálmaeiginleikana með reglulegu millibili.

Tafla 1

Viðmiðunariðefni ⁽¹⁾

Efni	CAS-nr.	Stig í lífi ⁽²⁾	Eðlisástand	Undirflokkur HSK SP eða reglugerðar (EB) nr. 1272/2008
naftalínedíksýra	86-87-3	0	Fast efni	Utan flokka
ísóprópanól	67-63-0	0,3	Vökvi	Utan flokka
metýlsterat	112-61-8	1	Fast efni	Utan flokka
heptýlbútýrat	5870-93-9	1,7	Vökvi	Utan flokka (Valkvæður 3. undirflokkur ⁽³⁾),(⁽⁴⁾)
hexýlsalisýlat	6259-76-3	2	Vökvi	Utan flokka (Valkvæður 3. undirflokkur ⁽³⁾),(⁽⁴⁾)
sýklamenaldehyð	103-95-7	2,3	Vökvi	Undirflokkur 2
1-brómhexan	111-25-1	2,7	Vökvi	Undirflokkur 2
kalíumhýdroxíð (5% vatnslausn)	1310-58-3	3	Vökvi	Undirflokkur 2
1-metýl-3-fenýl-1-píperasín	5271-27-2	3,3	Fast efni	Undirflokkur 2
Heptanal	111-71-7	3,4	Vökvi	Undirflokkur 2

⁽¹⁾ Þessi viðmiðunariðefni eru hluti af viðmiðunariðefnunum sem voru notuð í fullgildingarrannsókninni.

⁽²⁾ Stig í lífi í samræmi við kafla B.4 og OECD-viðmiðunareglu 404 um prófanir (4. heimild).

⁽³⁾ Í þessari prófunaraðferð er litið á hinn valkvæða 3. undirflokk HSK SP (vægt ertandi efni) (1. heimild) sem utan flokka.

⁽⁴⁾ Hinn valkvæði 3. undirflokkur HSK SP á ekki við samkvæmt reglugerð (EB) nr. 1272/2008.

VINNUAÐFERÐ

15. Eftirfarandi er lýsing á þáttum og tilhögun prófunaraðferðar með endurgerðri húðþekju manns til að meta húðertingu. Líkan með endurgerðri húðþekju manns er sett upp og má útbúa það innan rannsóknarstofunnar eða kaupa það. Tiltækar eru staðlaðar verklagsreglur fyrir EpiSkin™, EpiDerm™ SIT (EPI-200) og SkinEthic™ RHE (26.–28. heimild). Prófanir skulu fara fram samkvæmt eftirfarandi:

Þættir í prófunaraðferð með endurgerðri húðþekju manns*Almennar aðstæður*

16. Nota skal óumbreyttar hrynifrumur manns til að endurgera þekjuna. Í henni skulu vera mörg lög af lífvænlegum þekjufrumum (grunnlag, þyrnilag, kornlag) undir virku hornlagi. Hornlagið skal vera marglaga, með grundvallarfitusniði til að veita virkan, traustan tálma gegn því að frumudrepandi markefni, t.d. natriumdódekýlsúlfat eða Triton X-100, gangi hratt inn í það. Sýna skal fram á tálmaðvirknina og hana má meta, annaðhvort með því að ákvarða við hvaða styrk markefni dregur úr lífvænleika vefjanna um 50% (IC₅₀) eftir fastan váhrifatíma eða með því að ákvarða hve langan váhrifatíma þarf til að draga úr lífvænleika frumna um 50% (ET₅₀) þegar markefnið er borið á í tilteknum, föstum styrk. Afmörkunareiginleikar líkansins skulu koma í veg fyrir að efni flytjist um hornlagið að lífvænlegum vef en það myndi skerða getu líkansins með endurgerðri húðþekju manns til að lýsa váhrifum á húð. Líkanið með endurgerðri húðþekju manns skal vera laust við smit af völdum bakteria, veira, berfryminga eða sveppa.

Virkniaðstæður

Lífvenleiki

17. Greiningin, sem er notuð til að ákvarða umfang lífvænleika, er greining með MTT-lit (25. heimild). Notendur líkans með endurgerðri húðþekju manns skulu ganga úr skugga um að hver framleiðslulota líkana, sem eru notuð, uppfylli skilgreindar viðmiðanir fyrir neikvæðan samanburð. Ljósþéttni hreins útdráttarleysis skal vera nægilega lítil, þ.e. < 0,1. Ásættanlegt svið (efri og neðri mörk) ljósþéttinigilda neikvæða samanburðarins (við aðstæður samkvæmt prófunaraðferðinni fyrir húðertingu) eru ákvörðuð af hönnuði eða birgi líkansins með endurgerðri húðþekju manns og ásættanlegt svið fullgiltu aðferðanna þriggja eru gefin í töflu 2. Skjalfest skal að vefirnir, sem eru meðhöndlaðir með neikvæðu samanburðarefni, séu stöðugir í ræktun (veiti samsvarandi niðurstöður við lífvænleikamælingar) meðan váhrifatímabil prófunarinnar stendur yfir.

Tafla 2

Ásættanlegt svið ljósþéttinigilda neikvæðs samanburðar

	Neðri ásættanleikamörk	Efri ásættanleikamörk
EpiSkin™ (SM)	≥ 0,6	≤ 1,5
EpiDerm™ SIT (EPI-200)	≥ 1,0	≤ 2,5
SkinEthiC™ RHE	≥ 1,2	≤ 2,5

Tálmaðvirkni

18. Hornlagið og samsetning lípíðanna í því ætti að nægja til að koma í veg fyrir að frumudrepandi markefni, t.d. natriumdódekýlsúlfat eða Triton X-100, gangi hratt inn í það, miðað við IC₅₀ eða ET₅₀.

Formfræði

19. Gera skal vefjafræðilega rannsókn á líkaninu með endurgerðu húðþekjunni til að sýna fram á að bygging hennar sé lík húðþekju af manni (þ.m.t. marglaga hornlag).

Samanburðarnákvæmni

20. Niðurstöður um jákvæða samanburðariðefnið og úr neikvæðum samanburði skulu sýna fram á samanburðarnákvæmni í langan tíma.

Gæðaeftirlit

21. Hönnuður eða birgir líkansins með endurgerðri húðþekju manns skal sjá til þess og sýna fram á að hver framleiðslulota líkana, sem er notuð, uppfylli skilgreindar viðmiðanir fyrir afhendingu framleiðslunnar (e. *production release criteria*) en af þeim skipta lífvænleiki (17. mgr.), tálmaþvirkni (18. mgr.) og formfræði (19. mgr.) mestu máli. Notendur aðferðarinnar skulu fá gögn um þau atriði afhent svo þeir geti haft þær upplýsingar með í prófunarskýrslunni. Hönnuður eða birgir líkansins með endurgerðri húðþekju manns (eða rannsakandi ef notað er innanhússlíkan) skal staðfesta ásætlanlegt svið (efri og neðri mörk) fyrir IC₅₀ eða ET₅₀. Aðeins er hægt að samþykka niðurstöður, sem fást með viðurkenndum vefjum, sem áreiðanlegar til að spá fyrir um ertingarflokkun. Dæmi um ásætlanlegt svið fyrir fullgiltu aðferðirnar þrjár eru gefin í töflu 3.

Tafla 3

Dæmi um gæðaeftirlitsviðmiðanir fyrir afhendingu framleiðslulota

	Neðri ásætlanleikamörk	Efri ásætlanleikamörk
EpiSkin™ (SM) 18 klukkustunda meðhöndlun með natríumdódekýlsúlfati (26. heimild).	IC ₅₀ = 1,0 mg/ml	IC ₅₀ = 3,0 mg/ml
EpiDerm™ SIT (EPI-200) (1% Triton X-100) (27. heimild)	ET ₅₀ = 4,8 klst.	ET ₅₀ = 8,7 klst.
SkinEthic™ RHE 1% Triton X-100) (28. heimild)	ET ₅₀ = 4,0 klst.	ET ₅₀ = 9,0 klst.

Prófunar- og samanburðarefni borin á

22. Nota skal a.m.k. þrjú samhlíða sýni fyrir hvert prófunariðefni og fyrir samanburðinn í hverri keyrslu. Nota skal nægilegt magn prófunarefnisins, bæði þegar um er að ræða vökva og föst iðefni, til að þekja yfirborð húðþekjunnar jafnt en þó ekki ótakmarkaðan skammt, þ.e. nota skal minnst 25 µl/cm² eða 25 mg/cm². Ef um er að ræða fast efni skal væta yfirborð húðþekjunnar með afjönuðu eða eimuðu vatni áður en efnið er borið á til að tryggja góða snertingu prófunariðfnisins við yfirborð húðþekjunnar. Prófa skal föst efni í fingerðu duftformi þegar því verður við komið. Í lok váhrifátímans skal skola prófunarefnið vandlega af yfirborði húðþekjunnar með vatnskenndri jafnalausn eða 0,9% NaCl. Váhrifátímabilið varir í 15–60 mínútur, eftir því hver af fullgiltu aðferðunum þremur er notuð, og sýnið er látið standa við hitastigið milli 20–37 °C. Þessi váhrifátímabil og hitastig eru bestuð fyrir hverja aðferð með líkani með endurgerðri húðþekju manns og eru dæmigerð fyrir mismunandi eðliseiginleika aðferðanna. Nánari upplýsingar er að finna í stöðluðum verklagsreglum fyrir aðferðirnar (26.–28. heimild).
23. Nota skal samskiða, neikvæðan og jákvæðan samanburð í hverri keyrslu til að sýna fram á að lífvænleiki (með neikvæða samanburðinum), tálmaþvirkni og næmi vefjanna, sem af henni leiðir (með jákvæða samanburðinum), séu innan skilgreinds, rannsóknarsögulegs ásætlanleikasviðs. Lagt er til að notað sé 5% natríumdódekýlsúlfat í vatnslausn við jákvæðan samanburð. Lagt er til að notað sé vatn eða fóstfatjöfnuð saltlausn við neikvæðan samanburð.

Mælingar á lífvænleika frumna

24. Mikilvægasti þáttur prófunarferlisins er að lífvænleikinn sé ekki mældur um leið og prófunarefnin hafa verið borin á heldur eftir að skolaður vefurinn hefur verið látinn standa í hæfilega langan tíma í nýju æti eftir meðhöndlunina. Á þeim tíma nær vefurinn bæði að jafna sig af vægt frumudrepandi áhrifum og greinileg, frumudrepandi áhrif koma í ljós. Við bestun prófunarinnar (11.–15. heimild) kom í ljós að best reyndist ef stöðutíminn (e. *incubation period*) eftir meðhöndlun var 42 klukkustundir.
25. Greining með MTT-lit er fullgilt, megindleg aðferð sem skal nota til að mæla lífvænleika frumna í þessari prófunaraðferð. Hún samræmist notkun í þrívíðu vefjalíkani. Vefjasýnið er sett í MTT-litarlausn í hæfilegum styrk (t.d. 0,3–1 mg/ml) í 3 klukkustundir. Útfellt, blátt formasan er svo dregið út úr vefnum með leysi (t.d. isóprópanóli, súru isóprópanóli) og formasanstyrkurinn er mældur með því að ákvarða ljóspéttni við 570 nm á síukvarðabili sem er að hámarki ± 30 nm.
26. Ljósfræðilegir eiginleikar prófunarefnisins eða efnræn verkun þess á MTT-litinn getur truflað greininguna og leitt til rangs mats á lífvænleika (af því að prófunarefnið getur komið í veg fyrir litarmyndunina eða snúið henni við en getur einnig valdið henni). Þetta getur gerst þegar tiltekið prófunariðefni er ekki skolað algerlega af vefnum eða ef það gengur inn í húðþekjuna. Ef prófunariðefni hefur beina virkni á MTT-litinn (skerðir virkni MTT-litarins), er lítað frá náttúrunnar hendi eða litast við meðhöndlun vefjarins skal viðbótarsamanburði beitt til að greina og leiðrétta truflandi áhrif prófunariðfnisins á aðferðina sem er notuð til mælinga á lífvænleika. Í stöðluðu verklagsreglunum fyrir fullgiltu aðferðirnar þrjár (26.–28. heimild) er ítarleg lýsing á því hvernig unnt er að leiðrétta beina virkniskerðingu MTT-litarins og truflanir frá litarefnum.

Viðmiðanir fyrir ásættanleika

27. Fyrir hverja aðferð með gildum framleiðslulutum líkana með endurgerðri húðþekju manns (sjá 21 mgr.) skal ljóspéttni vefja, sem hafa verið meðhöndlaðir með neikvæða samanburðinum, endurspegla gæði vefjanna sem hafa farið gegnum öll skref sendingar- og viðtökuflerlisins og alla meðhöndlun samkvæmt aðferðarlýsingu. Ljóspéttnigildi samanburðarins skulu ekki vera undir viðurkenndum, rannsóknarsögulegum mörkum. Á sama hátt skulu vefir, sem eru meðhöndlaðir með jákvæða samanburðinum, þ.e. 5% natriumdódekýlsúlfati í vatnslausn, endurspegla getu þeirra til að bregðast við ertandi íðefnum við aðstæður prófunaraðferðarinnar (26.–28. heimild). Tengdar og viðeigandi mælingar á breytileika milli samhliða vefjasýna skulu skilgreindar (t.d. ef notuð eru staðalfrávik skulu þau vera innan einhliða 95% vikmarka sem eru reiknuð út frá rannsóknarsögulegum gögnum og skal staðalfrávik fullgiltu tilvísunaraðferðarinnar vera $< 18\%$).

Túlkun á niðurstöðum og spálíkan

28. Nota má ljóspéttnigildin, sem fást með hverju prófunariðefni, til að reikna út lífvænleika í hundraðshlutum, staðlaðan við neikvæða samanburðinn sem er látinn gilda 100%. Þröskuldsgildi hundraðshluta lífvænleika frumna, sem skilur á milli ertandi íðefna og óflokkaðra prófunariðefna, og sú tölfræðilega aðferð eða aðferðir, sem eru notaðar til að meta niðurstöðurnar og greina ertandi íðefni, skulu skýrt skilgreind og skjalfest og sýna skal fram á að þau séu eins og við á. Þröskuldsgildi til að spá fyrir um ertandi áhrif eru gefin hér á eftir:

- Prófunariðefnið er talið ertandi fyrir húð, í samræmi við 2. undirflokk HSK SP eða reglugerðar (EB) nr. 1272/2008, ef lífvænleiki vefjar eftir váhrif og stöðutímann að lokinni meðhöndlun er minni en eða jafn ($\leq$) 50%.
- Háð reglurammanum utan um notkun niðurstaðnanna, sem fást með þessari prófunaraðferð, má líta svo á að prófunariðefnið sé ekki ertandi fyrir húð, í samræmi við flokkun sem utan flokka í HSK SP eða reglugerð (EB) nr. 1272/2008, ef lífvænleiki vefjanna eftir váhrif og stöðutímann að lokinni meðhöndlun er meiri en ($>$) 50%.

GÖGN OG SKÝRSLUGJÖF*Gögn*

29. Setja skal gögn fyrir samhliða vefjasýni innan hvernar keyrslu (t.d. ljóspéttnigildi og gögn um reiknaðan hundraðshluta fyrir lífvænleika frumna fyrir hvert prófunariðefni, auk flokkunar) fram í töflu, þ.m.t. gögn úr endurteknum tilraunum, ef við á. Auk þess skal tilgreina meðaltal $\pm$ staðalfrávik fyrir hverja keyrslu. Víxlverkanir við MTT-hvarfmiðil og lituð prófunariðefni skulu tilgreindar fyrir hvert prófað íðefni.

Prófunarskýrsla

30. Prófunarskýrslan skal innihalda eftirfarandi upplýsingar:

Prófunar- og samanburðariðefni:

- efnaheiti s.s. CAS-heiti og CAS-númer og EB-heiti og EB-númer, ef þekkt,
- hreinleiki og samsetning íðefnisins (í hundraðshlutum miðað við þyngd),
- eðlisfræðilegir eða efnafræðilegir eiginleikar sem tengjast framkvæmd rannsóknarinnar (t.d. eðlisástand, stöðugleiki, rokgirni, pH-gildi og vatnsleysni, ef þekkt),
- meðhöndlun prófunar- og samanburðariðefnanna fyrir prófunina, ef við á (t.d. hitun, mölun),
- geymsluskilyrði.

Rökstuðningur fyrir vali á líkaninu með endurgerðri húðþekju manns og aðferðarlýsingunni sem eru notuð.

Prófunaraðstæður:

- frumkerfið sem er notað,
- heildarupplýsingar til stuðnings notkunar á tilteknu líkani með endurgerðri húðþekju manns, þ.m.t. nothæfi líkansins. Í þeim skal eftirfarandi felast án þess þó að einskorðast við það:
 - i. lífvænleiki
 - ii. tálmavirkni
 - iii. formfræði
 - iv. samanburðarnákvæmni og forspárgeta
 - v. gæðaeftirlit vegna líkansins
- upplýsingar um prófunarferlið sem er notað,
- prófunarskammtarnir sem voru notaðir, váhrifatími og stöðutíminn að lokinni meðhöndlun,
- lýsingar á öllum breytingum á prófunaraðferðinni,

- tilvísanir í rannsóknarsöguleg gögn um líkanið. Í þeim skal eftirfarandi felast án þess þó að einskorðast við það:
 - i. ásættanleiki gæðaeftirlitsgagna með tilvisun í rannsóknarsöguleg gögn um framleiðslulotur,
 - ii. ásættanleiki gilda jákvæða og neikvæða samanburðarins, með tilvisun í meðalgildi og gildissvið jákvæða og neikvæða samanburðarins,
- lýsing á viðmiðunum fyrir matinu sem var notað, auk rökstuðnings fyrir vali á lokunarpunkti eða lokunarpunktum fyrir spálíkanið,
- tilvísanir í rannsóknarsöguleg gögn.

Niðurstöður:

- gögn um hvert prófunariðefni fyrir hverja keyrslu og hverja samhliða mælingu í töfluformi,
- tilgreining á samanburðinum sem var notaður fyrir íðefni, sem skerða beint virkni MTT-litar, og/eða litandi prófunariðefni,
- lýsing á öðrum áhrifum sem fram komu.

Umfjöllun um niðurstöðurnar.

Niðurstaða

HEIMILDIR

- 1) UN (2009), United Nations Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), Third revised edition, UN New York and Geneva. Aðgengilegt á: [http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html]
- 2) EC-ECVAM (2009), Statement on the “Performance under UN GHS of three *in vitro* assays for skin irritation testing and the adaptation of the Reference Chemicals and Defined Accuracy Values of the ECVAM skin irritation Performance Standards”, issued by the ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC30), 9 April 2009. Aðgengilegt á: [<http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>]
- 3) Reglugerð (EB) nr. 1272/2008 frá 16. desember 2008 um flokkun, merkingu og pökkun efna og blandna, um breytingu og niðurfellingu á tilskipunum 67/548/EBE og 1999/45/EB og um breytingu á reglugerð (EB) nr. 1907/2006. Stjtið. EB L 353, 31.12.2008, bls. 1
- 4) OECD (2004), Acute Dermal Irritation/Corrosion, OECD Guideline for the Testing of Chemicals No 404, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 5) OECD (2004), *In Vitro* Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance (TER), OECD Guideline for the Testing of Chemicals No 430, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 6) OECD (2004), *In Vitro* Skin Corrosion: Human Skin Model Test, OECD Guideline for the Testing of Chemicals No 431, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 7) OECD (2006), *In Vitro* Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion, OECD Guideline for the Testing of Chemicals No 435, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 8) EC-ECVAM (2009), Performance Standards for *in vitro* skin irritation test methods based on Reconstructed human Epidermis (RhE)? Aðgengilegt á: [<http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>]
- 9) OECD (2005), Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment, OECD Series on Testing and Assessment No 34, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 10) Fentem, J.H., Briggs, D., Chesné, C., Elliot, G.R., Harbell, J.W., Heylings, J.R., Portes, P., Roguet, R., van de Sandt, J.J. M. and Botham, P. (2001), A prevalidation study on *in vitro* tests for acute skin irritation, Results and evaluation by the Management Team, Toxicol. in Vitro 15, 57-93.
- 11) Portes, P., Grandidier, M.-H., Cohen, C. and Roguet, R. (2002), Refinement of the EPISKIN protocol for the assessment of acute skin irritation of chemicals: follow-up to the ECVAM prevalidation study, Toxicol. in Vitro 16, 765-770.
- 12) Kandárová, H., Liebsch, M., Genschow, E., Gerner, I., Traue, D., Slawik, B. and Spielmann, H. (2004), Optimisation of the EpiDerm test protocol for the upcoming ECVAM validation study on *in vitro* skin irritation tests, ALTEX 21, 107-114.
- 13) Kandárová, H., Liebsch, M., Gerner, I., Schmidt, E., Genschow, E., Traue, D. and Spielmann, H. (2005), The EpiDerm test protocol for the upcoming ECVAM validation study on *in vitro* skin irritation tests — An assessment of the performance of the optimised test, ATLA 33, 351-367.

- 14) Cotovio, J., Grandidier, M.-H., Portes, P., Roguet, R. and Rubinstein, G. (2005), The *in vitro* acute skin irritation of chemicals: optimisation of the EPISKIN prediction model within the framework of the ECVAM validation process, ATLA 33, 329-349.
- 15) Zuang, V., Balls, M., Botham, P.A., Coquette, A., Corsini, E., Curren, R.D., Elliot, G.R., Fentem, J.H., Heylings, J.R., Liebsch, M., Medina, J., Roguet, R., van De Sandt, J.J.M., Wiemann, C. and Worth, A. (2002), Follow-up to the ECVAM prevalidation study on *in vitro* tests for acute skin irritation, The European Centre for the Validation of Alternative Methods Skin Irritation Task Force report 2, ATLA 30, 109-129.
- 16) Spielmann, H., mailto:Hoffmann, S., Liebsch, M., Botham, P., Fentem, J., Eskes, C., Roguet, R., Cotovio, J., Cole, T., Worth, A., Heylings, J., Jones, P., Robles, C., Kandárová, H., mailto:Gamer, A., Remmele, M., Curren, R., Raabe, H., Cockshott, A., Gerner, I. and Zuang, V. (2007), The ECVAM international validation study on *in vitro* tests for acute skin irritation: Report on the validity of the EPISKIN and EpiDerm assays and on the skin integrity function test, ATLA 35, 559-601.
- 17) Hoffmann, S. (2006), ECVAM skin irritation validation study phase II: Analysis of the primary endpoint MTT and the secondary endpoint IL1- α . Aðgengilegt á: [<http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>]
- 18) Eskes, C., Cole, T., Hoffmann, S., Worth, A., Cockshott, A., Gerner, I. and Zuang, V. (2007), The ECVAM international validation study on *in vitro* tests for acute skin irritation: selection of test chemicals, ATLA 35, 603-619.
- 19) Cotovio, J., Grandidier, M.-H., Lelièvre, D., Roguet, R., Tinois-Tessonnaud, E. and Leclaire, J. (2007), *In vitro* acute skin irritancy of chemicals using the validated EPISKIN model in a tiered strategy — Results and performances with 184 cosmetic ingredients, AATEX, 14, 351-358.
- 20) EC-ECVAM (2007), Statement on the validity of *in vitro* tests for skin irritation, issued by the ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC26), 27 April 2007. Aðgengilegt á: [<http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>]
- 21) EC-ECVAM (2007), Performance Standards for applying human skin models to *in vitro* skin irritation testing. Aðgengilegt á: [<http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>]
- 22) EC-ECVAM (2008), Statement on the scientific validity of *in vitro* tests for skin irritation testing, issued by the ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC29), 5 November 2008. Aðgengilegt á: [<http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>]
- 23) OECD (2010), Explanatory background document to the OECD draft Test Guideline on *in vitro* skin irritation testing. OECD Series on Testing and Assessment, No 137, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [http://www.oecd.org/document/24/0,3746,en_2649_34377_47858904_1_1_1_1,00.html]
- 24) Welss, T., Basketter, D.A. and Schröder, K.R. (2004), *In vitro* skin irritation: fact and future. State of the art review of mechanisms and models, Toxicol. in Vitro 18, 231-243.
- 25) Mosmann, T. (1983), Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays, J. Immunol. Methods 65, 55-63.
- 26) EpiSkin™ SOP, Version 1.8 (February 2009), ECVAM Skin Irritation Validation Study: Validation of the EpiSkin™ test method 15 min-42 hours for the prediction of acute skin irritation of chemicals. Aðgengilegt á: [<http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>]
- 27) EpiDerm™ SOP, Version 7.0 (Revised March 2009), Protocol for: *In vitro* EpiDerm™ skin irritation test (EPI-200-SIT), For use with MatTek Corporation's reconstructed human epidermal model EpiDerm (EPI-200). Aðgengilegt á: [<http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>]
- 28) SkinEthic™ RHE SOP, Version 2.0 (February 2009), SkinEthic skin irritation test-42a test method for the prediction of acute skin irritation of chemicals: 42 minutes application + 42 hours post-incubation. Aðgengilegt á: [<http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>]
- 29) Harvell, J.D., Lamminstusta, K., and Maibach, H.I. (1995), Irritant contact dermatitis, In: Practical Contact Dermatitis, pp 7-18, (Ed. Guin J. D.). Mc Graw-Hill, New York.
- 30) Tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2001/59/EB frá 6. ágúst 2001 um tuttugustu og áttundu aðlögun að tækniframförum á tilskipun ráðsins 67/548/EBE um samræmingu ákvæða í lögum og stjórnsýslufyrirmælum um flokkun, þökkun og merkingu hættulegra efna (Stjtið. EB L 225, 21.8.2001, bls. 1).
- 31) Basketter, D.A., York, M., McFadden, J.P. and Robinson, M.K. (2004), Determination of skin irritation potential in the human 4-h patch test. Contact Dermatitis 51, 1-4.

- 32) Jirova, D., Liebsch, M., Basketter, D., Spiller, E., Kejlova, K., Bendova, H., Marriott, M. and Kandarova, H. (2007), Comparison of human skin irritation and photo-irritation patch test data with cellular *in vitro* assays and animal *in vivo* data, ALTEX, 14, 359-365.
- 33) Jírová, D., Basketter, D., Liebsch, M., Bendová, H., Kejlová, K., Marriott, M. and Kandarová, H. (2010), Comparison of human skin irritation patch test data with *in vitro* skin irritation assays and animal data, Contact Dermatitis, 62, 109-116.

1. viðbætur

Skilgreiningar

Nákvæmni: Mælikvarði á það hversu nálægt samþykktu viðmiðunargildi niðurstaða úr prófun er. Nákvæmni er mælikvarði á nothæfi prófunaraðferða og einn þáttur gildis (e. *relevance*). Hugtakið er oft notað í stað hugtaksins „samsvörun“ til að lýsa hlutfalli réttra niðurstaðna úr prófunaraðferð (9. heimild).

Lífvænleiki frumna: Mæliþáttur sem mælir heildarvirkni frumuhóps, t.d. getu frumubundinna vetnisvípti í hvatberum til að draga úr líflitnum MTT (3-(4,5-dímetylþíasól-2-ýl)-2,5-dífenýltetrasólíumbromíð, þíasólýl-blár) sem, háð endapunktinum sem mældur er og tilhögun prófunar, samsvarar heildartölu og/eða lífsþrótti lifandi frumna.

Samsvörun: Samsvörun er mælikvarði á nothæfi prófunaraðferðar, þegar um er að ræða prófunaraðferðir sem gefa afdráttarlaugar niðurstöður, og er einn þáttur gildis. Hugtakið er notað í stað hugtaksins „nákvæmni“ og er skilgreint sem hlutfall allra prófaðra íðefna sem eru rétt flokkuð sem jákvæð eða neikvæð. (9)

ET₅₀: Hægt að meta með ákvörðun á þeim váhrifátíma sem þarf til að draga úr lífvænleika frumu um 50% við notkun markíðefnis við tilgreindan, fastan styrk, sjá einnig IC₅₀.

Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1272/2008 frá 16. desember 2008 um flokkun, merkingu og þökkun efna og blandna: Hrindir í framkvæmd hnattsamræmdu kerfi SP til flokkunar og merkingar íðefna (efna og blandna) innan Evrópusambandsins (3. heimild).

HSK (hnattsamræmt kerfi Sameinuðu þjóðanna (SP) til flokkunar og merkingar íðefna): Kerfi til flokkunar íðefna (efna og blandna), samkvæmt stöðluðum tegundum og stigum eðlisrænnar hættu, heilbrigðishættu og umhverfshættu, sem tekur til samsvarandi hættubóðsatriða, s.s. skýringarmynda, viðvörunarorða, hættusetninga, varnaðarsetninga og öryggisblaða til að miðla upplýsingum um skaðleg áhrif þeirra til verndar fólki (þ.m.t. vinnuveitendum, launafólki, flytjendum, neytendum og bráðaliðum) og umhverfinu (1. heimild).

IC₅₀: Hægt að meta með ákvörðun á þeim styrk markíðefnis sem dregur úr lífvænleika vefjanna um 50% (IC₅₀) eftir fastan váhrifátíma, sjá einnig ET₅₀.

Ótakmarkaður skammtur: Það magn prófunariðefnis sem er borið á húðþekjuna og er umfram magnið sem þarf til að hylja yfirborð húðþekjunnar fullkomlega og jafnt.

Hliðstæð prófun (e. Me-too test): Heiti úr talmáli á prófunaraðferð sem er sambærileg fullgiltum og samþykktum viðmiðunaraðferðum að skipulagi og virkni. Slik prófunaraðferð kæmi til greina við flýtifullgildingu (e. *catch-up validation*). Notað sem samheiti við „samsvarandi prófunaraðferð“ (9. heimild.)

Nothæfisstaðlar: Staðlar, byggðir á fullgiltu prófunaraðferð, sem eru grundvöllur fyrir mat á samanburðarhæfi tillagðrar prófunaraðferðar sem er samsvarandi fullgiltu aðferðinni með tilliti til verkunarmáta og virkni. Meðal þeirra eru i) grundvallarþættir prófunaraðferðarinnar, ii) lágmarksskrá yfir viðmiðunariðefni sem valin eru úr þeim íðefnum sem voru notuð til að sýna fram á ásettannlegt nothæfi fullgiltu prófunaraðferðarinnar og iii) gildi fyrir nákvæmni og áreiðanleika sem eru samsvarandi þeim sem fengust með fullgiltu prófunaraðferðinni og sem eiga að fást með tillögðu prófunaraðferðinni þegar hún er metin út frá lágmarksskránni yfir viðmiðunariðefni (9. heimild).

Viðmiðunariðefni: Íðefni sem eru valin til notkunar í fullgildingarferlinu og hafa þekkta svörun í viðmiðunarprófunarkerfinu, í glasi eða í lífi, eða í dýrategundunum sem miðað er við. Þessi íðefni skulu vera dæmigerð fyrir íðefnaflokkana, sem fyrirhugað er að nota prófunaraðferðina á, og dæmigerð fyrir allt svörunarsviðið, sem búast má við fyrir íðefnin sem eru prófuð með aðferðinni, frá mikilli, til lítillar og til neikvæðrar svörunar. Nauðsynlegt getur verið að nota mismunandi sett af viðmiðunariðefnum fyrir mismunandi stig fullgildingarferlisins og fyrir mismunandi prófunaraðferðir og mismunandi notkun prófunar (9. heimild).

Gildi: Lýsing á sambandi prófunarinnar og áhrifanna, sem miðað er við, og hvort sambandið hefur merkingu og er gagnlegt miðað við tiltekinn tilgang. Gildið lýsir því að hvaða marki prófunin nær að mæla rétt eða spá fyrir um líffræðilegu áhrifin sem miðað er við. Gildi felur í sér umfjöllun um nákvæmni (samsvörun) prófunaraðferðar (9. heimild).

Áreiðanleiki: Mælikvarði á það að hvaða marki er hægt að framkvæma prófunaraðferð með samanburðarnákvæmni hjá hverri rannsóknarstofu og hjá mismunandi rannsóknarstofum í tiltekinn tíma þegar hún er framkvæmd samkvæmt sömu aðferðarlýsingu. Áreiðanleiki er metinn með því að reikna út einsetursamanburðarnákvæmni og fjölsetra samanburðarnákvæmni (9. heimild).

Staðgönguprófun: Prófun sem er hönnuð til að koma í stað prófunar, sem notuð er að staðaldri og samþykkt til hættugreiningar og/eða áhættumats, og sem hefur verið sýnt fram á að verndar heilbrigði manna eða dýra eða umhverfið, eftir því sem við á, til jafns við eða betur en samþykktá prófunin við allar hugsanlegar prófunaraðstæður og fyrir öll hugsanleg prófunariðefni.

Næmi: Hlutfall allra jákvæðra/virkra prófunarefna sem eru rétt flokkuð með prófuninni. Næmi er mælikvarði á nákvæmni prófunaraðferðar sem gefur afdráttarlausar niðurstöður og er mikilvæg forsenda í mati á gildi prófunaraðferðar (9. heimild).

Húðerting: Framköllun á skemmd í húð sem getur gengið til baka og kemur fram eftir að prófunariðefnið hefur verið á húðinni í allt að 4 klukkustundir. Húðerting er staðbundin svörun, ekki ónæmisvaldandi, sem kemur í ljós stuttu eftir örvin (29. heimild). Aðaleinkenni hennar er að hún gengur til baka, veldur bólguviðbrögðum og flestum klínískum einkennum ertingar (hörunsroða, bjúg, kláða og sársauka) sem tengjast bólguferli.

Sértæki: Hlutfall allra neikvæðra/óvirkra prófunarefna sem eru rétt flokkuð með prófuninni. Sértæki er mælikvarði á nákvæmni prófunaraðferðar sem gefur afdráttarlausar niðurstöður og er mikilvæg forsenda í mati á gildi prófunaraðferðar (9. heimild).

Stigskipt prófunaráætlun: Prófun sem notar prófunaraðferðir raðbundið þannig að prófunaraðferðir á hverju stigi eru valdar með tilliti til niðurstaðna á næsta prófunarstigi á undan (9. heimild).

Prófunariðefni (einnig nefnt prófunarefni): Sérhvert efni og blanda sem eru prófuð með þessari prófunaraðferð.

2. viðbætur

Nothæfisstaðlar fyrir mat á tillögðum, samsvarandi eða breyttum aðferðum til prófunar í glasi á húðertingu með endurgerðri húðþekju manns

INNGANGUR

1. Tilgangurinn með nothæfisstöðlum er að tilgreina á hvaða grundvelli hægt sé að ákvarða hvort nýjar aðferðir, bæði eignarréttarvarðar (þ.e. með höfundarrétti, vörumerki eða skráðar) og þær sem eru ekki eignarréttarvarðar, séu nægilega nákvæmar og áreiðanlegar miðað við tiltekinn tilgang með prófuninni. Nota má þessa nothæfisstaðla, sem byggjast á fullgiltum og samþykktum prófunaraðferðum, til að meta áreiðanleika og nákvæmni annarra hliðstæðra aðferða (hliðstæðra prófana) sem eru byggðar á samsvarandi vísindalegum meginreglum og sem mæla eða spá fyrir um sömu líffræðilegu áhrif eða eiturrhif (9. heimild).
2. Áður en breyttar aðferðir, þ.e. tillagðar, hugsanlegar úrbætur á viðurkenndri prófunaraðferð, eru samþykktar skal fara fram mat til að ákvarða áhrif tillögðu breytinganna á nothæfi prófunarinnar og mat á því að hvaða marki breytingarnar hafa áhrif á fyrirliggjandi upplýsingar varðandi aðra þætti í fullgildingarferlinu. Háð fjölda og eðli tillögðu breytinganna, gagnanna, sem aflað hefur verið fyrir breytingarnar, og fylgiskjala til stuðnings breytingunum skulu þær annaðhvort fara í sama fullgildingarferli og lýst er fyrir nýja prófun eða, ef við á, í takmarkað mat á áreiðanleika og gildi þar sem stuðst er við viðurkennda nothæfisstaðla (9. heimild).
3. Aðferðir, sem samsvara (eru hliðstæðar) eða eru breytingar á einhverjum hinna þriggja fullgiltu aðferða (EpiSkin™ (fullgilta tilvísunaraðferðin), EpiDerm™ SIT (EPI-200) og SkinEthic™ RHE) sem lagt er til að séu notaðar í þessari prófunaraðferð, skulu metnar með því að nota iðefni, sem eru dæmigerð fyrir allt svið *Draize*-ertingarstiganna, til að ákvarða áreiðanleika þeirra og nákvæmni. Ef þessar samsvarandi eða breyttu aðferðir, sem lagðar eru til, eru metnar með ráðlögðu viðmiðunariðefnunum 20 samkvæmt nothæfisstöðlunum (tafla 1) skulu gildin fyrir áreiðanleika þeirra og nákvæmni vera a.m.k. sambærileg gildunum, sem fást með fullgiltu tilvísunaraðferðinni (tafla 2) (2. og 16. heimild), eða hærri. Áreiðanleika- og nákvæmnisgildin, sem skulu fengin fram, eru lögð fram í 8.–12. mgr. í þessum viðbæti. Öflokkuð iðefni (utan flokka í HSK SP eða reglugerð (EB) nr. 1272/2008) og flokkuð iðefni (2. undirflokkur í HSK SP eða reglugerð (EB) nr. 1272/2008) (1. heimild), sem eru dæmigerð fyrir mismunandi iðefnaflokka, eru höfð með svo að hægt sé að bera áreiðanleika og nákvæmni (næmi, sértæki og heildarnákvæmni) tillögðu aðferðarinnar saman við sömu þætti í fullgiltu tilvísunaraðferðinni. Áður en aðferðin er notuð til prófunar á nýjum prófunariðefnum skal ákvarða áreiðanleika hennar sem og getu hennar til að greina rétt ertandi iðefni í 2. undirflokki samkvæmt HSK SP eða reglugerð (EB) nr. 1272/2008 og, háð reglurammanum sem gildir um niðurstöðurnar sem fást, einnig ákvarða getu hennar til að greina rétt utanflokkaíðefni samkvæmt HSK SP eða reglugerð (EB) nr. 1272/2008.

4. Þessir nothæfisstaðlar eru byggðir á nothæfisstöðlum Evrópumíðstöðvar um fullgildingu staðgönguaðferða (8. heimild) sem eru uppfærðir samkvæmt flokkunar- og merkingarkerfum HSK Sp og reglugerðar (EB) nr. 1272/2008 (1. og 3. heimild). Upprunalegu nothæfisstaðlarnir voru skilgreindir eftir að fullgildingarrannsókninni lauk (21. heimild) og voru byggðir á flokkunarkerfi ESB eins og mælt er fyrir um í tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2001/59/EB frá 6. ágúst 2001 um tuttugustu og áttundu aðlögun að tækniframförum á tilskipun ráðsins 67/548/EBE um samræmingu ákvæða í lögum og stjórnsýslufyrirmælum um flokkun, þökkun og merkingu hættulegra efna⁵. Nothæfisstaðlarnir hafa verið uppfærðir vegna samþykkis fyrir flokkunar- og merkingarkerfi HSK Sp í Evrópusambandinu (reglugerð (EB) nr. 1272/2008) (3. heimild) sem átti sér stað eftir að fullgildingarrannsókninni lauk og áður en þessi prófunaraðferð var fullgerð (8. heimild). Uppfærslan varðar helst breytingar i) á viðmiðunariðefnum vegna nothæfisstaðlanna og ii) skilgreindum gildum áreiðanleika og nákvæmni (2. og 23. heimild)

NOTHÆFISSTAÐLAR FYRIR AÐFERÐ TIL PRÓFUNAR Í GLASI Á HÚÐERTINGU MEÐ ENDURGERÐRI HÚÐÞEKJU MANNS

5. Nothæfisstaðlarnir eru samsettir af eftirfarandi þremur þáttum (9. heimild):

- I) grundvallarþáttum prófunaraðferðarinnar
- II) lágmarksskrá yfir viðmiðunariðefni
- III) skilgreindum gildum fyrir áreiðanleika og nákvæmni

I) Grundvallarþættir prófunaraðferðarinnar

6. Þeir samanstanda af grundvallarþáttum byggingar, virkni og tilhögunar fullgiltrar aðferðar sem skulu teknir með í aðferðarlýsingu fyrir tillagða eða breyttra aðferð sem er samsvarandi fullgiltu aðferðinni með tilliti til verkunarmáta og virkni. Þessir þættir fela í sér séreiginleika aðferðarinnar, mikilvæg atriði varðandi tilhögun og gæðaeftirlitsráðstafanir. Ef grundvallarþáttum í prófunaraðferð er fylgt er auðveldara að tryggja að tillögð, samsvarandi eða breytt aðferð sé byggð á sömu hugmyndum og tilheyrandi fullgilt tilvísunaraðferð (9. heimild). Grundvallarþáttum í prófunaraðferðinni er lýst í smáatriðum í 16.–21. mgr. prófunaraðferðarinnar og prófun skal framkvæmd samkvæmt eftirfarandi:

- almennum aðstæðum (16. mgr.)
- virkniaðstæðum, en meðal þeirra eru:
 - lífvænleiki (17. mgr.),
 - tálmaðvirkni (18. mgr.),
 - formfræði (19. mgr.),
 - samanburðarnákvæmni (20. mgr.) og
 - gæðaeftirlit (21. mgr.).

II) Lágmarksskrá yfir viðmiðunariðefni

7. Viðmiðunariðefni eru notuð til að ákvarða hvort áreiðanleiki og nákvæmni tillagðrar, samsvarandi eða breyttrar aðferðar, sem hefur verið sannað að er nægilega sambærileg fullgiltu tilvísunaraðferðinni með tilliti til byggingar og virkni eða sem felur í sér minni háttar breytingu á einni af fullgiltu tilvísunaraðferðunum þremur, eru a.m.k. jafnmikil og í fullgiltu tilvísunaraðferðinni eða meiri (2., 8., 16. og 23. heimild). Meðal ráðlögðu viðmiðunariðefnanna 20, sem skráð eru í töflu 1, eru iðefni sem eru dæmigerð fyrir mismunandi iðefnaflokkum (þ.e. undirflokkum iðefna sem byggjast á virkum hópum) og dæmigerð fyrir allt svið Draize-ertingarstiganna (frá ekki ertandi til mjög ertandi). Í þessari skrá eru 10 iðefni úr 2. undirflokki HSK Sp eða reglugerðar (EB) nr. 1272/2008 og 10 óflokkuð iðefni, þar af þrjú þeirra í valkvæðum 3. undirflokki HSK Sp. Í þessari prófunaraðferð er litið á hinn valkvæða 3. flokk sem utan flokka. Iðefnin, sem eru skráð í töflu 1, eru valin úr iðefnunum, sem voru notuð í bestunarfasanum, sem fylgdi á eftir forfullgildingunni, og í fullgildingarrannsókninni fyrir fullgiltu tilvísunaraðferðina, með tilliti til efnafræðilegrar virkni þeirra og eðlisástands (14. og 18. heimild). Þessi viðmiðunariðefni eru lágmarksfjöldi iðefna sem nota skal til að meta nákvæmni og áreiðanleika tillagðrar eða breyttrar aðferðar en þau skal ekki nota við þróun nýrra aðferða. Ef iðefni í skránni fæst ekki má nota önnur iðefni ef fullnægjandi tilvísunargögn í lífi liggja fyrir um þau, fyrst og fremst iðefnin sem voru notuð í bestunarfasanum, sem fylgdi á eftir forfullgildingunni, eða í fullgildingarrannsókninni fyrir fullgiltu tilvísunaraðferðina. Ef þess er óskað má bæta iðefnum úr öðrum iðefnaflokkum, ef fullnægjandi tilvísunargögn í lífi liggja fyrir um þau, í lágmarksskránni yfir viðmiðunariðefni til að meta frekar nákvæmni fyrirhugaðrar prófunaraðferðar.

(⁵) Stjtið. EB L 225, 21.8.2001, bls. 1.

Tafla 1

Lágmarksskrá yfir viðmiðunariðefni til ákvörðunar á á nákvæmnis- og áreiðanleikagildum fyrir samsvarandi eða breyttar aðferðir með endurgerðri húðþekju manns⁽¹⁾

Íðefni	CAS-númer	Eðlisástand	Stig í lífi	Undirflokkar fullgiltar tilvísunar- aðferðar í glasi	Undirfl. HSK Sp eða reglugerðar (EB) nr. 1272/2008 í lífi
1-bróm-4-klórbútan	6940-78-9	Vökvi	0	Undirflokkur 2	Utan flokka
dietýlþalat	84-66-2	Vökvi	0	Utan flokka	Utan flokka
naftalínedíksýra	86-87-3	Fast efni	0	Utan flokka	Utan flokka
allýlfenoxýasetat	7493-74-5	Vökvi	0,3	Utan flokka	Utan flokka
ísóprópanól	67-63-0	Vökvi	0,3	Utan flokka	Utan flokka
4-metýlþíóbensaldehýð	3446-89-7	Vökvi	1	Undirflokkur 2	Utan flokka
metýlsterat	112-61-8	Fast efni	1	Utan flokka	Utan flokka
heptýlbútýrat	5870-93-9	Vökvi	1,7	Utan flokka	Utan flokka
hexýlsalisýlat	6259-76-3	Vökvi	2	Utan flokka	Utan flokka
sinnamaldehyð	104-55-2	Vökvi	2	Undirflokkur 2	Utan flokka (Valkvæður 3. undirflokkur ⁽³⁾)
1-dekanól ⁽²⁾	112-30-1	Vökvi	2,3	Undirflokkur 2	Undirflokkur 2
sýklamenaldehýð	103-95-7	Vökvi	2,3	Undirflokkur 2	Undirflokkur 2
1-brómhexan	111-25-1	Vökvi	2,7	Undirflokkur 2	Undirflokkur 2
2-klórmetýl-3,5-dímetýl-4-metoxýpýridín HCl	86604-75-3	Fast efni	2,7	Undirflokkur 2	Undirflokkur 2
Dí-n-própyldísúlfíð ⁽²⁾	629-19-6	Vökvi	3	Utan flokka	Undirflokkur 2
kalíumhýdroxíð (5% vatnslausn)	1310-58-3	Vökvi	3	Undirflokkur 2	Undirflokkur 2
Bensenþíól, 5-(1,1-dímetýlétýl)-2-metýl	7340-90-1	Vökvi	3,3	Undirflokkur 2	Undirflokkur 2
1-metýl-3-fenýl-1-píperasín	5271-27-2	Fast efni	3,3	Undirflokkur 2	Undirflokkur 2
Heptanal	111-71-7	Vökvi	3,4	Undirflokkur 2	Undirflokkur 2
tetraklóretýlen	127-18-4	Vökvi	4	Undirflokkur 2	Undirflokkur 2

⁽¹⁾ Val á íðefnum byggist á eftirfarandi viðmiðunum: i) Íðefnin fást á almennum markaði, ii) þau eru dæmigerð fyrir allt svið Draize-ertingarstiganna (frá ekki ertandi til mjög ertandi), iii) þau hafa vel skilgreinda efnafræðilega byggingu, iv) þau eru dæmigerð fyrir efnafræðilegu virknina sem notuð er í fullgildingarferlinu og v) þau hafa ekki mjög mikla eiturhrifaeiginleika (t.d. krabba-meinsvaldandi áhrif eða eiturhrif á æxlunarfæri) og þeim fylgir ekki óásættanlegur förgunarkostnaður.

⁽²⁾ Samkvæmt HSK Sp en ekki í reglugerð (EB) nr. 1272/2008

⁽³⁾ Íðefni sem eru ertandi fyrir kanínur en fyrir liggja áreiðanleg gögn um að þau séu ekki ertandi fyrir menn (31.–33. heimild).

III) Skilgreind gildi fyrir áreiðanleika og nákvæmni

8. Til að ákvarða áreiðanleika og gildi tillagðra, samsvarandi eða breyttra aðferða, sem til stendur að færa á milli rannsóknarstofa, skal gera prófun á öllum viðmiðunariðefnunum 20 í töflu 1 á a.m.k. þremur rannsóknarstofum. Ef einungis á að nota tillögðu aðferðina á einni rannsóknarstofu útheimtir fullgilding þó ekki fjölsetra prófun. Hinsvegar er nauðsynlegt að alþjóðlega viðurkenndir fullgildingaraðilar meti slíkar fullgildingarrannsóknir sjálfstætt í samræmi við alþjóðlegar viðmiðunarreglur (9. heimild). Prófa skal öll viðmiðunariðefnin 20 á hverri rannsóknarstofu í þremur sjálfstæðum keyrslum sem eru framkvæmdar með mismunandi vefjalotum og með hæfilegu millibili. Hver keyrsla skal samanstanda af a.m.k. þremur samskeiðaprófuðum, samhlíða vefjasýnum fyrir hvert viðkomandi prófunariðefni og neikvæðan og jákvæðan samanburð.
9. Útreikningar á áreiðanleika- og nákvæmnisgildum tillögðu aðferðarinnar skulu gerðir með hliðsjón af öllum viðmiðununum fjórum hér á eftir til að tryggja að gildi fyrir áreiðanleika og nákvæmni séu reiknuð út á fyrirframskilgreindan og samkvæman hátt:
 1. Einungis er hægt að nota gögn úr keyrslum í heilum keyrsluröðum (e. *complete run sequences*) til að reikna breytileika aðferðarinnar og forspárgildi (nákvæmni) innan hverrar rannsóknarstofu og milli rannsóknarstofa.
 2. Lokaflokkun hvers viðmiðunariðefnis á hverri hlutaðeigandi rannsóknarstofu skal fengin með því að nota meðalgildi lífvænleika í hinum mismunandi keyrslum innan heillar keyrsluraðar.
 3. Einungis er hægt að nota gögn um íðefni, sem hafa farið í gegnum heilar keyrsluraðir í öllum hlutaðeigandi rannsóknarstofum, til að reikna breytileika aðferðarinnar milli rannsóknarstofa.
 4. Útreikningur á nákvæmnisgildunum skal gerður samkvæmt spám frá sérhverri hinna mismunandi, hlutaðeigandi rannsóknarstofa fyrir viðmiðunariðefnin 20.

Í þessu samhengi samanstendur heil keyrsluröð af þremur sjálfstæðum keyrslum á einni rannsóknarstofu fyrir eitt prófunariðefni. „Heil keyrsluröð“ er keyrsluröð á einni rannsóknarstofu fyrir eitt prófunariðefni þar sem allar keyrslurnar þrjár eru gildar. Í því felst að ein ógild keyrsla ógildir heila keyrsluröð með þremur prófunum.

Samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu

10. Mat á samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu skal sýna að samræmi í flokkun (í 2. undirflokk og utan flokka í HSK SP eða reglugerð (EB) nr. 1272/2008), samkvæmt mismunandi, sjálfstæðum prófunarkeyrslum á viðmiðunariðefnunum 20 á einni rannsóknarstofu, sé 90% eða meira.

Samanburðarnákvæmni milli rannsóknarstofa

11. Mat á samanburðarnákvæmni milli rannsóknarstofa er ekki nauðsynlegt ef aðeins skal nota tillagða prófunaraðferð á einni rannsóknarstofu. Ef færa á aðferðir milli rannsóknarstofa skal samræmi í flokkun (í 2. undirflokk og utan flokka í HSK SP eða reglugerð (EB) nr. 1272/2008), samkvæmt mismunandi, sjálfstæðum prófunarkeyrslum á viðmiðunariðefnunum 20, helst hjá minnst þremur rannsóknarstofum, vera 80% eða meira.

Forspárgeta (nákvæmni)

12. Nákvæmni (næmi, sértæki og heildarnákvæmni) tillögðu, samsvarandi eða breyttu aðferðarinnar skal vera a.m.k. sambærileg við fullgiltu tilvísunaraðferðina eða meiri, að teknu tilliti til viðbótarupplýsinga varðandi gildi í dýrategundinni sem miðað er við (tafla 2). Næmið skal vera jafnt eða meira ($\geq$) en 80% (2., 8. og 23. heimild). Þó gildir frekari, sértæk takmörkun um næmi tillögðu aðferðarinnar til prófunar í glasi þar eð aðeins tvö íðefni í 2. undirflokki, samkvæmt prófun í lífi, þ.e. 1-dekanól og dí-n-própýldisúlfíð, mega flokkast ranglega með aðferðinni sem utanflokka hjá fleiri en einni hlutaðeigandi rannsóknarstofu. Sértækið skal vera jafnt eða meira ($\geq$) en 70% (2., 8. og 23. heimild). Það eru ekki fleiri takmarkanir að því er varðar sértæki tillögðu aðferðarinnar til prófunar í glasi, þ.e. hverri hlutaðeigandi rannsóknarstofu er heimilt að rangflokka íðefni, sem eru prófuð í lífi, sem utanflokka, að því tilskildu að lokasértæki prófunaraðferðarinnar sé innan ásættaðanlegra marka. Heildarnákvæmnin skal vera jöfn eða meiri ($\geq$) en 75% (2., 8. og 23. heimild). Þó að næmi fullgiltu tilvísunaraðferðarinnar, sem er reiknað út fyrir viðmiðunariðefnin 20 í töflu 1, sé 90% er skilgreinda gildið fyrir lágmarksnæmi, sem þarf til að samsvarandi eða breytt aðferð teljist gild, ákvarðað 80% þar eð vitað er að bæði 1-dekanól (íðefni með óvissa flokkun) og dí-n-própýldisúlfat (falsneikvætt með fullgiltu tilvísunaraðferðinni) eru ekki ertandi fyrir menn (31.–33. heimild) þótt þau greinist ertandi í prófun á kaninum. Þar eð líkón með endurgerðri húðþekju manns byggjast á frumum manns geta þau gefið þá spá fyrir þessi íðefni að þau séu ekki ertandi (utan flokka í HSK SP eða reglugerð (EB) nr. 1272/2008).

Tafla 2

Forspárgildin fyrir næmi, sértæki og heildarnákvæmni sem krafist er til að samsvarandi eða breytt aðferð teljist gild

Næmi	Sértæki	Heildarnákvæmni
≥ 80%	≥ 70%	≥ 75%

Viðmiðanir fyrir samþykkt rannsóknar

13. Hugsanlegt er að ein eða fleiri prófanir á einu eða fleiri prófunariðefnum uppfylli ekki samþykktarviðmiðanir prófunar fyrir prófunar- og samanburðariðefnin eða séu ekki samþykktarhæfar af öðrum ástæðum. Heimilt er að gera að hámarki tvær viðbótarprófanir fyrir hvert prófunariðefni (endurprófun) til að bæta upp gögn sem vantar. Nánar tiltekið: þar eð einnig þarf að gera samskeiða prófun á jákvæða og neikvæða samanburðinum við endurprófun má að hámarki gera tvær viðbótarkeyrslur fyrir hvert prófunariðefni.
14. Hugsanlegt er að jafnvel eftir endurprófun náist ekki sá lágmarksfjöldi þriggja gildra keyrslna, sem er tilskilinn fyrir hvert prófað iðefni, fyrir hvert viðmiðunariðefni á hverri hlutaðeigandi rannsóknarstofu og því sé gagnaefniviðurinn ófullnægjandi. Í slíkum tilvikum skal uppfylla allar eftirfarandi þrjár viðmiðanir til að gagnasöfnin teljist ásættanleg:
 1. Öll viðmiðunariðefnin 20 skulu fara í gegnum a.m.k. eina heila keyrsluröð.
 2. Á hverri af minnst þremur hlutaðeigandi rannsóknarstofum skulu a.m.k. 85% keyrsluraðanna vera heilar (fyrir 20 iðefni, þ.e. þrjár ógildar keyrsluraðir eru heimilar hjá einni rannsóknarstofu).
 3. Að minnsta kosti 90% af öllum hugsanlegum keyrsluröðum frá minnst þremur rannsóknarstofum verða að vera heilar (fyrir 20 iðefni sem eru prófuð hjá þremur rannsóknarstofum, þ.e. alls 6 ógildar keyrsluraðir eru heimilar).“

3. Eftirfarandi kaflar bætist við:

„B.49 SMÁKJARNAPRÓFUN Í GLASI Á SPENDÝRAFRUMUM

INNGANGUR

1. Smákjarnaprófun í glasi er prófun á erfðaeiturhrifum til að greina smákjarna í umfrymi í millifasa frumna. Smákjarnar geta átt uppruna sinn í brotum af óheftum litningum (þ.e. sem vantar þráðhaft) eða heilum litningum sem ná ekki að færast að skautunum í síðfasa frumuskiptingar. Prófunin greinir virkni litningaskemmandi og mislitununarvaldandi iðefna (efna og blandna) (1. og 2. heimild) í frumum sem hafa skipt sér meðan á váhrifum frá prófunarefninu stóð eða eftir það. Þessi prófunaraðferð gerir kleift að nota aðferðarlýsingar með og án aktín-fjölliðunarlátans sýtókalasíns-B (e. *actin polymerisation inhibitor cytochalasin B (cytoB)*). Ef sýtókalasíni-B er bætt við fyrir markmitósuna (e. *targeted mitosis*) er hægt að ákvarða og greina valvíst tíðni smákjarna í frumum sem hafa lokið einu jafnskiptingarferli vegna þess að slíkar frumur eru tvíkjarna. Þessi prófunaraðferð gerir einnig kleift að nota aðferðarlýsingar án hindrunar á umfrymisskiptingu (e. *cytokinesis block*), að því tilskildu að frumurnar í greiningarhópnum hafi skipt sér.
2. Auk þess að nota smákjarnaprófun í glasi til að greina iðefni (efni og blöndur) sem framkalla smákjarna geta hindrun á umfrymisskiptingu, ónæmisefnafræðileg merking þráðhalda eða þáttatengingar með þráðhafts- eða litningsendaþreifurum (flúrljómandi, staðbundin þáttatenging (FISH-tækni)) einnig veitt upplýsingar um gangvirki litningaskemmda og myndunar smákjarna (5.–16. heimild). Hægt er að nota aðferðir með merkingu og þáttatengingu ef það er aukning í smákjarnamyndun og rannsakandinn vill ákvarða hvort aukningin hafi verið af völdum atburða sem valda litningaskemmdum og/eða sem valda mislitnun.
3. Smákjarnar sýna fram á skaða sem hefur flust áfram til dótturfruma en litningabreytingar sem finnast í frumum í miðfasa flytjast ekki endilega áfram. Þar eð hægt er að meta smákjarna í frumum í millifasa á tiltölulega hlutlægan hátt þarf starfsfólk rannsóknarstofunnar aðeins að ákvarða hvort frumurnar hafa skipt sér eða ekki og í hve mörgum frumum séu smákjarnar. Þar af leiðandi er hægt að meta efnablöndurnar frekar hratt og hafa greininguna sjálfvirka. Það er því hagnýtt að greina þúsundir frumna í hverri meðhöndlun í stað hundraða frumna en það eykur styrk prófunarinnar. Þar eð smákjarnar geta orðið til út frá litningum sem sitja eftir er unnt að greina efni sem valda mislitnun og sem erft er að rannsaka í hefðbundnum prófunum á litningabreytingum, t.d. eins og þeirri sem er lýst í OECD-viðmiðunareglu 473 um prófanir (kafla B.10 í þessum viðauka) (17. heimild). Smákjarnaprófun í glasi gerir þó ekki kleift að greina iðefni sem valda fjöllitnun frá þeim sem valda litningaskemmdum, án sérstakra aðferða, s.s. FISH-tækninnar sem lýst er í 2. mgr.

4. Að jafnaði eru notaðar ræktaðar frumur manns eða nagdýrs við smákjarnaprófun í glasi. Hún myndar breiðan grundvöll undir rannsóknir í glasi á mættinum til litningaskemmda þar eð hægt er að greina bæði efni sem valda mislitnun og efni sem valda litningaskemmdum.
5. Smákjarnaprófun í glasi er traust og árangursrík fyrir margskonar frumugerðir, hvort sem sýtokalasin-B er notað eða ekki. Til eru víðtæk gögn sem styðja gildi smákjarnaprófunar í glasi þar sem notaðar eru margskonar nagdýrafrumulínur (CHO, V79, CHL/IU og L5178Y) og eitelfrumur manns (18.–31. heimild). Meðal þeirra eru einkum alþjóðlegar fullgildingarrannsóknir, sem „*Société Française de Toxicologie Génétique (SFTG)*“ gerði (18.–22. heimild), og skýrslur frá „*International Workshop on Genotoxicity Testing*“ (4. og 16. heimild). Fyrirliggjandi gögn hafa einnig verið endurmetin með afturvirkri fullgildingarrannsókn á grundvelli vægis rökstuddra vísbindinga, sem Evrópumíðstöð um fullgildingu staðgönguaðferða (ECVAM) á vegum framkvæmdastjórnar Evrópusambandsins gerði, og vísindaleg ráðgjafarnefnd Evrópumíðstöðvarinnar hefur fallist á að prófunaraðferðin sé vísindalega gild (32.–34. heimild). Notkun á eitilímfrumulínu úr mönnum TK6 (35. heimild), HepG2-frumum (36. og 37. heimild) og fyrsta stigs fósturfrumum úr gullhamstri (e. *Syrian Hamster*) (38. heimild) hefur verið lýst þótt þær hafi ekki verið notaðar í fullgildingarrannsóknum.

SKILGREININGAR

6. Skilgreiningar, sem eru notaðar, eru gefnar upp í 1. viðbæti.

ATRIÐI SEM ÞARF AÐ HAFA Í HUGA Í UPPHAFI

7. Prófanir, sem eru gerðar í glasi, útheimta að jafnaði útræna efnaskiptavirkjun nema frumurnar hafi efnaskiptasvörun við efnið sem er verið að prófa. Útrænt kerfi efnaskiptavirkjunar getur ekki líkt fullkomlega eftir þeim aðstæðum sem ríkja í lífi. Þess skal gætt að ekki komi upp aðstæður sem gætu leitt til niðurstaðna sem eru jákvæðar vegna gervinga, endurspeglar ekki eðlislæg stökkbreytihrif og geta skapast vegna þátta eins og greinilegra breytinga á pH-styrk eða ósmóalstyrk eða vegna mikilla frumueiturhrifa (39.–41. heimild). Ef prófunariðefnið veldur breytingu á pH-styrk ætisins þegar því er bætt í skal stilla pH-styrkinn af, helst með því að jafna stofnlausnina svo að allt rúmmál haldist eins við allan prófunarstyrk og fyrir allan samanburð.
8. Við greiningu á framköllun smákjarna þarf mítósa að hafa farið fram, bæði í meðhöndluðu og ómeðhöndluðu ræktinni. Það gefur mestar upplýsingar að telja smákjarna í frumum sem hafa lokið einni mítósu að fullu meðan á meðhöndlun með prófunarefninu stóð eða eftir hana.

MEGINREGLA PRÓFUNARINNAR

9. Frumur, ræktaðar úr manna- eða spendýrafrumum, eru látnar verða fyrir váhrifum frá prófunarefninu, bæði með og án útrænnar efnaskiptavirkjunar, nema notaðar séu frumur sem hafa fullnægjandi getu til efnaskiptavirkjunar. Samskeiða samanburður með leysi eða burðarefni og jákvæðum samanburðaríðefnum er hafður með í öllum prófunum.
10. Frumurnar eru ræktaðar nógu lengi, meðan á váhrifum vegna prófunarefnisins stendur eða eftir þau, til að skemmdir á litningum eða spólu leiði til myndunar smákjarna í frumum í millifasa. Að öllu jöfnu skal prófunarefnið vera fyrir hendi meðan á mítósu stendur ef það á að valda mislitnun. Litaðar frumur í millifasa eru heimtar (e. *harvested*) og greint hvort í þeim séu smákjarnar. Best er að telja aðeins smákjarna í þeim frumum sem luku mítósu að fullu meðan á váhrifum frá prófunarefninu stóð eða á tímabilinu eftir váhrif, ef það tímabil er notað. Í ræktum, sem hafa verið meðhöndlaðar með hindrun á umfrymisskiptingu, er þessu náð fram með því að telja aðeins frumur sem eru tvíkjarna. Ef ekki er notuð hindrun á umfrymisskiptingu er mikilvægt að sýna fram á líklegt sé að frumurnar, sem eru greindar, hafi skipt sér meðan á váhrifum frá prófunarefninu stóð eða eftir þau. Mikilvægt er að sýna fram á, í öllum aðferðarlýsingum, að frumufjölgun hafi orðið bæði í samanburðarræktinni og meðhöndluðu ræktinni og það skal metið í ræktunum (eða í samhliða ræktunum), sem smákjarnar eru taldir í, að hvaða marki prófunarefnið hafi framkallað frumueiturhrif eða frumuhamningu (e. *cytostasis*).

LÝSING Á GREININGUNNI

Undirbúningur

11. Nota má eitelfrumur, sem eru ræktaðar beint úr útæðablóði manns (5., 19., 42. og 43. heimild), og ýmsar nagdýrafrumulínur, s.s. CHO, V79, CHL/IU og L5178Y (18.–22., 25.–28. og 30. heimild). Rökstuðningur fyrir notkun á öðrum frumulínum og frumugerðum skal byggjast á nothæfi þeirra, sem sýnt er fram á í prófuninni, eins og lýst er í þættinum um viðmiðanir fyrir ásætlanleika. Þar eð bakgrunnstíðni (e. *background frequency*) smákjarna hefur áhrif á næmi prófunarinnar er mælt með því að nota frumugerðir sem hafa lága og stöðuga bakgrunnstíðni smákjarnamyndunar.

12. Eitilfrumur úr útæðablóði manns skulu fengnar úr ungum, heilbrigðum einstaklingum (u.þ.b. 18–35 ára) sem reykja ekki og sem ekki er vitað til að hafi nýlega orðið fyrir váhrifum frá íðefnum, sem valda erfðaeiturhrifum, eða frá geislun. Ef frumur úr fleiri en einum gjafa eru hópaðar fyrir notkun skal tilgreina fjölda gjafanna. Tíðni smákjarna eykst með aldri og þessi leiðni er greinilegri hjá konum en körlum (44. heimild) og skal taka tillit til þess þegar valdar eru gjafafrumur til hópunar.

Æti og ræktunaraðstæður

13. Til að viðhalda frumum í rækt skal nota viðeigandi ræktunaræti og láta þær standa við heppilegar aðstæður (ræktunarlát, styrkur CO², hiti og raki). Fylgjast skal að staðaldri með skilgreindum frumulínum og -stofnum til að ganga úr skugga um að dæmigerður litningafjöldi sé stöðugur og að ekki sé um berfrymingasmit að ræða, en ekki skal nota frumur með slíku smiti eða ef dæmigerður litningafjöldi hefur breyst. Nauðsynlegt er að vita hver eðlileg lengd frumuhringisins er við ræktunaraðstæðurnar sem eru notaðar í prófunarstofunni. Ef umfrymisskipting er hindruð skal styrkur skiptingarlatans (e. *cytokinesis inhibitor*) bestaður fyrir þá tilteknu frumugerð og skal sýnt fram á að með honum fáiðst nóg af tvíkjarna frumum til talningar.

Tilreiðsla rækta

14. Skilgreindar frumulínur og -stofnar: frumur eru teknar úr geymslustofnum, sáð á ræktunaræti, í þeim þéttleika að ræktirnar renni ekki saman í einlagi (e. *monolayer*) og ræktir í sviflausn nái ekki of miklum þéttleika áður en frumurnar eru heimtar, og látnar standa við 37 °C.
15. Eitilfrumur: heilblóð, sem er meðhöndlað með segavarnarefni (t.d. heparíni), eða stakar eitilfrumur eru ræktaðar, að viðbættum ræsi fyrir frumuskíptingar, t.d. fýtóhemaglútínini (e. *phytohemagglutinin*, (PHA)), áður en kemur að váhrifum frá prófunarefninu og sýtókallasíni-B.

Efnaskiptavirkjun

16. Nota skal útræn efnaskiptakerfi þegar notaðar eru frumur sem hafa ófullnægjandi getu til útrænna efnaskipta. Algengast er að nota kerfi með hvatberasneyddum frumusafa (hér á eftir „S9“) með viðbættum hjálparþætti, sem er unninn úr nagdýralífur og meðhöndlaður með ensímörvandi efnum, s.s. Aroclor 1254 (45. og 46. heimild), eða blöndu fenóbarbitóns og β-naptóflavóns (46.–49. heimild). Síðarnefnda samsetningin stríðir ekki gegn Stokkhólmssamningnum um þrávirk lífræn efni (50. heimild) né reglugerð (EB) nr. 850/2004 um þrávirk, lífræn mengunarefni (66. heimild) og sýnt hefur verið fram á að hún sé jafn árangursrík og Aroclor 1254 til að kalla fram oxíðasa sem gegna mismunandi hlutverki (46.–49. heimild). S9 er venjulega hafður í styrk sem er frá 1–10% að rúmmálshlutfalli í síðasta prófunarætinu. Ástand efnaskiptavirkjunarkerfis getur ráðist af því úr hvaða flokki prófunaríðefnið er og í sumum tilvikum getur hentað að nota S9 í fleiri en einum styrkleika.
17. Erfðabreyttar frumulínur, sem tjá sérhæfð, virkjandi ensím úr mönnum eða nagdýrum, geta útilokað þörfina á útrænu efnaskiptavirkjunarkerfi og hægt er að nota þær sem prófunarfrumurnar. Í þeim tilvikum skal færa vísindaleg rök fyrir vali á frumulínunum sem eru notaðar, t.d. með gildi oxíðasa, sem gegna mismunandi hlutverki, fyrir efnaskipti prófunarefnisins (51. heimild) og svörum þeirra við efnum, sem eru þekkt að því að valda litningaskemmdum, og efnum sem valda mislitnun (sjá þáttinn um viðmiðanir fyrir ásættanleika). Hafa skal í huga að efnið, sem er prófað, tekur e.t.v. ekki breytingum í efnaskiptum fyrir tilstilli tjáðu oxíðasanna, sem gegna mismunandi hlutverki, og að í því tilviki eru neikvæðar niðurstöður ekki til marks um að ekki geti verið smákjarni í prófunarefninu.

Undirbúningur prófunarefnis

18. Íðefni í föstu formi skulu leyst upp í viðeigandi leysum eða burðarefnum og, ef við á, þynnt áður en frumurnar eru meðhöndlaðar. Setja má fljótandi íðefni beint út í prófunarkerfin og/eða þynna þau fyrir meðhöndlunina. Lofttegundir eða rokgjörn íðefni skulu prófuð með viðeigandi breytingum á staðlaðri aðferðarlýsingu, s.s. meðhöndlun í innsigliðum kerjum (52. og 53. heimild). Nota skal ferskar blöndur af prófunarefninu nema gögn um stöðugleika staðfesti að efnið þoli geymslu.

Prófunaraðstæður

Leysar eða burðarefni

19. Leysirinn eða burðarefnið skal ekki hvarfast við prófunarefnið eða vera ósamrýmanlegt við lífun frumnanna eða viðhald S9-virkinnar við styrkinn sem er notaður. Ef notaðir eru aðrir leysar eða önnur burðarefni en hin velþekktu (t.d. vatn, frumuréktaræti eða dímetýlsúlfoxíð) skal notkun þeirra studd gögnum sem sýna að þau séu samrýmanleg við prófunarefnið og hafi ekki erfðaeiturhrif. Mælst er til þess, verði því við komið, að fyrst sé kannað hvort nota megí vatnskenndan leysi eða burðarefni.

Notkun sýtókalsíns-B til að hindra umfrymisskiptingu

20. Einn mikilvægasti þátturinn í framkvæmd smákjarnaprófunarinnar í glasi er að tryggja að frumurnar, sem er talið í, hafi lokið mítósu að fullu meðan á meðhöndluninni stóð eða, ef um það er að ræða, á stöðutímabilinu eftir meðhöndlun. Sýtókalsín-B er efnið sem er mest notað til að hindra umfrymisskiptingu vegna þess að það letur samsöfnun aktíns og kemur þannig í veg fyrir aðskilnað dótturfrumna eftir mítósu, sem aftur hefur í för með sér myndun tvíkjarna frumna (5., 54. og 55. heimild). Því er hægt að takmarka talningu á smákjörnum við frumur sem hafa lokið mítósu meðan á meðhöndlun stóð eða eftir hana. Hægt er að mæla áhrif prófunarefnisins á hvarfafræði frumufjölgunar um leið. Ef eitilfrumur úr mönnum eru notaðar skal nota sýtókalsín-B til að hindra umfrymisskiptingu vegna þess að lengd frumuhringja er breytileg innan rækta og milli gjafa og vegna þess að eitilfrumur bregðast ekki allar við fýtóhemaglútíníni. Aðrar aðferðir hafa verið notaðar þegar gerðar eru prófanir á frumulínum til að ákvarða hvort frumurnar, sem verið er að telja í, hafi skipt sér og er fjallað um þær aðferðir hér á eftir (sjá. 26. mgr.)
21. Rannsóknarstofan skal ákvarða viðeigandi styrk sýtókalsíns-B fyrir hverja frumugerð til að ná fram kjörtíðni tvíkjarna frumna í samanburðarræktinni með leysinum eða burðarefninu. Viðeigandi styrkur sýtókalsíns-B er að jafnaði milli 3 og 6 µg/ml.

Mælingar á frumufjölgun og frumueiturhrifum og val á styrk váhrifa

22. Þegar hæsti styrkur prófunarefnis í prófun er ákvarðaður skal forðast styrk sem getur valdið svörun sem er jákvæð vegna gervinga, s.s. styrk sem veldur óhóflegum frumueiturhrifum, útfellingu í ræktunaráttinu og greinilegum breytingum á pH-styrk eða osmólalstyrk (39.–41. heimild).
23. Gerðar eru mælingar á frumufjölgun til að tryggja að meðhöndluðu frumurnar hafi lokið mítósu meðan á prófuninni stóð og að meðhöndlun fari fram við viðeigandi styrk frumueiturhrifa (sjá 29. mgr.) Ákvarða skal frumueiturhrif með og án efnaskiptavirkjunar í frumum, sem þarfnast efnaskiptavirkjunar, með því að nota hlutfallslega aukningu frumufjölda (e. *relative increase in cell counts* (RICC)) eða hlutfallslega tvöföldun hóps (e. *relative population doubling* (RPD))(sjá formúlur í 2. viðbæti) nema notað sé sýtókalsín-B. Ef sýtókalsín-B er notað er hægt að ákvarða frumueiturhrif með því að nota eftirmyndunarstuðulinn (e. *replication index* (RI)) (sjá formúlu í 2. viðbæti).
24. Meðhöndlun með sýtókalsíni-B og mælingar á hlutfallslegri tíðni einkjarna, tvíkjarna og margkjarna frumna í ræktinni er nákvæm aðferð við magngreiningu á áhrifum á frumufjölgun og frumueiturhrif frumuhemjandi virkni meðhöndlunar (5. heimild) og tryggir að aðeins er talið í frumum sem hafa skipt sér meðan á meðhöndlun stóð eða eftir hana.
25. Í rannsóknnum, þar sem sýtókalsín-B er notað, er hægt að magngreina frumuhamningu eða frumueiturhrif, með því að nota fjölgunarstuðulinn fyrir frumur, sem skipting umfrymis er hindruð í (e. *cytokinesis-block proliferation index* (CBPI)) (5., 26. og 56. heimild), eða leiða það af eftirmyndunarstuðli a.m.k. 500 frumna í hverri rækt (sjá formúlur í 2. viðbæti). Ef sýtókalsín-B er notað til að meta frumufjölgun skal ákvarða fjölgunarstuðul fyrir frumur, sem skipting umfrymis hefur verið hindruð í, eða eftirmyndunarstuðul út frá a.m.k. 500 frumum í hverri rækt. Þessar mælingar, ásamt öðrum, er hægt að nota til að meta frumueiturhrif með því að bera saman gildi í meðhöndluðu ræktinni og samanburðarræktinni. Mat á öðrum merkjum um frumueiturhrif (t.d. samrennsli (e. *confluency*), frumufjöldi, stýrður frumudauði, drep, talning á frumum í miðfasa) getur veitt gagnlegar upplýsingar.
26. Í rannsóknnum, þar sem sýtókalsín-B er ekki notað, er nauðsynlegt að sýna fram á að frumurnar í ræktinni, sem talið er í, hafi skipt sér meðan á meðhöndluninni með prófunarefninu stóð eða eftir hana því að annars geta niðurstöðurnar orðið falsneikvæðar. Meðal aðferða, sem hafa verið notaðar til að tryggja að talið sé í frumum sem hafa skipt sér, er íblöndun og því næst greining á brómdeoxýrídíni til að finna frumur sem hafa fjölgað sér (57. heimild), myndun klóna þegar frumur úr stöðugum frumulínum eru meðhöndlaðar og talið er í þeim á staðnum á smásjargleri (fjölgunarstuðull (e. *proliferation index* (PI)) (25.–28. heimild) eða mæling á hlutfallslegri tvöföldun hóps eða hlutfallslegri aukningu frumufjölda eða aðrar áreiðanlegar aðferðir (16., 56., 58. og 59. heimild) (sjá formúlur í 2. viðbæti). Mat á öðrum merkjum um eiturrhrif eða frumuhamningu (t.d. samrennsli, frumufjöldi, stýrður frumudauði, drep eða talning á frumum í miðfasa) getur veitt gagnlegar upplýsingar.
27. Meta skal a.m.k. þrenns konar prófunarstyrkleika sem unnt er að greina. Til þess að það náist getur verið nauðsynlegt að gera rannsóknina með fleiri styrkleikum og minna bili á milli styrkleika og greina myndun smákjarna við þá styrkleika þar sem viðeigandi svið frumueiturhrifa kemur fram. Önnur aðferð er að gera forprófun á frumueiturhrifum til að þrengja sviðið fyrir endanlegu prófununina.
28. Hæsti styrkur ætti að ná fram $55 \pm 5\%$ frumueiturhrifum. Hærrí styrkur getur framkallað skemmdir á litningum sem annars stigs áhrif frumueiturhrifa (60. heimild). Ef frumueiturhrif verða skal prófunarstyrkurinn, sem er valinn, ná yfir svið sem veldur allt frá $55 \pm 5\%$ frumueiturhrifum til lítilla eða engra frumueiturhrifa.

29. Ef hvorki mælast frumueiturhrif né útfelling skal hæsti prófunarstyrkur samsvara 0,01 M, 5 mg/ml eða 5 µl/ml, eftir því hvort er lægra. Munurinn á styrkleikum, sem eru valdir fyrir greininguna, skal að öllu jöfnu ekki vera meiri en tugabrep. Það getur reynst nauðsynlegt að hafa muninn á styrkleikum prófunarefnisins enn minni ef ferill styrkháðrar svörunar þess er brattur til þess að einnig sé hægt að telja í ræktum á styrksviði mildra eða lítilla eiturhrifa.
30. Ef leysni er takmarkandi þáttur skal hámarksstyrkur, ef hann takmarkast ekki af frumueiturhrifum, vera lægsti styrkur sem veldur lágmarksútfellingu sem er sjáanleg í ræktunum, að því tilskildu að útfellingin trufla ekki talninguna. Mat á útfellingu skal unnið með aðferðum á borð við ljössmásjá sem greinir útfellingu sem er viðvarandi eða sem birtist á meðan á ræktinni stendur (við lok meðhöndlunarinnar).
- Samanburður
31. Í hverri tilraun skal vera samskeiða, jákvæður samanburður og samanburður með leysi eða burðarefni, bæði með efnaskiptavirkjun og án hennar.
32. Jákvæður samanburður er nauðsynlegur til að sýna fram á getu frumanna, sem eru notaðar, og aðferðarlýsingarinnar fyrir prófunina til að greina efni sem valda litningaskemmdum og efni sem valda mislitnun og til að staðfesta efnaskiptagetu S9-efnablöndunnar. Við jákvæða samanburðinn skal nota efni sem eru þekkt að því að valda myndun smákjarna við styrkleika sem er búist við að valdi lítilli en samanburðarnákvæmri aukningu umfram bakgrunninn og sýni fram á næmi prófunarkerfisins. Velja skal styrkleika fyrir jákvæða samanburðinn þannig að áhrifin séu skýr en þó þannig að sá sem les af átti sig ekki strax á því hvert kóðaða sýnisgerið er.
33. Nota skal efni sem veldur litningaskemmdum og þarf efnaskiptavirkjun (t.d. með sýklófosfamíði eða bensó[a]pýreni) til að sýna fram á bæði efnaskiptagetu prófunarkerfisins og hæfni prófunarkerfisins þess til að greina efni sem valda litningaskemmdum. Nota má önnur jákvæð samanburðarefni ef færð eru rök fyrir því. Þar eð sum jákvæð samanburðarefni, sem þurfa efnaskiptavirkjun, geta verið virk án útrænnar efnaskiptavirkjunar við tiltekna meðhöndlunaraðstæður eða í tilteknum frumulínum skal prófa þörfina fyrir efnaskiptavirkjun og virkni S9-efnablöndunnar á valinni frumulínu og við valda styrkleika.
34. Eins og sakir standa er ekki vitað um efni sem valda mislitnun og þurfa efnaskiptavirkjun fyrir erfðaeiturhrifavirkni sína (16. heimild). Jákvæð samanburðarefni, sem nú teljast ásættanleg til að sýna fram á mislitnunarvirkni, eru t.d. kolsísín og vínblastín. Nota má önnur íðefni ef þau framkalla smákjarna eingöngu eða aðallega með mislitnunarvirkni. Til að koma í veg fyrir þörfina á tveimur jákvæðum samanburðariðefnum (vegna litningaskemmda og mislitnunar) án efnaskiptavirkjunar er hægt að nota mislitnunarvaldandi samanburðarefnið sem jákvæðan samanburð án S9 og samanburðarefnið sem veldur litningaskemmdum er hægt að nota til að prófa hvort kerfið, sem er notað til efnaskiptavirkjunar, sé fullnægjandi. Nota skal jákvæðan samanburð, bæði fyrir litningaskemmandi og mislitnunarvaldandi efni, í frumum sem þarfnast ekki S9. Ráðlögð efni í jákvæðan samanburð eru í 3. viðbæti.
35. Kanna má hvort nota megi íðefni við jákvæða samanburðinn sem eru úr sama flokki og prófunarefnið. Öll jákvæð samanburðariðefni skulu hafa frumugerðinni og aðstæðunum við virkjun.
36. Samanburður með leysi eða burðarefni skal hafður með í hvert sinn sem frumur eru heimtar. Auk þess skal nota neikvæðan samanburð án meðhöndlunar nema fyrir liggja birt eða rannsóknarsöguleg samanburðargögn rannsóknarstofunnar sem sýna fram á að sá leysir, sem var valinn, hafi hvorki erfðaeiturhrif né önnur skaðleg áhrif.

PRÓFUNARAÐFERÐ

Áætlun um meðhöndlun

37. Það er mikilvægt að meðhöndla nægilegan fjöldi frumna með prófunarefninu á öllum stigum frumuhrings þeirra til þess að hámarka líkurnar á að greina efni sem veldur mislitnun eða efni sem veldur litningaskemmdum á tilteknu stigi í frumuhringnum. Meðhöndlunaráætlunin fyrir frumulínur og fyrsta stigs frumuræktir getur því verið öðruvísi en áætlunin fyrir eitilfrumur sem þurfa örvun með frumuskiptingaræsi (e. *mitogenic stimulation*) til að hefja frumuhring sinn og það er fjallað um þær í 41.–43. mgr.) (16. heimild).
38. Fræðilegar athuganir, sem og birt gögn, benda til þess að flest efni, sem valda mislitnun og litningaskemmdum, greinist með stutttri meðhöndlun sem varir í 3–6 klukkustundir, með eða án S9, síðan er prófunarefnið fjarlægð og við tekur vaxtarskeið sem nemur 1,5–2,0 frumuhringjum (6. heimild). Sýni eru tekin úr frumunum eftir að tími, sem jafngildir 1,5–2,0 sinnum eðlilegum frumuhring (þ.e. án meðhöndlunar), er liðinn frá annaðhvort upphafi meðhöndlunar eða lokum hennar (sjá töflu 1). Framlengja má sýnatökutímann eða afturbatátímann ef vitað er eða grunur leikur á að prófunarefnið hafi áhrif á lengd frumuhringsins (t.d. þegar verið er að gera prófun á kinnisleifahliðstæðum).

39. Þar eð S9-efnablöndur hafa hugsanlega frumueiturhrif á ræktaðar spendýrafrumur er framlenging á váhrifameðhöndlun um 1,5–2,0 eðlilega frumuhringi aðeins notuð án S9. Ef meðhöndlunin er framlengd eru valkostir fyrir hendi sem gera kleift að meðhöndla frumurnar með prófunaríðefninu með eða án sýtókalasíns-B. Með þeim valkostum er tekist á við aðstæður þar sem hugsanlegar víxlverkanir milli prófunarefnisins og sýtókalasíns-B kunna að valda áhyggjum.
40. Ráðlagðar áætlanir um meðhöndlun eru kynntar í töflu 1. Heimilt er að breyta þessum almennu áætlunum um meðhöndlun eftir stöðugleika eða hvarfgirni prófunarefnisins eða tilteknum vaxtareiginleikum frumnanna sem eru notaðar. Hefja skal og ljúka allri meðhöndlun meðan frumurnar eru í veldisvexti. Þessar áætlanir eru kynntar ítarlegar í 41.–47. mgr. hér á eftir.

Tafla 1

Tímasetningar meðhöndlunar og heimtar á frumum fyrir smákjarnaprófun í glasi

Eitilfrumur, fyrsta stigs frumur og frumulínur, meðhöndlaðar með sýtókalasíni-B	+ S9	Meðhöndlaðar í 3–6 klst., að viðbættum S9, S9 og meðhöndlunarætið eru fjarlægð, nýju æti og sýtókalasíni-B er bætt í, heimtar 1,5–2,0 eðlilegum frumuhringum síðar.
	– S9 Stutt váhrif	Meðhöndlaðar í 3–6 klst., meðhöndlunarætið er fjarlægt, nýju æti og sýtókalasíni-B er bætt í, heimtar 1,5–2,0 eðlilegum frumuhringum síðar.
	– S9 Framlengd váhrif	<i>Valkostur A:</i> Meðhöndlaðar í 1,5–2 eðlilega frumuhringi, að viðbættu sýtókalasíni-B, heimtar við lok váhrifatímabilsins. <i>Valkostur B:</i> Meðhöndlaðar í 1,5–2,0 eðlilega frumuhringi, prófunarefnið fjarlægt, nýju æti og sýtókalasíni-B er bætt í, heimtar 1,5–2,0 eðlilegum frumuhringjum síðar.

Frumulínur sem eru meðhöndlaðar án sýtókalasíns-B

(Eins og áætlanirnar um meðhöndlun sem lýst er hér að framan nema að því leyti að engu sýtókalasíni-B er bætt í)

Eitilfrumur, fyrsta stigs frumur og frumulínur með sýtókalasíni-B

41. Ef um er að ræða eitilfrumur er skilvirkasta aðferðin að hefja váhrif á þær frá prófunarefni 44–48 klst. eftir örvun með fýtohemaglútínini þegar samræming frumuhringjanna er horfin (5. heimild.) Í upphafsprófuninni eru frumur meðhöndlaðar með prófunarefninu í 3–6 klst. með og án S9. Meðhöndlunarætið er fjarlægt og í staðinn sett nýtt æti sem inniheldur sýtókalasín-B og frumurnar eru heimtar 1,5–2,0 eðlilegum frumuhringjum síðar.
42. Ef báðar upphafsprófanirnar með stuttu meðhöndluninni (3–6 klst.) eru neikvæðar eða tvíræðar er þeim fylgt eftir með framlengdri váhrifameðhöndlun án notkunar á S9. Tveir valkostir við meðhöndlun eru fyrir hendi og eru jafnásætlanlegir. Þó gæti átt betur við að velja valkost A ef um er að ræða örvaðar eitilfrumur þar eð dregið getur úr veldisvexti þeirra 96 klst. eftir örvunina. Auk þess skulu frumuræktir ekki hafa náð að renna saman þegar lokasýnið er tekið samkvæmt valkosti B.
- Valkostur A: Frumurnar eru meðhöndlaðar með prófunarefninu í 1,5–2,0 eðlilega frumuhringi og heimtar við lok meðhöndlunartímans.
 - Valkostur B: Frumurnar eru meðhöndlaðar með prófunarefninu í 1,5–2,0 eðlilega frumuhringi. Meðhöndlunarætið er fjarlægt og í staðinn sett nýtt æti og frumurnar heimtar eftir 1,5–2,0 eðlilega frumuhringi til viðbótar.
43. Fyrsta stigs frumur og frumulínur skal meðhöndla á samsvarandi hátt og eitilfrumur nema að því leyti að ekki þarf að örva þær með fýtohemaglútínini í 44–48 klst. Váhrifum á aðrar frumur en eitilfrumur skal haga þannig að frumurnar séu enn í veldisvaxtarfasa þegar rannsókninni lýkur.

Frumulínur án sýtókalasíns-B

44. Frumurnar skulu meðhöndlaðar í 3–6 tíma með og án S9. Meðhöndlunarætið er fjarlægð og í staðinn sett nýtt æti og frumurnar heimtar 1,5–2,0 eðlilegum frumuhringjum síðar.
45. Ef báðar upphafsprófanirnar með stuttu meðhöndluninni (3–6 klst.) eru neikvæðar eða tvíræðar er þeim fylgt eftir með framlengdri váhrifameðhöndlun (án notkunar á S9). Tveir valkostir við meðhöndlun eru fyrir hendi og eru báðir jafnásætlanlegir.
- Valkostur A: Frumurnar eru meðhöndlaðar með prófunarefninu í 1,5–2,0 eðlilega frumuhringi og heimtar við lok meðhöndlunartímans.
 - Valkostur B: Frumurnar eru meðhöndlaðar með prófunarefninu í 1,5–2,0 eðlilega frumuhringi. Meðhöndlunarætið er fjarlægð og í staðinn sett nýtt æti og frumurnar heimtar eftir 1,5–2,0 eðlilega frumuhringi til viðbótar.
46. Frumur í jafnskiptingu (mítósu) (þekkjast á því að þær eru hringlaga og losa sig frá yfirborðinu) geta verið til staðar í einlögum við lok 3–6 klst. meðhöndlunarinnar. Þar eð þessar frumur í jafnskiptingu losna auðveldlega geta þær glatast þegar ætið með prófunarefninu er fjarlægð. Þess skal gætt að safna þeim saman, þegar ætið er hreinsað, og setja þær aftur í ræktirnar til að glata ekki frumum sem eru í mítósu, og í áhættu með tilliti til myndunar smákjarna, þegar frumur eru heimtar.

Fjöldi rækta

47. Nota skal tvær eins ræktir fyrir hvern styrk prófunarefnis, fyrir ræktirnar með burðarefni eða leysi og fyrir neikvæða samanburðinn. Ef unnt er, á grundvelli rannsóknarsögulegra gagna rannsóknarstofunnar, að sýna fram á að breytileiki milli ræktanna tveggja sé í lágmarki getur verið ásætlanlegt að nota stakar ræktir. Ef stakar ræktir eru notaðar er mælt með því að greina fleiri styrkleika.

Heimt frumna og undirbúningur sýnisglerja

48. Hver rækt er heimt og unnin sér. Undirbúningur frumna getur falið í sér meðhöndlun í undirþrýstinni lausn en það stig er ekki nauðsynlegt ef fullnægjandi dreifing frumna næst með öðrum hætti. Nota má mismunandi aðferðir við undirbúning sýnisglerja, að því tilskildu að með þeim náist frumusýni af háum gæðum til talningar. Umfrými frumnanna skal haldið eftir til að unnt sé að greina smákjarna og (ef notuð er hindrun á umfrymisskiptingu) greina tvíkjarna frumur á áreiðanlegan hátt.
49. Hægt er að lita sýnisglerin með mismunandi aðferðum, s.s. Giemsa-litun eða litun með DNA-sértækum flúrlitum (59. heimild). Ef DNA-sértækir litir (t.d. akridinappelsínugult (61. heimild) eða Hoechst 33258 með pýróníni-Y (62. heimild)) eru notaðir má komast hjá sumum gervingum sem komið geta fram ef notaðir eru litir sem eru ekki DNA-sértækir. Nota má þráðhaldsmótefni (e. *anti-kinetochore antibodies*), FISH-aðferð með þráðhaftsþreifara sem nær yfir allt þráðhaftið (e. *FISH with pancentromeric DNA probes*) eða staðbundna merkingu með sértækum þráðhaftsvísnum sem nær yfir allt þráðhaftið (e. *primed in situ labelling with pancentromere-specific primers*), ásamt viðeigandi DNA andstæðulitun/mótlitun til að greina innihald smákjarna (litninga/litningabrot) ef upplýsingar um gangvirkið í myndun þeirra eru gagnlegar (15. og 16. heimild). Nota má aðrar aðferðir til að greina á milli efna sem valda litningaskemmdum og efna sem valda mislitun ef sýnt hefur verið fram á að þær séu árangursríkar.

Greining

50. Öll sýnisgler, þ.m.t. með sýnum með leysi eða burðarefni og samanburðariðefnunum, skulu kóðuð hvert um sig áður en kemur að smásjargreiningu. Einnig er hægt að greina kóðuð sýni með því að nota fullgilt, sjálfvirk frumflæðissjárkerfi eða myndgreiningarkerfi.
51. Í ræktum, sem eru meðhöndlaðar með sýtókalasíni-B, skal greina tíðni smákjarna í a.m.k. 2000 tvíkjarna frumum í hverjum styrkleika (a.m.k. 1000 tvíkjarnafrumur í hverri rækt og tvær ræktir í hverjum styrkleika). Ef notaðar eru stakar ræktir skal telja í a.m.k. 2000 tvíkjarna frumum í hverjum styrkleika úr þannig rækt. Ef tiltækar, tvíkjarna frumur til talningar í hverjum styrk í hverri ræktun eru miklu færri en 1000, eða færri en 2000 ef notuð er stök rækt, og ef ekki greinist umtalsverð aukning á smákjörnum skal prófunin endurtekin og notaðar fleiri frumur eða styrkleikar sem hafa minni eiturhrif, hvort sem betur á við. Þess skal gætt að telja ekki tvíkjarna frumur sem hafa óreglulega lögun eða ef mikill stærðarmunur er á kjörnum tveimur í þeim og ekki skal tvíkjarna frumum heldur ruglað saman við illa dreifðar, fjólkjarna frumur. Frumur, sem innihalda fleiri en tvo kjarna, skal ekki greina með tilliti til smákjarna þar eð grunntíðni smákjarna (e. *baseline micronucleus frequency*) getur verið hærri í þeim frumum (63. og 64. heimild). Talning í einkjarna frumum er ásætlanleg ef sýnt er fram á að prófunarefnið trufla virkni sýtókalasíns-B.

52. Í frumulínum, sem eru prófaðar án meðhöndlunar með sýtókalasíni-B, skal telja smákjarna í a.m.k. 2000 frumum í hverjum styrkleika (a.m.k. 1000 frumur í hverri rækt og tvær ræktir í hverjum styrkleika). Ef aðeins er notuð ein rækt í hverjum styrkleika skal telja í a.m.k. 2000 frumum úr þeirri rækt.
53. Ef notað er sýtókalasín-B skal ákvarða fjölgunarstuðul fyrir frumur, sem skipting umfrymis hefur verið hindruð í, eða eftirmyndunarstuðul til að meta frumufjölgun (sjá 2. viðbæti) með a.m.k. 500 frumur í hverri rækt. Við meðhöndlun án þess að bæta sýtókalasíni-B við er nauðsynlegt að færa sönnur á að frumurnar, sem talið er í, hafi fjölgað sér, eins og rætt er í 24.–27. mgr.

Viðmiðanir fyrir ásættanleika

54. Rannsóknarstofan, sem hyggst nota smákjarnaprófunina í glasi sem er lýst í þessari prófunaraðferð, skal sýna fram á getu sína til að greina áreiðanlega og nákvæmlega íðefni sem hafa þekkt mislitnunar- og litningaskemmdavirkni, með og án efnaskiptavirkjunar, sem og þekkt, neikvæð íðefni og nota til þess viðmiðunariðefnin í 3. viðbæti. Til að sanna getu sína til að nota þessa prófunaraðferð rétt skal rannsóknarstofan leggja fram gögn um að frumurnar, sem smákjarnamyndun er greind í, hafi lokið einni kjarnaskiptingu, ef prófunin er gerð án þess að nota sýtókalasín-B.
55. Ráðlagt er að nota íðefnin í 3. viðbæti sem viðmiðunariðefni. Hægt er að hafa staðgönguðefni eða viðbótariðefni með ef virkni þeirra er þekkt og ef þau framkalla smákjarna með sömu gangvirkjum og ef sýnt er fram á að þau skipti máli vegna íðefnanna sem verða prófuð með smákjarnaprófun í glasi. Rökstuðningur gæti falið í sér fullgildingarrannsókn þar sem notað er fjölbreytt úrval efna eða sem er beint að þrengra sviði sem miðast við íðefnaflokk prófunarefnisins eða gangvirki skemmdanna sem verið er að rannsaka.
56. Samanburður með leysi eða burðarefni og ómeðhöndlaðar ræktir eiga að veita samanburðarnákvæma, lága og samkvæma tíðni smákjarna (dæmigert er 5–25 smákjarnar í hverjum 1000 frumum fyrir þær frumugerðir sem eru tilteknar í 11. mgr.). Aðrar frumugerðir geta haft öðruvísi svörunarsvið sem skal ákvarða þegar þær eru fullgiltar til notkunar í smákjarnaprófuninni í glasi. Gögn úr samanburði með neikvæðum efnum, leysi og jákvæðum efnum skulu notuð til að ákvarða rannsóknarsöguleg svið fyrir samanburðinn. Nota skal þessi gildi til að ákveða hvort samskeiða, jákvæði og neikvæði samanburðurinn er fullnægjandi til notkunar í rannsókn.
57. Ef lagðar eru til minniháttar breytingar á aðferðarlýsingu fyrir prófunina (t.d. notkun sjálfvirkir tækni við talningu í stað handvirkir eða notkun nýrrar frumugerðar) skal sýna fram á árangur af breytingunni áður en litið er svo á að notkun breytta aðferðarlýsingarinnar sé ásættanleg. Þegar sýnt er fram á árangur felur það í sér að sýna fram á að hægt sé að greina mikilvægustu gangvirki litningarofs og litningafjölgunar eða -fækkunar og að hægt sé að ná jákvæðum og neikvæðum niðurstöðum sem eru viðeigandi fyrir flokk hvers efnis, eða fyrir breitt svið efna, sem prófa skal.

GÖGN OG SKÝRSLUGJÖF

Úrvinnsla niðurstaðna

58. Ef sú aðferð er notuð að hindra frymisskiptingu skal aðeins nota tíðni tvíkjarna frumna með smákjörnum (óháð fjölda smákjarna í hverri frumu) við mat á framköllun smákjarna. Greining á fjölda frumna með einn, tvo eða fleiri smákjarna getur veitt gagnlegar upplýsingar en er ekki skyldubundin.
59. Ákvarða skal samskeiða mælingar á frumueiturhrifum og/eða frumuhamningu í öllum meðhöndluðum ræktum og samanburðarræktum með leysi eða burðarefni (58. heimild). Reikna skal út fjölgunarstuðul fyrir frumur, sem skipting umfrymis hefur verið hindruð í, og eftirmyndunarstuðul fyrir allar meðhöndlaðar ræktir og samanburðarræktir til að mæla töf á frumuhring þegar notuð er sú aðferð að hindra frymisskiptingu. Ef ekki er notað sýtókalasín-B skal nota hlutfallslega tvöföldun hóps eða hlutfallslega aukningu frumufjölda eða fjölgunarstuðul (sjá 2. viðbæti).
60. Skrá skal sérstaklega gögn um hverja rækt. Auk þess skal taka öll gögn saman í töflu.
61. Íðefni, sem framkalla smákjarna í smákjarnaprófuninni í glasi, geta gert það af því þau framkalla litningarof, litningafækkun eða samsetningu af þessu tvennu. Gera má frekari greiningu með notkun þráðhaldsmótefna, staðbundinna þráðhaftssértækra þreifara eða öðrum aðferðum til að ákvarða hvort gangvirkið sem framkallar smákjarna sé vegna litningaskemmda- eða mislitnunarvirkni.

Mat og túlkun á niðurstöðum

62. Ekki er gerð krafa um sannprófun á skýrri, jákvæðri eða neikvæðri svörun með viðbótarprófunum. Unnt er að gera tvíærðar niðurstöður skýrari með því að greina 1000 frumur til viðbótar úr öllum ræktunum til að blindunin í rannsókninni glatist ekki. Ef þessi aðferð gefur ekki ljósar niðurstöður skal gera frekari prófanir. Í eftirfylgnitilraunum skal meta hvort breyta skuli mælipáttum rannsóknarinnar til að vikka svið aðstæðna eða þrengja það, eins og við á. Meðal mælipáttanna í rannsókninni, sem kemur til álita að breyta, er bilið milli mismunandi prófunarstyrkleika, tímasetning meðhöndlunar og frumuheimtar og/eða aðstæðurnar við efnaskiptavirkjunina.

63. Allmargar viðmiðanir eru notaðar til að ákvarða jákvæða niðurstöðu, s.s. styrktengd aukning eða tölfræðilega marktæk aukning á fjölda frumna sem innihalda smákjarna. Fyrst skal meta líffræðilegt gildi niðurstaðnanna. Athugun á því hvort mæld gildi eru innan eða utan rannsóknarsögulegs sviðs fyrir samanburðinn getur verið til leiðbeiningar við mat á líffræðilegu mikilvægi svörunarinnar. Heimilt er að beita viðeigandi, tölfræðilegum aðferðum til að auðvelda mat á niðurstöðum úr prófun (65. heimild). Niðurstöður tölfræðilegra prófana skulu þó metnar með tilliti til tengslanna milli skammts og svörunar. Einnig skal taka tillit til samanburðarnákvæmni og rannsóknarsögulegra gagna.
64. Þótt niðurstöður úr flestum tilraunum séu annaðhvort ótvírætt jákvæðar eða neikvæðar geta gögnin í sumum tilvikum komið í veg fyrir að afdráttarlaus úrskurður fáið um virkni prófunarefnisins. Þessar tvíræðu eða vafasömu niðurstöður geta komið fram hversu oft sem tilraunin er endurtekin.
65. Jákvæðar niðurstöður úr smákjarnaprófun í glasi benda til að prófunarefnið framkalli litningarof eða litningafækkun í ræktuðum spendýrafrumum. Neikvæðar niðurstöður benda til þess að við prófunaraðstæður framkalli prófunarefnið ekki litningarof og/eða fjölgun eða fækkun litninga í ræktuðum spendýrafrumum.

Prófunarskýrsla

66. Prófunarskýrslan skal a.m.k. innihalda eftirfarandi upplýsingar ef þær skipta máli fyrir framkvæmd rannsóknarinnar:

Prófunarefni:

- auðkennissöggn, skráningarnúmer hjá Upplýsingaþjónustu um iðefni (e. *Chemical Abstract Services (CAS)*) og EB-númer,
- eðliseiginleikar og hreinleiki,
- eðlisefnafræðilegir eiginleikar sem tengjast framkvæmd rannsóknarinnar,
- hvarfgrini prófunariðefnisins við leysinn eða burðarefnið eða frumuræktarætið.

Leysir og burðarefni:

- rök fyrir vali á leysi eða burðarefni,
- leysni og stöðugleiki prófunarefnisins í leysinum eða burðarefninu.

Frumur:

- gerð og uppruni frumna sem eru notaðar,
- hæfi þeirrar frumugerðar sem er notuð,
- það að frumurnar eru ekki smitaðar berfrymingum, ef við á,
- upplýsingar um lengd frumhrings, tvöföldunartíma eða fjölgunarstuðul,
- ef eitilfrumur eru notaðar: kyn, aldur og fjöldi blóðgjafa ef við á,
- ef eitilfrumur eru notaðar: hvort heilblóð eða stakar eitilfrumur eru látnar verða fyrir váhrifum,
- fjöldi umsánings ef við á,
- aðferðir til að viðhalda frumuræktum ef við á,
- eðlilegur fjöldi litninga,
- eðlileg lengd frumhrings (neikvæður samanburður).

Prófunaraðstæður:

- auðkenni efnis sem er notað til að hindra umfrymisskiptingu (t.d. sýtókalasín-B), ef það er notað, og styrkur þess og lengd váhrifa þeirra á frumurnar,
- rök fyrir vali á þeim styrkleikum og fjölda rækta sem eru notuð, þ.m.t. gögn um frumueiturhrif og takmarkanir á leysni, ef þau eru tiltæk.

- samsetning ætis og styrkur CO₂ ef við á,
- styrkur prófunarefnisins,
- styrkur (og/eða rúmmál) burðarefnis og prófunarefnis sem er bætt við,
- hitastigið sem sýnið er látið standa við og hve lengi,
- lengd meðhöndlunar,
- hvenær frumur eru heimtar eftir meðhöndlun,
- frumuþéttleiki við sáningu ef við á,
- tegund og samsetning efnaskiptavirkjunarkerfis, m.a. viðmiðanir fyrir ásættanleika,
- jákvæð samanburðaríðefni og neikvæður samanburður,
- aðferðir við undirbúning sýnisglerja og tæknin sem er notuð við litun,
- viðmiðanir fyrir greiningu á smákjörnum,
- fjöldi frumna sem eru greindar,
- aðferðir við mælingar á frumueiturhrifum,
- allar viðbótarupplýsingar sem skipta máli varðandi frumueiturhrif,
- viðmiðanir til að meta hvort niðurstöður rannsókna séu jákvæðar, neikvæðar eða tvíræðar,
- aðferð eða aðferðir sem eru notaðar við tölfræðilega greiningu,
- aðferðir, s.s. notkun þráðhaldsmótefna, til að ákvarða hvort smákjarnar innihalda heila eða brotna litninga, ef við á.

Niðurstöður:

- mælingar á frumueiturhrifum, t.d. fjölgunarstuðull fyrir frumur, sem skipting umfrymis hefur verið hindruð í, eða eftirmyndunarstuðull, ef um er að ræða aðferð þar sem notuð er hindrun á umfrymisskiptingu, hlutfallsleg aukning frumufjölda, hlutfallsleg tvöföldun hóps eða fjölgunarstuðull ef ekki er notuð hindrun á umfrymisskiptingu eða aðrar mælingar þar sem það á við, t.d. samrennsli frumna, stýrður frumudauði, drep, miðfasatalning, tíðni tvíkjarna frumna,
- merki um útfellingu,
- gögn um sýrustig og osmóalstyrk í meðhöndlunarætinu ef þessir þættir eru mældir,
- skilgreining á frumum sem eru ásættanlegar til greiningar,
- dreifing ein-, tví- og fjölkjarna frumna ef notuð er sú aðferð að hindra umfrymisskiptingu,
- fjöldi frumna sem smákjarnar finnast í, gefinn upp fyrir hverja meðhöndlaða rækt og hverja samanburðarrækt og tiltekið hvort það eru ein- eða tvíkjarnafrumur, eftir því sem við á,
- tengsl milli styrks og svörunar, ef unnt er,
- efnafraðileg gögn um samskeiða, neikvæðan (leysir eða burðarefni) og jákvæðan samanburð (styrkleikar og leysar),
- rannsóknarsöguleg, efnafraðileg gögn um neikvæðan (leysir eða burðarefni) og jákvæðan samanburð, ásamt sviðum, meðaltölum og staðalfrávikum og öryggisbili (t.d. 95%),
- tölfræðilegar greiningar, p-gildi ef þau liggja fyrir.

Umfjöllun um niðurstöðurnar

Niðurstöður

HEIMILDIR

- 1) Kirsch-Volders, M. (1997), Towards a validation of the micronucleus test. *Mutation Res.*, 392, 1-4.
- 2) Parry, J.M. and Sors, A. (1993), The detection and assessment of the aneugenic potential of environmental chemicals: the European Community aneuploidy project, *Mutation Res.*, 287, 3-15.
- 3) Fenech, M. and Morley, A.A. (1985), Solutions to the kinetic problem in the micronucleus assay, *Cytobios.*, 43, 233-246.
- 4) Kirsch-Volders, M., Sofuni, T., Aardema, M., Albertini, S., Eastmond, D., Fenech, M., Ishidate, M. Jr, Lorge, E., Norppa, H., Surrallés, J., von der Hude, W. and Wakata, A. (2000), Report from the *In Vitro* Micronucleus Assay Working Group, *Environ. Mol. Mutagen.*, 35, 167-172.
- 5) Fenech, M. (2007), Cytokinesis-block micronucleus cytome assay, *Nature Protocols*, 2(5), 1084-1104.
- 6) Fenech, M. and Morley, A.A. (1986), Cytokinesis-block micronucleus method in human lymphocytes: effect of *in-vivo* ageing and low dose X-irradiation, *Mutation Res.*, 161, 193-198.
- 7) Eastmond, D.A. and Tucker, J.D. (1989), Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody, *Environ. Mol. Mutagen.*, 13, 34-43.
- 8) Eastmond, D.A. and Pinkel, D. (1990), Detection of aneuploidy and aneuploidy-inducing agents in human lymphocytes using fluorescence *in-situ* hybridisation with chromosome-specific DNA probes, *Mutation Res.*, 234, 9-20.
- 9) Miller, B.M., Zitzelsberger, H.F., Weier, H.U. and Adler, I.D. (1991), Classification of micronuclei in murine erythrocytes: immunofluorescent staining using CREST antibodies compared to *in situ* hybridization with biotinylated gamma satellite DNA, *Mutagenesis*, 6, 297-302.
- 10) Farooqi, Z., Darroudi, F. and Natarajan, A.T. (1993), The use of fluorescence *in-situ* hybridisation for the detection of aneugens in cytokinesis-blocked mouse splenocytes, *Mutagenesis*, 8, 329-334.
- 11) Migliore, L., Bocciardi, R., Macri, C. and Lo Jacono, F. (1993), Cytogenetic damage induced in human lymphocytes by four vanadium compounds and micronucleus analysis by fluorescence *in situ* hybridization with a centromeric probe, *Mutation Res.*, 319, 205-213.
- 12) Norppa, H., Renzi, L. and Lindholm, C. (1993), Detection of whole chromosomes in micronuclei of cytokinesis-blocked human lymphocytes by antikinetochore staining and *in situ* hybridization, *Mutagenesis*, 8, 519-525.
- 13) Eastmond, D.A., Rupa, D.S. and Hasegawa, L.S. (1994), Detection of hyperdiploidy and chromosome breakage in interphase human lymphocytes following exposure to the benzene metabolite hydroquinone using multicolor fluorescence *in situ* hybridization with DNA probes, *Mutation Res.*, 322, 9-20.
- 14) Marshall, R.R., Murphy, M., Kirkland, D.J. and Bentley, K.S. (1996), Fluorescence *in situ* hybridisation (FISH) with chromosome-specific centromeric probes: a sensitive method to detect aneuploidy, *Mutation Res.*, 372, 233-245.
- 15) Zijno, P., Leopardi, F., Marcon, R. and Crebelli, R. (1996), Analysis of chromosome segregation by means of fluorescence *in situ* hybridization: application to cytokinesis-blocked human lymphocytes, *Mutation Res.*, 372, 211-219.
- 16) Kirsch-Volders, M., Sofuni, T., Aardema, M., Albertini, S., Eastmond, D., Fenech, M., Ishidate Jr., M., Lorge, E., Norppa, H., Surrallés, J., von der Hude, W. and Wakata, A. (2003), Report from the *in vitro* micronucleus assay working group. *Mutation Res.*, 540, 153-163.
- 17) OECD (1997), *In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test*, Test Guideline No 473, OECD Guidelines for Testing of Chemicals, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [www.oecd.org/env/testguidelines]

- 18) Lorge, E., Thybaud, V., Aardema, M.J., Oliver, J., Wakata, A., Lorenzon G. and Marzin, D. (2006), SFTG International collaborative Study on *in vitro* micronucleus test. I. General conditions and overall conclusions of the study, *Mutation Res.*, 607, 13-36.
- 19) Clare, G., Lorenzon, G., Akhurst, L.C., Marzin, D., van Delft, J., Montero, R., Botta, A., Bertens, A., Cinelli, S., Thybaud, V. and Lorge, E. (2006), SFTG International collaborative study on the *in vitro* micronucleus test. II. Using human lymphocytes, *Mutation Res.*, 607, 37-60.
- 20) Aardema, M.J., Snyder, R.D., Spicer, C., Divi, K., Morita, T., Mauthe, R.J., Gibson, D.P., Soelter, S., Curry, P.T., Thybaud, V., Lorenzon, G., Marzin, D. and Lorge, E. (2006), SFTG International collaborative study on the *in vitro* micronucleus test, III. Using CHO cells, *Mutation Res.*, 607, 61-87.
- 21) Wakata, A., Matsuoka, A., Yamakage, K., Yoshida, J., Kubo, K., Kobayashi, K., Senjyu, N., Itoh, S., Miyajima, H., Hamada, S., Nishida, S., Araki, H., Yamamura, E., Matsui, A., Thybaud, V., Lorenzon, G., Marzin, D. and Lorge, E. (2006), SFTG International collaborative study on the *in vitro* micronucleus test, IV. Using CHO/IU cells, *Mutation Res.*, 607, 88-124.
- 22) Oliver, J., Meunier, J.-R., Awogi, T., Elhajouji, A., Ouldelhkim, M.-C., Bichet, N., Thybaud, V., Lorenzon, G., Marzin, D. and Lorge, E. (2006), SFTG International collaborative study on the *in vitro* micronucleus test, V. Using L5178Y cells, *Mutation Res.*, 607, 125-152.
- 23) Albertini, S., Miller, B., Chetelat, A.A. and Locher, F. (1997), Detailed data on *in vitro* MNT and *in vitro* CA: industrial experience, *Mutation Res.*, 392, 187-208.
- 24) Miller, B., Albertini, S., Locher, F., Thybaud, V. and Lorge, E. (1997), Comparative evaluation of the *in vitro* micronucleus test and the *in vitro* chromosome aberration test: industrial experience, *Mutation Res.*, 392, 45-59.
- 25) Miller, B., Potter-Locher, F., Seelbach, A., Stopper, H., Utesch, D. and Madle, S. (1998), Evaluation of the *in vitro* micronucleus test as an alternative to the *in vitro* chromosomal aberration assay: position of the GUM Working Group on the *in vitro* micronucleus test. Gesellschaft für Umwelt-Mutations-forschung, *Mutation Res.*, 410, 81-116.
- 26) Kalweit, S., Utesch, U., von der Hude, W. and Madle, S. (1999), Chemically induced micronucleus formation in V79 cells — comparison of three different test approaches, *Mutation Res.* 439, 183-190.
- 27) Kersten, B., Zhang, J., Brendler Schwaab, S.Y., Kasper, P. and Müller, L. (1999), The application of the micronucleus test in Chinese hamster V79 cells to detect drug-induced photogenotoxicity, *Mutation Res.* 445, 55-71.
- 28) von der Hude, W., Kalweit, S., Engelhardt, G., McKiernan, S., Kasper, P., Slacik-Erben, R., Miltenburger, H.G., Honarvar, N., Fahrig, R., Grolitz, B., Albertini, S., Kirchner, S., Utesch, D., Potter-Locher, F., Stopper, H. and Madle, S. (2000), *In vitro* micronucleus assay with Chinese hamster V79 cells — results of a collaborative study with *in situ* exposure to 26 chemical substances, *Mutation Res.*, 468, 137-163.
- 29) Garriott, M.L., Phelps, J.B. and Hoffman, W.P. (2002), A protocol for the *in vitro* micronucleus test, I. Contributions to the development of a protocol suitable for regulatory submissions from an examination of 16 chemicals with different mechanisms of action and different levels of activity, *Mutation Res.*, 517, 123-134.
- 30) Matsushima, T., Hayashi, M., Matsuoka, A., Ishidate, M. Jr., Miura, K.F., Shimizu, H., Suzuki, Y., Morimoto, K., Ogura, H., Mure, K., Koshi, K. and Sofuni, T. (1999), Validation study of the *in vitro* micronucleus test in a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU), *Mutagenesis*, 14, 569-580.
- 31) Elhajouji, A., and Lorge, E. (2006), Special Issue: SFTG International collaborative study on *in vitro* micronucleus test, *Mutation Res.*, 607, 1-152.
- 32) ECVAM (2006), Statement by the European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) Scientific Advisory Committee (ESAC) on the scientific validity of the *in vitro* micronucleus test as an alternative to the *in vitro* chromosome aberration assay for genotoxicity testing. ESAC 25th meeting, 16-17 November, 2006, aðgengilegt á: [<http://ecvam.jrc.it/index.htm>]
- 33) ESAC (2006), ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC) Peer Review, Retrospective Validation of the *In Vitro* Micronucleus Test, Summary and Conclusions of the Peer Review Panel, Available at: [<http://ecvam.jrc.it/index.htm>]

- 34) Corvi, R., Albertini, S., Hartung, T., Hoffmann, S., Maurici, D., Pfuhler, S., van Benthem, J., Vanparys P. (2008), ECVAM Retrospective Validation of *in vitro* Micronucleus Test (MNT), *Mutagenesis*, 23, 271-283.
- 35) Zhang, L.S., Honma, M., Hayashi, M., Suzuki, T., Matsuoka, A. and Sofuni, T. (1995), A comparative study of TK6 human lymphoblastoid and L5178Y mouse lymphoma cell lines in the *in vitro* micronucleus test, *Mutation Res.*, 347, 105-115.
- 36) Ehrlich, V., Darroudi, F., Uhl, M., Steinkellner, S., Zsivkovits, M. and Knasmeuller, S. (2002), Fumonisin B₁ is genotoxic in human derived hepatoma (HepG2) cells, *Mutagenesis*, 17, 257-260.
- 37) Knasmüller, S., Mersch-Sundermann, V., Kevekordes, S., Darroudi, F., Huber, W.W., Hoelzl, C., Bichler, J. and Majer, B.J. (2004), Use of human-derived liver cell lines for the detection of environmental and dietary genotoxicants; current state of knowledge, *Toxicol.*, 198, 315-328.
- 38) Gibson, D.P., Brauningner, R., Shaffi, H.S., Kerckaert, G.A., LeBoeuf, R.A., Isfort, R.J. and Aardema, M.J. (1997), Induction of micronuclei in Syrian hamster embryo cells: comparison to results in the SHE cell transformation assay for National Toxicology Program test chemicals, *Mutation Res.*, 392, 61-70.
- 39) Scott, D., Galloway, S.M., Marshall, R.R., Ishidate, M. Jr., Brusick, D., Ashby, J. and Myhr, B.C. (1991), International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens, Genotoxicity under extreme culture conditions. A report from ICPEMC Task Group 9, *Mutation Res.*, 257, 147-205.
- 40) Morita, T., Nagaki, T., Fukuda, I. and Okumura, K. (1992), Clastogenicity of low pH to various cultured mammalian cells, *Mutation Res.*, 268, 297-305.
- 41) Brusick, D. (1986), Genotoxic effects in cultured mammalian cells produced by low pH treatment conditions and increased ion concentrations, *Environ. Mutagen.*, 8, 789-886.
- 42) Fenech, M. and Morley, A.A. (1985), Measurement of micronuclei in lymphocytes, *Mutation Res.*, 147, 29-36.
- 43) Fenech, M. (1997), The advantages and disadvantages of cytokinesis-blood micronucleus method, *Mutation Res.*, 392, 11-18.
- 44) Bonassi, S., Fenech, M., Lando, C., Lin, Y.P., Ceppi, M., Chang, W.P., Holland, N., Kirsch-Volders, M., Zeiger, E., Ban, S., Barale, R., Bigatti, M.P., Bolognesi, C., Jia, C., Di Giorgio, M., Ferguson, L.R., Fucic, A., Lima, O.G., Hrelia, P., Krishnaja, A.P., Lee, T.K., Migliore, L., Mikhalevich, L., Mirkova, E., Mosesso, P., Muller, W.U., Odagiri, Y., Scarffi, M.R., Szabova, E., Vorobtsova, I., Vral, A. and Zijno, A. (2001), HUman MicroNucleus Project: international database comparison for results with the cytokinesis-block micronucleus assay in human lymphocytes, I. Effect of laboratory protocol, scoring criteria and host factors on the frequency of micronuclei, *Environ. Mol. Mutagen.* 37, 31-45.
- 45) Maron, D.M. and Ames, B.N. (1983), Revised methods for the Salmonella mutagenicity test, *Mutation Res.*, 113, 173-215.
- 46) Ong, T.-m., Mukhtar, M., Wolf, C.R. and Zeiger, E. (1980), Differential effects of cytochrome P450-inducers on promutagen activation capabilities and enzymatic activities of S-9 from rat liver, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 4, 55-65.
- 47) Elliott, B.M., Combes, R.D., Elcombe, C.R., Gatehouse, D.G., Gibson, G.G., Mackay, J.M. and Wolf, R.C. (1992), Alternatives to Aroclor 1254-induced S9 in *in-vitro* genotoxicity assays. *Mutagenesis*, 7, 175-177.
- 48) Matsushima, T., Sawamura, M., Hara, K. and Sugimura, T. (1976), A safe substitute for Polychlorinated Biphenyls as an Inducer of Metabolic Activation Systems, In: de Serres, F.J., Fouts, J. R., Bend, J.R. and Philpot, R.M. (eds), *In Vitro Metabolic Activation in Mutagenesis Testing*, Elsevier, North-Holland, pp. 85-88.
- 49) Johnson, T.E., Umbenhauer, D.R. and Galloway, S.M. (1996), Human liver S-9 metabolic activation: proficiency in cytogenetic assays and comparison with phenobarbital/beta-naphthoflavone or Aroclor 1254 induced rat S-9, *Environ. Mol. Mutagen.*, 28, 51-59.
- 50) UNEP (2001), Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants, United Nations Environment Programme (UNEP). Aðgengilegt á: [<http://www.pops.int/>]

- 51) Doherty, A.T., Ellard, S., Parry, E.M. and Parry, J.M. (1996), An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells, *Mutagenesis*, 11, 247-274.
- 52) Krahn, D.F., Barsky, F.C. and McCooley, K.T. (1982), CHO/HGPRT Mutation Assay: Evaluation of Gases and Volatile Liquids, *In: Tice, R.R., Costa, D.L. and Schaich, K.M. (eds), Genotoxic Effects of Airborne Agents*. New York, Plenum, pp. 91-103.
- 53) Zamora, P.O., Benson, J.M., Li, A.P. and Brooks, A.L. (1983), Evaluation of an exposure system using cells grown on collagen gels for detecting highly volatile mutagens in the CHO/HGPRT mutation assay, *Environ. Mutagenesis* 5, 795-801.
- 54) Fenech, M. (1993), The cytokinesis-block micronucleus technique: a detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations, *Mutation Res.*, 285, 35-44.
- 55) Phelps, J.B., Garriott, M.L., and Hoffman, W.P. (2002), A protocol for the *in vitro* micronucleus test. II. Contributions to the validation of a protocol suitable for regulatory submissions from an examination of 10 chemicals with different mechanisms of action and different levels of activity, *Mutation Res.*, 521, 103-112.
- 56) Kirsch-Volders, M., Sofuni, T., Aardema, M., Albertini, S., Eastmond, D., Fenech, M., Ishidate, M. Jr., Kirchner, S., Lorge, E., Morita, T., Norppa, H., Surrallés, J., Vanhauwaert, A. and Wakata, A. (2004), Corrigendum to "Report from the *in vitro* micronucleus assay working group", *Mutation Res.*, 564, 97-100.
- 57) Pincu, M., Bass, D. and Norman, A. (1984), An improved micronuclear assay in lymphocytes, *Mutation Res.*, 139, 61-65.
- 58) Lorge, E., Hayashi, M., Albertini, S. and Kirkland, D. (2008), Comparison of different methods for an accurate assessment of cytotoxicity in the *in vitro* micronucleus test. I. Theoretical aspects, *Mutation Res.*, 655, 1-3.
- 59) Surrallés, J., Xamena, N., Creus, A., Catalan, J., Norppa, H. and Marcos, R. (1995), Induction of micronuclei by five pyrethroid insecticides in whole-blood and isolated human lymphocyte cultures, *Mutation Res.*, 341, 169-184.
- 60) Galloway, S. (2000), Cytotoxicity and chromosome aberrations *in vitro*: Experience in industry and the case for an upper limit on toxicity in the aberration assay, *Environ. Molec. Mutagenesis* 35, 191-201.
- 61) Hayashi, M., Sofuni, T., and Ishidate, M. Jr. (1983), An Application of Acridine Orange Fluorescent Staining to the Micronucleus Test, *Mutation Res.*, 120, 241-247.
- 62) MacGregor, J. T., Wehr, C. M., and Langlois, R. G. (1983), A Simple Fluorescent Staining Procedure for Micronuclei and RNA in Erythrocytes Using Hoechst 33258 and Pyronin Y, *Mutation Res.*, 120, 269-275.
- 63) Hayashi, M., Sofuni, T. and Ishidate, M. Jr. (1983), An application of acridine orange fluorescent staining to the micronucleus test, *Mutation Res.*, 120, 241-247.
- 64) Fenech, M., Chang, W.P., Kirsch-Volders, M., Holland, N., Bonassi, S. and Zeiger, E. (2003), HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures, *Mutation Res.*, 534, 65-75.
- 65) Hoffman, W.P., Garriott, M.L. and Lee, C. (2003), *In vitro* micronucleus test, *In: Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics*, Second edition. S. Chow (ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, NY, pp. 463-467.
- 66) Reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 850/2004 frá 29. apríl 2004 um þrávirk, lífræn mengunarefni og um breytingu á tilskipun 79/117/EBE, Stjótið ESB L 229, 30.4.2004 bls. 5.

*1. viðbætur***Skilgreiningar**

Efni sem veldur mislitnun: öll efni eða ferli sem hafa í för með sér mislitnun í frumum eða lífverum með því að víxlverka á þætti á jafnskiptingar- og rýriskiptingarstigi frumuskiptingar.

Mislitnun: öll frávik frá eðlilegum fjölda tvílitna (eða einlitna) litninga ef um er að ræða einn eða fleiri litninga en ekki ef um er að ræða heilt sett eða heil sett litninga (fjöllitnun).

Stýrður frumudauði: frumudauði sem er stýrt og einkennist af röð þrepa sem leiða til sundrunar frumna í agnir sem bindast himnunni og er síðan eytt með agnaáti eða með losun.

Fjölgun frumna: aukinn fjöldi vegna frumna í jafnskiptingu.

Þráðhaft: DNA-hluti litnings þar sem báðir litningsþræðir eru fastir saman og þar sem bæði þráðhöldin eru fest hlið við hlið.

Efni sem veldur litningaskemmdum: öll efni eða ferli sem valda gerðarbreytingum í frumuhópum eða hópum lífvera.

Umfrýmisskipting: frumuskipting sem verður strax að lokinni mítósu til að mynda tvær dótturfrumur, hvora um sig með einn kjarna.

Fjölgunarstuðull fyrir frumur sem skipting umfrýmis hefur verið hindruð í (e. Cytokinesis-Block Proliferation index (CBPI)): hlutfallið milli frumna í meðhöndlaða hópnum, sem hafa skipt sér tvisvar, og í samanburðinum sem fékk ekki meðhöndlun (sjá formúlu í 2. viðbæti).

Frumuhamning (cytostasis): hömlun á frumuvexti (sjá formúlu í 2. viðbæti).

Frumueiturhrif: skaðleg áhrif á byggingu eða virkni frumunnar sem hafa að lokum í för með sér dauða hennar.

Efni sem hefur erfðaeiturhrif: almennt hugtak sem nær yfir allar gerðir skaða á DNA eða litningum, þ.m.t. rof, viðbætur, endurröðun, stökkbreytingar, litningabreytingar og mislitnun. Erfðaeiturhrif hafa ekki öll í för með sér stökkbreytingar eða stöðugar litningaskemmdir.

Frumur í millifasa frumur sem eru ekki á jafnskiptingarstigi.

Þráðhald: prótínírk efnisskipan sem safnast saman við þráðhaft á litningi þar sem spólþræðir festast meðan á frumuskiptingu stendur og það gerir dótturlitningunum kleift að færast skipulega að skautum dótturfrumnanna.

Smákjarnar: smágerðir aukakjarnar sem eru aðskildir frá meginkjörnum frumnanna og myndast í lokafasa jafnskiptingar eða rýriskiptingar út frá litningabrotum eða heilum litningum sem sitja eftir.

Mítósa: skipting frumukjarnans sem skiptist oftast í forfasa, formiðfasa, miðfasa, síðfasa og lokafasa.

Jafnskiptingarstuðull (e. mitotic index): hlutfallið milli fjölda frumna í miðfasa og mælds heildarfjölda frumna í frumuhópi; vísbending um hve ör fjölgunin er í þeim frumuhóp.

Stökkbreytandi: veldur arfgengri breytingu á röð eða röðum DNA-basapara í litningum eða breytingu á byggingu litninga (litningabreytingu).

Aðskilnaður verður ekki (e. non-disjunction): paraðir litningsþræðir losna ekki í sundur og aðskiljast ekki rétt til dótturfrumnanna sem eru að verða til og það hefur í för með sér að dótturfrumurnar hafa afbrigðilegan fjölda litninga.

Fjöllitnun: breytingar á litningafjölda í heilu setti eða settum litninga í frumum eða lífverum í stað staks litnings eða stakra litninga (mislitnun).

Fjölgunarstuðull (e. Proliferation Index (PI)): aðferð til að mæla frumueiturhrif ef sýtókalasín-B er ekki notað (sjá formúlu í 2. viðbæti).

Hlutfallsleg aukning frumufjölda: aðferð til að mæla frumueiturhrif ef sýtókalasín-B er ekki notað (sjá formúlu í 2. viðbæti).

Hlutfallsleg tvöföldun hóps: aðferð til að mæla frumueiturhrif ef sýtókalasín-B er ekki notað (sjá formúlu í 2. viðbæti).

Eftirmyndunarstuðull: hlutfallið milli fjölda frumuskiptingarhringja, sem hefur verið lokið að fullu í meðhöndlaðri rækt, og fjölda þeirra í ómeðhöndlaðri samanburðarrækt, meðan á váhrifatímabilinu og afturbata stendur (sjá formúlu í 2. viðbæti).

Prófunarefni: Sérhvert efni og blanda sem eru prófuð með þessari prófunaraðferð.

2. viðbætur

Formúlur fyrir mat á frumueiturhrifum

1. Ef sýtókalaðin-B er notað skal mat á frumueiturhrifum byggjast á fjölgunarstuðli fyrir frumur, sem skipting umfrymis hefur verið hindruð í („CBPI“ í formúlunum hér á eftir), eða eftirmyndunarstuðli („RI“ í formúlunum hér á eftir) (16. og 58. heimild). Fjölgunarstuðullinn fyrir frumur, sem skipting umfrymis hefur verið hindruð í, gefur til kynna meðalfjölda frumuhringja hverrar frumu meðan hún verður fyrir váhrifum frá sýtókalaðinu-B og hægt er að nota hann til að reikna út frumufjölgun. Eftirmyndunarstuðullinn gefur til kynna hlutfallslegan fjölda kjarna í meðhöndluðum ræktum í samanburði við samanburðarræktir og hægt er að nota hann til að reikna út hundraðshlutfall frumuhamningar.

$$\% \text{ frumuhamningar} = 100 - 100 \{ \{ (\text{CBPI}_T - 1) \div (\text{CBPI}_C - 1) \} \}$$

og

T = rækt meðhöndluð með prófunariðefni

C = samanburðarrækt með burðarefni

þar sem:

$$\text{CBPI} = \frac{((\text{fjöldi einkjarna frumna}) + (2 \times \text{fjöldi tvíkjarna frumna}) + (3 \times \text{fjöldi fjölkjarna frumna}))}{(\text{heildarfjöldi frumna})}$$

CBPI-gildið 1 (allar frumur eru einkjarna) jafngildir 100% frumuhamningu.

$$\text{frumuhamning} = 100 - \text{RI}$$

$$\text{RI} = \frac{((\text{fjöldi tvíkjarna frumna}) + (2 \times \text{fjöldi fjölkjarna frumna})) \div (\text{heildarfjöldi frumna})_T}{((\text{fjöldi tvíkjarna frumna}) + (2 \times \text{fjöldi fjölkjarna frumna})) \div (\text{heildarfjöldi frumna})_C} \times 100$$

T = meðhöndlaðar ræktir

C = samanburðarræktir

2. 53% eftirmyndunarstuðullinn merkir því að samanborið við fjölda frumna, sem hafa skipt sér og myndað tvíkjarna og fjölkjarna frumur í samanburðarræktinni, hafa aðeins 53% af þeim fjölda skipt sér í meðhöndluðu ræktinni, þ.e. 47% frumuhamning.

3. Ef sýtókalaðin-B er ekki notað er mælt með því að mat á frumueiturhrifum sé byggt á hlutfallslegri aukningu frumufjölda („RICC“ í formúlum hér á eftir) eða á hlutfallslegri tvöföldun hóps („RPD“ í formúlum hér á eftir) þar eð báðar aðferðirnar taka tillit til þess hlutfalls frumuhópsins sem hefur skipt sér.

$$\text{RICC} = \frac{(\text{aukinn fjöldi frumna í meðhöndluðum ræktum (við lok – við upphaf)})}{(\text{aukinn fjöldi frumna í samanburðarræktum (við lok – við upphaf)})} \times 100$$

$$\text{RPD} = \frac{(\text{fjöldi hópa sem tvöfaldast í meðhöndluðum ræktum})}{(\text{fjöldi hópa sem tvöfaldast í samanburðarræktum})} \times 100$$

þar sem:

$$\text{tvöföldun hópa} = [\log (\text{frumufjöldi eftir meðhöndlun} \div \text{upphaflegur frumufjöldi})] \div \log 2$$

4. Því bendir 53% RICC- eða RPD-gildi til 47% frumueiturhrifa/frumuhamningar.

5. Hægt er að nota fjölgunarstuðul (PI) í formúlum hér á eftir við mat á frumueiturhrifum með því að telja klóna sem samanstanda af einni frumu (cl1) tveimur frumum (cl2) þremur til fjórum frumum (cl4) og 5–8 frumum (cl8)

$$\text{PI} = \frac{((1 \times \text{cl1}) + (2 \times \text{cl2}) + (3 \times \text{cl4}) + (4 \times \text{cl8}))}{(\text{cl1} + \text{cl2} + \text{cl4} + \text{cl8})}$$

6. Fjölgunarstuðullinn hefur einnig verið notaður sem gagnlegur og áreiðanlegur mælipáttur fyrir frumulínur sem eru ræktaðar á staðnum án viðbættis sýtókalaðins-B (25.–28. heimild).

3. viðbætur

Ráðlögð viðmiðunariðefni fyrir mat á nothæfi ⁽¹⁾

Flokkur	Íðefni	CAS-nr.	EB-nr.
1. Efni sem valda litningaskemmdum og eru virk án efnaskiptavirkjunar			
	Sýtósínarabínósíð	147-94-4	205-705-9
	Mítómýsín C	50-07-7	200-008-6
2. Efni sem valda litningaskemmdum og þarfnast efnaskiptavirkjunar			
	Bensó(a)pýren	50-32-8	200-028-5
	Sýklófosfamíð	50-18-0	200-015-4
3. Efni sem valda mislitnun			
	Kolsísín	64-86-8	200-598-5
	Vínblastín	143-67-9	205-606-0
4. Neikvæð efni			
	di(2-etylhexýl)palat	117-81-7	204-211-0
	Nalidixínsýra	389-08-2	206-864-7
	Pýren	129-00-0	204-927-3
	Natríumklóríð	7647-14-5	231-598-3

⁽¹⁾ Viðmiðunariðefnin eru þau íðefni sem mælt er með að séu notuð. Hægt er að skipta út íðefnum í skránni yfir viðmiðunariðefnin eða bæta þeim við skrána ef virkni þeirra er þekkt og ef þau framkalla smákjarna með sömu gangvirkjum og ef sýnt er fram á að þau skipti máli vegna íðefnanna sem verða prófuð með smákjarnaprófun í glasi. Eftir því hvert tilefnið er gæti rökstuðningur einnig falið í sér fullgildingarrannsókn þar sem notað er fjölbreytt úrval efna eða sem er beint að þrengra sviði sem miðast við íðefnaflokk prófunarefnisins eða gangvirki skemmdanna sem verið er að rannsaka.

B.50 HÚÐNÆMING: DA-EITLAGREINING

INNGANGUR

- Viðmiðunarreglur Efnahags- og framfarastofnunarinnar um prófun íðefna og prófunaraðferðir ESB eru endurskoðaðar reglulega með hliðsjón af framþróun í vísindum, þörfum á nýrri löggjöf og sjónarmiðum er varða velferð dýra. Fyrsta prófunaraðferðin (B.42) til að ákvarða húðnæmingu hjá músum, eitlagreining (e. *Local Lymph Node Assay* (LLNA)) (OECD-viðmiðunarregla 429 um prófanir), hefur verið endurskoðuð (1. heimild). Upplýsingar um fullgildingu eitlagreiningar og yfirlit yfir það starf, sem tengist henni, hafa verið birtar (2.–9. heimild). Í eitlagreiningunni er notuð geislavirk samsæta af týmidíni eða jöði til að mæla fjölgun eitilfrumna og því eru takmörkuð not af greiningunni þegar öflun á geislavirkni, notkun hennar eða förgun er erfið. DA-eitlagreining (LLNA: DA) (þróuð hjá Daicel Chemical Industries, Ltd) er ógeislavirk breyting á eitlagreiningu þar sem innihald af adenósínþrífosfötum (hér á eftir „ATP“) er magngreint með því að nota líffjómum sem vísi um eitilfrumnafjölgun. Alþjóðlegur ritrýnihópur hefur fullgilt og yfirfarið DA-eitlagreiningaraðferðina við prófun og mælir með henni sem gagnlegri til greiningar, með tilteknum takmörkunum, á húðnæmandi íðefnum og íðefnum sem eru ekki húðnæmandi (10.–13. heimild). Þessi prófunaraðferð er hönnuð til að meta húðnæmingarmátt íðefna (efna og blandna) hjá dýrum. Samkvæmt kafla B.6 í þessum viðauka og OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir eru notaðar prófanir á naggrísnum, einkum hámarkunarpófun á naggrísnum og Buehlers-prófun (14. heimild). Eitlagreiningin (kafla B.42 í þessum viðauka, OECD-viðmiðunarregla 429 um prófanir) og ógeislavirku, breyttu aðferðirnar tvær, DA-eitlagreining (kafla B.50 í þessum viðauka, OECD-viðmiðunarregla 442 A um prófanir) og BRdU-ELISA-eitlagreining (kafla B.51 í þessum viðauka, OECD-viðmiðunarregla 442 B um prófanir) eru allar fremri prófununum á naggrísnum í B.6 og OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir (14. heimild) að því leyti að með þeim er dregið úr notkun á dýrum og hún milduð.
- Líkt og eitlagreining er DA-eitlagreining notuð til að rannsaka örvunarfasa húðnæmingar og veita meginlegar upplýsingar sem henta til að meta skammtasvör. Auk þess kemur getan til að greina húðnæma, án þess að þurfa að nota geislamerkingu fyrir DNA, í veg fyrir hættu á váhrifum frá geislavirkni í starfi og vandamál vegna förgunar úrgangs. Það gæti gert kleift að nota í auknum mæli mýs til að greina húðnæma en það myndi draga enn frekar úr notkun naggrísa í prófunum á húðnæmingarmætti (B.6, OECD-viðmiðunarregla 406 um prófanir) (14. heimild).

SKILGREININGAR

- Skilgreiningar, sem eru notaðar, eru gefnar upp í 1. viðbæti.

ATRÍÐI, SEM ÞARF AÐ HAFI Í HUGA Í UPPHAFI, OG TAKMARKANIR

4. DA-eitlagreining er breyting á eitlagreiningu og ætluð til að greina, með tilteknum takmörkunum, iðefni sem kunna að vera næmandi. Þetta þýðir ekki endilega að alltaf skuli nota DA-eitlagreiningu í stað eitlagreiningar eða prófunar á naggrísunum (B.6, OECD-viðmiðunarregla 406 um prófanir) (14. heimild) heldur að greiningin sé jafngild og að hana megi nota sem staðgönguáðferð í tilvikum þar sem jákvæðar eða neikvæðar niðurstöður þurfa að jafnaði ekki frekari staðfestingar við (10. og 11. heimild). Prófunarstofan skal skoða allar fánlegar upplýsingar um prófunarefnið áður en rannsókn hefst. Meðal slíkra upplýsinga eru auðkenni og efnafræðileg bygging prófunarefnisins, eðlisefnafræðilegir eiginleikar þess, niðurstöður úr öllum öðrum eiturhrifaprófunum á prófunarefninu í glasi og í lífi og eiturefnafræðileg gögn um efni með skylda byggingu. Þessar upplýsingar skulu skoðaðar í því skyni að ákvarða hvort DA-eitlagreining sé viðeigandi fyrir prófunarefnið (með hliðsjón af því að ekki er unnt að nota DA-eitlagreininguna fyrir tilteknar tegundir iðefna (sjá 5. mgr.)) og til að auðvelda val á skömmtum
5. DA-eitlagreining er áðferð til greiningar í lífi og þar af leiðandi útilokar hún ekki að dýr séu notuð við mat á næmingu fyrir snertiofnæmi. Hún gefur þó færi á að fækka dýrunum, sem nota þarf í þessum tilgangi, í samanburði við naggrísaprófanir (B.6, OECD-viðmiðunarregla 406 um prófanir) (14. heimild). Auk þess býður DA-eitlagreining upp á verulega framför í meðferð dýra við prófanir á næmingu fyrir snertiofnæmi (minni sársauka og þjáningu) því að við DA-eitlagreiningu er ekki þörf á að kalla fram áreitisörvaða ofurnæmissvörun í húð, ólíkt B.6 og OECD-viðmiðunarreglu 406 fyrir prófanir. Þrátt fyrir þá kosti sem DA-eitlagreining hefur framyfir B.6 og OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir (14. heimild) hefur hún vissar takmarkanir sem geta gert það nauðsynlegt að nota B.6 eða OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir (t.d. vegna prófana á tilteknum málum, falsjákvæðra niðurstaðna fyrir tiltekin húðertingarefni, s.s. sum yfirborðsvirk efni (6. heimild) (1.heimild og kafla B.42 í þessum viðauka) og leysni prófunarefnisins). Auk þess getur verið nauðsynlegt að nota prófanir á naggrísunum (B.6, OECD-viðmiðunarregla 406 um prófanir (14. heimild)) þegar um er að ræða iðefnaflokk eða efni sem innihalda virka hópna sem sýnt hefur verið fram á að geti verið truflandi þættir (16. heimild). Mælt er með því að þær takmarkanir eitlagreiningarinnar, sem komið hafa í ljós (1. heimild og kafla B.42 í þessum viðauka), séu einnig látnar gilda um DA-eitlagreiningu (10. heimild). Auk þess er notkun á DA-eitlagreiningu hugsanlega ekki hentug við prófun á efnum, sem hafa áhrif á ATP-innihald (t.d. efni sem virka sem ATP-latar), eða efnum sem hafa áhrif á nákvæmar mælingar á ATP innan frumu (t.d. tilvist ensíma sem brjóta niður ATP, tilvist ATP utan frumu í eitlinum). Fyrir utan þessar þekktu takmarkanir á að vera hægt að nota DA-eitlagreiningu til að prófa öll efni nema þau hafi eiginleika sem gætu haft áhrif á nákvæmni DA-eitlagreiningarinnar. Auk þess skal taka tillit til þess möguleika að jákvæðar niðurstöður séu óvissar þegar gildi örvunarstuðuls eru á milli 1,8 og 2,5 (sjá 31.–32. mgr.). Þetta er byggt á fullgildingargagnagrunni með 44 efnum með örvunarstuðli sem er $\geq 1,8$ (sjá 6. mgr.) þar sem DA-eitlagreining greindi rétt öll efni 32 sem greinast sem næmar í eitlagreiningu en greindi rangt þrjú af 12 efnum sem greinast ekki sem næmar í eitlagreiningu og eru með örvunarstuðulsgildi milli 1,8 og 2,5 (þ.e. óvissar, jákvæðar niðurstöður) (10. heimild). Þar eð sama gagnasafn var notað til að ákvarða örvunarstuðulsgildi og til að reikna út forspáreiginleika prófunarinnar geta niðurstöðurnar þó verið ofmat á raunverulegum forspáreiginleikum.

MEGINREGLA PRÓFUNARAÐFERÐARINNAR

6. DA-eitlagreining byggist á þeirri grundvallarreglu að næmar valdi fjölgun eitilfrumna í dreneitlunum við staðinn þar sem prófunarefnið var borið á. Þessi fjölgun er í réttu hlutfalli við skammtinn og mátt ofnæmisvaldsins, sem er borinn á, og er einföld leið til að fá meginlega mælingu á næmingunni. Fjölgunin er mæld með því að bera saman meðalfjölgun í hverjum prófunarhópi og meðalfjölgun í samanburðarhópnum sem fær burðarefni. Hlutfallið á milli meðalfjölgunar í hverjum meðhöndluðum hóp annars vegar og í samskeiða samanburðarhópnum sem fær burðarefni hins vegar, kallað örvunarstuðull, er ákvarðað og verður að vera $\geq 1,8$ til að ástæða sé til frekara mats á prófunarefninu sem hugsanlegum húðnæmi. Áðferðirnar, sem er lýst hér, byggjast á notkun mælinga á ATP-innihaldi með lífljómun (sem vitað er að hefur samsvörun við fjölda lifandi frumna) (17. heimild) til að gefa vísbendingu um fjölgun fruma í fjölgunarferli í dreneitlum í eyra (18. og 19. heimild). Í lífljómunaraðferðinni er notaður lúsíferasi, ensím sem hvatar ljósmyndun í ATP, og lúsíferín samkvæmt eftirfarandi efnahvarfi:



Styrkur ljóssins, sem berst út, hefur línulega fylgni við styrk ATP og er mældur með ljósmæli (e. *luminometer*). Lúsíferín-lúsíferasa-greiningin er nákvæm áðferð til að mælgreina ATP og er notuð á margvíslegan hátt (20. heimild).

LÝSING Á GREININGUNNI

Val á dýrategund

7. Mýs eru heppilegasta tegundin fyrir þessa prófun. Fullgildingarrannsóknir fyrir DA-eitlagreiningu voru eingöngu framkvæmdar með CBA/J-stofninum sem er því talinn heppilegasti stofninn (12. og 13. heimild). Prófunardýrin skulu vera ungar, fullorðnar kvenmýs sem eru eibærar og ekki með fangi. Í upphafi rannsóknarinnar skulu dýrin vera á bilinu 8–12 vikna og breytileiki í þyngd í lágmarki og ekki vikja meira en 20% frá meðalþyngd. Nota má aðra stofna og karldýr í staðinn ef aflað hefur verið nægilegra gagna til að staðfesta að ekki sé um að ræða verulegan mun á svörun eftir stofni og/eða kynjum í DA-eitlagreiningunni.

Aðbúnaður og fóðrun

8. Mýsnar skulu hafðar saman (21. heimild) nema það sé stutt fullnægjandi, vísindalegum rökum að hafa mýsnar hverja í sínu búri. Hitastigið í vistarverum tilraunadýranna skal vera 22 (± 3) °C. Þótt rakastig eigi að vera minnst 30 % og helst ekki yfir 70 %, nema við þríf á vistarverunum, er kjöraki 50–60%. Nota skal gervilyngu og hafa til skiptis myrkur og birtu, 12 klukkustundir í senn. Nota má fóður sem er venjulega notað á rannsóknarstofum ásamt ótakmörkuðu drykkjarvatni.

Tilraunadýrin undirbúin

9. Dýrin eru valin af handahófi, merkt svo að hvert og eitt þeirra þekkist (þó ekki með eyrnamerkingu af neinu tagi) og höfð í búrum sínum í a.m.k. fimm daga áður en gjöf skammta hefst til að láta þau aðlagast umhverfisaðstæðum á rannsóknarstofunni. Áður en meðferð hefst eru öll dýrin rannsökuð til að ganga úr skugga um að þau hafi engar sýnilegar húðskemmdir.

Tilreiðsla skömmunarlausna

10. Íðefni í föstu formi skulu leyst upp eða blönduð í sviflausn með leysum eða burðarefnum og, ef við á, þynnt áður en þau eru borin á eyru músanna. Bera má fljótandi íðefni á óblönduð eða þynnt. Óleysanleg íðefni, t.d. þau sem að jafnaði eru í lækningatækjum, skulu dregin kröftuglega út í viðeigandi leysi til að í ljós komi allir útdraganlegir efnisþættir til prófunar áður en lausnin er borin á eyru músanna. Prófunarefnið skal tilreiða daglega nema gögn um stöðugleika sýni fram á að þau þoli geymslu.

Áreiðanleikakönnun

11. Jákvæð samanburðariðefni eru notuð til að sýna fram á tilhlýðilegt nothæfi greiningarinnar með því að gefa svaranir með fullnægjandi og samanburðarnákvæmri næmni fyrir næmandi prófunarefni með svörunarbíl sem er vel lýst. Mælt er með að hafa samskeiða, jákvæðan samanburð þar eð hann sýnir fram á færni rannsóknarstofunnar til að framkvæma hverja greiningu á árangursríkan hátt og gefur færi á mati á samanburðarnákvæmni og samanburðarhæfi innan einstakra rannsóknarstofa sem og milli rannsóknarstofa. Sum stjórnvöld gera einnig kröfu um jákvæðan samanburð í hverri rannsókn og því eru notendur hvattir til að hafa samráð við viðeigandi yfirvöld áður en þeir gera DA-eitlagreiningu. Til samræmis við það er hvatt til þess að samskeiða, jákvæður samanburður sé notaður að staðaldri (e. *routine use*) í því skyni að koma í veg fyrir að gera þurfi viðbótarprófanir á dýrum til að uppfylla þær kröfur sem notkun jákvæðs samanburðar með reglubundnu millibili (e. *periodic*) kann að hafa í för með sér (sjá 12. mgr.). Jákvæði samanburðarinnar á að veita jákvæða svörun í DA-eitlagreiningu við váhrifastyrk sem búið er við að kalli fram hækkun á örvunarstuðlinum sem nemur $\geq 1,8$ umfram neikvæða samanburðarhópinn. Skammtastærð jákvæða samanburðarinnar skal valin þannig að hún valdi ekki óhóflegri húðertingu eða altækum eiturrifum og örvunin sé samanburðarnákvæm en ekki óhófleg (t.d. teldist örvunarstuðull sem er > 10 óhóflegur). Æskileg, jákvæð samanburðariðefni eru 25% hexýlsinnamínaldehyð (CAS-nr. 101-86-0) og 25% evgenól (CAS-nr. 97-53-0) í asetón-ólífuolíublöndu (4:1 miðað við rúmmál). Við vissar aðstæður má nota önnur jákvæð samanburðarefni sem uppfylla áðurgreindar viðmiðanir enda séu færð gild rök fyrir því.
12. Þó að mælt sé með því að hafa samskeiða, jákvæðan samanburðarhóp með í greiningunni geta prófanir á jákvæða samanburðinum með reglubundnu millibili (þ.e. með millibili sem er ≤ 6 mánuðir) verið fullnægjandi, við vissar aðstæður, fyrir rannsóknarstofur sem framkvæma reglulega DA-eitlagreiningu (þ.e. framkvæma DA-eitlagreiningu ekki sjáldnar en einu sinni í mánuði) og hafa komið sér upp rannsóknarsögulegum gagnagrunni um jákvæðan samanburð sem sýnir fram á getu rannsóknarstofunnar til að fá fram samanburðarnákvæmar og nákvæmar niðurstöður með jákvæðum samanburði. Hægt er að sýna fram á fullnægjandi hæfni til DA-eitlagreiningar á árangursríkan hátt með því að fá fram jákvæðar niðurstöður með jákvæða samanburðinum samfelldi í a.m.k. 10 sjálfstæðum prófunum sem eru gerðar innan hæfilegs tíma (þ.e. innan eins árs).
13. Alltaf skal hafa samskeiða, jákvæðan samanburðarhóp með þegar gerðar eru breytingar á tilhögun DA-eitlagreiningar: (t.d. breytingar á þjálfuðu starfsfólki, breytingar á efnum og/eða prófefnum í prófunaraðferðinni, breytingar á búnaði í prófunaraðferðinni eða breytingar á uppruna tilraunadýranna) og slíkar breytingar skulu skráðar í skýrslur rannsóknarstofunnar. Huga skal að áhrifum þessara breytinga á hæfni rannsóknarsögulega gagnagrunnsins, sem áður hafði verið komið á fót, þegar tekin er ákvörðun um það hvort nauðsynlegt sé að koma á fót nýjum, rannsóknarsögulegum gagnagrunni til að skrá samkvæmni í niðurstöðum úr jákvæðum samanburði.
14. Rannsakendur skulu hafa það í huga að ákvörðunin um að framkvæma rannsókn með jákvæðum samanburði með reglubundnu millibili í stað þess að hafa hann samskeiða hefur áhrif á það hvort neikvæðar rannsóknarniðurstöður, sem fást án samskeiða, jákvæðs samanburðar á tímabilinu milli reglubundinna rannsókna á jákvæða samanburðinum, teljist fullnægjandi og ásætlanlegar. Ef falsneikvæðar niðurstöður fást t.d. í reglubundinni rannsókn á jákvæðum samanburði mætti draga í efa neikvæðar niðurstöður úr prófunarefni sem fást á tímabilinu milli síðustu ásætlanlegru, reglubundnu rannsóknarinnar á jákvæða samanburðinum og óásætlanlegru, reglubundnu rannsóknarinnar á jákvæða samanburðinum. Áhrif þessara niðurstæðna skal gaumgæfa vandlega þegar tekin er ákvörðun um hvort nota eigi samskeiða, jákvæðan samanburð eða hvort eingöngu eigi að framkvæma prófanir á jákvæðum samanburði með reglubundnu millibili. Einnig þarf að taka til athugunar að nota færri dýr í samskeiða, jákvæða samanburðarhópnum ef vísindaleg rök eru fyrir því og ef rannsóknarstofan sýnir fram á það, með rannsóknarsögulegum gögnum, sértækum fyrir rannsóknarstofuna, að hægt sé að nota færri mýs (22. heimild).

15. Þótt prófa eigi jákvæða samanburðarefnið í burðarefni sem vitað er að kallar stöðugt fram sömu svörun (t.d. í aseton-ólífuolíublöndu í rúmmálshlutfallinu 4:1) geta komið upp tilteknar aðstæður, í tengslum við reglusetningu, þar sem prófanir í óstöðluðu burðarefni (samsetningu sem skiptir máli klínískt eða efnafræðilega) eru einnig nauðsynlegar (23. heimild). Ef samskeiða, jákvæði samanburðurinn er prófaður í öðru burðarefni en prófunarefninu skal hafa sérstakan samanburðarhóp, sem fær burðarefni, fyrir samskeiða, jákvæða samanburðinn.
16. Í þeim tilvikum þegar verið er að meta efni í tilteknum iðefnaflokki eða með tiltekið svörunarsvið geta viðmiðunarefni einnig verið gagnleg til að sýna fram á að prófunaraðferðin greini rétt húðnæmingarmátt efna af þessari gerð. Viðeigandi viðmiðunarefni skulu hafa eftirfarandi eiginleika:
- líkindi í byggingu og virkni við efnaflokkinn sem verið er að prófa,
 - þekkt eðlisefnafræðilega eiginleika,
 - stuðningsgögn úr DA-eitlagreiningu,
 - stuðningsgögn úr öðrum dýralíkönunum og/eða úr mönnum.

PRÓFUNARAÐFERÐ

Fjöldi dýra og skammtastærðir

17. Nota skal a.m.k. fjögur dýr fyrir hvern skammtahóp og a.m.k. þrjá mismunandi styrkleika af prófunarefninu, svo og samskeiða, neikvæðan samanburðarhóp, sem fær einungis meðhöndlun með burðarefni prófunarefnisins, og jákvæðan samanburð (samskeiða eða nýlegan, háð stefnu rannsóknarstofunnar að því er varðar 11.–15. mgr.) Íhuga skal prófun með mismunandi skammtastærðum af jákvæða samanburðinum, einkum ef jákvæði samanburðurinn er prófaður með reglubundnu millibili. Dýrin í samanburðarhópnum skulu fá nákvæmlega sömu meðferð og dýrin í meðferðarhópnum að öðru leyti en því að þau fyrrnefndu fá ekki meðhöndlun með prófunarefninu.
18. Val á skömmtum og burðarefni skal byggjast á ráðleggingunum sem eru gefnar í 2. og 24. heimild. Samfelldir skammtar eru venjulega valdir úr viðeigandi styrkleikaröð, s.s. 100%; 50%; 25%; 10%; 5%; 2,5%; 1%; 0,5% o.s.frv. Valið á styrkleikaröðinni, sem er notuð, skal stutt fullnægjandi, vísindalegum rökum. Taka skal til athugunar allar fyrirliggjandi eiturefnafræðilegar upplýsingar (t.d. um bráð eiturrif og húðertingu) og upplýsingar um byggingu og eðlisefnafræði prófunarefnisins sem miðað er við (og/eða efnis með skylda efnabyggingu), ef þessar upplýsingar eru tiltækar, þegar valdir eru þrír samfelldir styrkleikar svo að mestu váhrifin verði við mesta styrkinn en komist verði hjá altækum eiturrifum og/eða óhöflegri, staðbundinni húðertingu (24. og 25. heimild). Skorti þessar upplýsingar kann að vera nauðsynlegt að forskima í upphafi (sjá 21.–24. mgr.).
19. Burðarefni má ekki trufla eða bjaga niðurstöðuna úr prófuninni og skal valið með það að markmiði að hámarka leysnina til að fá eins háan styrk og unnt er og jafnframt lausn eða sviflausn sem hentar vel til að gefa efnið. Burðarefni, sem mælt er með, eru aseton-ólífuolíublanda (í rúmmálshlutfallinu 4:1), N,N-dímetylfórmasíð, metýletýlketón, própýlenglýkól og dímetylsúlfóxið (6. heimild) en nota má önnur burðarefni ef færð eru nægileg, vísindaleg rök fyrir því. Í sumum tilvikum getur verið nauðsynlegt að nota leysi, sem hentar út frá klínískri skírskotun, eða efnablönduna, sem prófunarefnið er selt í á markaði, sem viðbótarsamanburð. Sérstaklega þarf að sjá til þess að vatnssækin efni, sem halda húðinni votri og renna ekki strax af, séu höfð með burðarefninu með því að hafa viðeigandi uppleysandi efni með (t.d. 1% Pluronic® L92). Þess vegna ber að forðast að nota burðarefni sem eru eingöngu vatnskennd.
20. Með greiningu eitra úr einstökum músum er hægt að meta breytileika milli dýra og gera tölfraðilegan samanburð á muninum á mælingum í hópnum sem fær prófunarefni og samanburðarhópnum sem fær burðarefni (sjá 33. mgr.) Auk þess er einungis gerlegt að meta möguleikann á að fækka músum í jákvæða samanburðarhópnum ef safnað er gögnum um einstök dýr (22. heimild). Einnig krefjast sum stjórnvöld þess að gögn um einstök dýr séu tekin saman. Reglubundin söfnun gagna um einstök dýr hefur kosti með tilliti til velferðar dýra þar eð hún kemur í veg fyrir að endurtaka þurfi prófanir ef prófunarniðurstöður, sem voru upphaflega teknar saman á tiltekinn hátt (t.d. úr safngögnum um dýr), verða síðar yfirfarnar hjá stjórnvöldum sem gera aðrar kröfur (t.d. um gögn um einstök dýr).

Forskimun

21. Ef upplýsingar til ákvörðunar á stærsta skammti sem skal prófaður eru ekki fyrir hendi (sjá 18. mgr.) skal framkvæma forskimun til þess að skilgreina viðeigandi prófunarskammtastærð fyrir DA-eitlagreininguna. Tilgangurinn með forskimun er að veita leiðbeiningar um val á hámarksskammtinum, sem nota skal í meginhluta DA-eitlagreiningarinnar, ef upplýsingar um styrkinn, sem veldur altækum eiturrifum (sjá 24. mgr.) og/eða óhöflegri, staðbundinni húðertingu (sjá 23. mgr.), eru ekki tiltækar. Hámarksskammturinn, sem er prófaður, skal vera prófunarefnið, óþynnt ef það er fljótandi eða í mesta mögulega styrk ef það er fast efni eða sviflausn.

22. Forskimun er framkvæmd við eins aðstæður og í meginhluta DA-eitlagreiningarinnar, burtséð frá því að mati á frumufjölgun í eitlum er sleppt og hægt er að nota færri dýr í hverjum skammtahóp. Lagt er til að notuð séu eitt til tvö dýr í hverjum skammtahóp. Allar mýs eru skoðaðar daglega til að kanna hvort sjá megi einhver klínísk einkenni um altæk eiturhrif eða staðbundna ertingu á áburðarstað. Líkamsþyngd er skráð fyrir prófunina og áður en prófun lýkur (8. dagur). Hörundsroði er skoðaður á báðum eyrum allra mýsa og gefin stig samkvæmt töflu 1 (25. heimild). Þykkt eyrnanna er mæld með þykktarmæli (t.d. stafrænum mikkromæli eða Peacock Dial-þykktarmæli) á 1. degi (áður en prófunarefni er borið á), á 3. degi (u.þ.b. 48 tímum eftir að prófunarefni er fyrst borið á), á 7. degi (24 tímum fyrir lokin) og á 8. degi. Á 8. degi er auk þess unnt að ákvarða þykkt eyrna með vigtnum sýna sem eru tekin úr eyrunum með sýnistöng eftir að dýrin hafa verið aflífud á mannúðlegan hátt. Hörundsroðastig, sem eru ≥ 3 , og/eða eyrnaþykkt, sem er $\geq 25\%$, á einhverjum mælingadaganna benda til óhóflegrar, staðbundinnar ertingar (26. og 27. heimild). Stærsti skammturinn, sem er valinn fyrir meginhluta DA-eitlagreiningarinnar, er næststærsti skammturinn í styrkröð forskimunarinnar sem veldur ekki altækum eiturhrifum og/eða óhóflegri, staðbundinni húðertingu (sjá 18. mgr.).

Tafla 1

Hörundsroðastig

Athugun	Stig
Enginn hörundsroði	0
Örlítill hörundsroði (vart sjáanlegur)	1
Greinilegur hörundsroði	2
Hörundsroði í meðallagi eða mikill	3
Mikill hörundsroði (purpuraroði) eða brunaskorpumyndun sem hindrar stigagjöf fyrir hörundsroða	4

23. Auk 25% þykkunar eyra (26. og 27. heimild) hefur tölfraðilega marktæk aukning í þykkun eyra hjá meðhöndluðum mýsum, umfram þykkun hjá mýsum í samanburði, einnig verið notuð til að greina ertandi efni í eitlagreiningunni (28.–34. heimild). En þó að tölfraðilega marktæk aukning geti orðið ef eyrnaþykkt er minni en 25% hefur hún þó ekki verið tengd sérstaklega við óhóflega ertingu (30.–34. heimild).
24. Eftirfarandi klínískar athuganir geta gefið til kynna altæk eiturhrif (35. heimild), ef þær eru notaðar sem hluti af samþættu mati, og þannig verið visbending um þann hámarksskammt sem nota skal í meginhluta DA-eitlagreiningarinnar: breytingar á starfsemi taugakerfisins (t.d. hárris, slingur, skjálfti og krampi), hegðunarbreytingar (t.d. áráshneigð, breytingar á snyrtingu, greinilegar breytingar á virkni), breytingar á öndunarmynstri (þ.e. breytingar á tíðni andardráttar og krafti öndunar, s.s. andnað, andköf og brakhljóð) og breytingar á föður- og vatnsneyslu. Matið skal auk þess taka tillit til merkja um sinnuleysi og/eða skort á viðbrögðum og til allra klínískra einkenna um meira en vægan eða skamlífan sársauka og þjáningar eða $> 5\%$ minnkun á líkamsþyngd frá 1. degi til 8. dags, auk dánarhlutfalls. Dauðvona dýr og dýr, sem sýna merki um mikinn sársauka og þjáningu, skal aflífa á mannúðlegan hátt (36. heimild).

Tilraunaáætlun meginrannsóknar

25. Tilraunaáætlunin fyrir greininguna er sem hér segir:

- 1. dagur: Hvert dýr skal auðkennt og vegið og þyngd þess og allar klínískar athuganir skráðar. Borin er vatnslausn með 1% natriumlárylsúlfati aftan á bæði eyrum með burstu, sem hefur verið dýft í natriumlárylsúlfat-lausnina, þannig að fjórar til fimm pensilstrokur þeki alla bakhlið eyrans. Einni klukkustund eftir natriumlárylsúlfat-meðhöndlunina eru bornir 25 μ l af hæfilega þynntu prófunarefninu, burðarefninu eingöngu eða jákvæða samanburðinum (samskeiða eða nýlegum, háð stefnu rannsóknarstofunnar að því er varðar 11.–15. mgr.) aftan á bæði eyrun.
- 2., 3. og 7. dagur: Formeðhöndlað er aftur með vatnslausninni með 1% natriumlárylsúlfati og borið aftur á dýrin eins og á 1. degi.
- 4., 5. og 6. dagur: Engin meðhöndlun.
- 8. dagur: Þyngd hvers dýrs og allar klínískar athuganir eru skráðar. Dýrin eru aflífud á mannúðlegan hátt u.þ.b. 24–30 klst. eftir upphaf áburðar á 7. degi. Dreineitlarnir eru skornir úr hvoru eyra mýsanna og settir, sér fyrir hvert dýr, í fosfatjafnaða saltlausn (PBS). Nákvæmar upplýsingar og skýringarmyndir af greiningu og krufningu eitra er að finna í 22. heimild. Til að vakta enn frekar staðbundna húðsvörun í meginrannsókninni er hægt að hafa viðbótarmælipætti með í rannsóknaráætluninni, s.s. stig fyrir hörundsroða á eyra eða mælingar á þykkt eyra (fengnar annaðhvort með því að nota þykktarmæli eða með vigtnum sýna, teknum með sýnistöng úr eyrum við krufningu).

Tilreiðsla frumusviflausna

26. Fyrir hverja mús er tilreidd sviflausn með stökum eitilfrumum, skornum úr báðum eyrum, með því að setja eitla milli tveggja sýnisglerja og þrýsta létt á þau til að krenja eitlana. Þegar staðfest hefur verið að vefurinn hefur breiðst út í þunnt lag eru sýnisglerin tekin í sundur. Búin er til sviflausn með vefnum af báðum glerjunum í fosfatjafnaðri saltlausn með því að halla báðum sýnisglerjunum yfir ræktunarskál og skola þau með fosfatjafnaðri saltlausn um leið og vefurinn er skafinn af með frumusköfu. Eitlarnir í dýrunum í neikvæða samanburðinum eru smáir og því er mikilvægt að fara varlega til að komast hjá gervíáhrifum á örvunarstuðulsgildin. Nota skal 1 ml að heildarrúmmáli af fosfatjöfnuðu saltlausninni til að skola bæði glerin. Eitilfrumnasviflausnin í ræktunarskálinni er jafnblönduð litillega með frumusköfunni. Síðan er 20 µl deiliskammtur af eitilfrumnasviflausninni tekinn í örpípettu, og þess gætt að ekki fylgi með sjáanleg himna, og honum síðan blandað í 1,98 ml af fosfatjafnaðri saltlausn svo úr verði 2 ml sýni. Annað 2 ml sýni er þá tilreitt með sömu aðferð og þannig gerð tvö sýni fyrir hvert dýr.

Ákvörðun á frumufjölgun (mæling á ATP-innihaldi eitilfrumna)

27. Aukning á ATP-innihaldi í eitlum er mæld með lúsíferín/lúsíferasa-aðferðinni með notkun ATP-mælissetts sem mælir lifljómun í hlutfallslegum ljómunareiningum (e. *Relative Luminescence Units (RLU)*). Greiningartíminn, frá því dýrið er aflífað og þar til ATP-innihaldið er mælt fyrir hvert dýr, skal hafður jafn, innan við u.þ.b. 30 mínútur, vegna þess að ATP-innihald er talið minnka smám saman eftir aflifun dýrs (12. heimild). Því skal ljúka ferlinu, frá því að dreineitlarnir eru skornir burt og fram að mælingunni á ATP, á innan við 20 mínútum samkvæmt fyrirframákveðinni tímaáætlun sem er eins fyrir öll dýrin. Mæla skal ATP-ljómun í hverju 2 ml sýni þannig að samtals séu teknar tvær ATP-mælingar fyrir hvert dýr. Síðan er meðalljómun ATP ákvörðuð og notuð við útreikningana (sjá 30. mgr.).

ATHUGANIR**Klínískar athuganir**

28. Hver mús skal skoðuð gaumgæfilega a.m.k. einu sinni á dag til að kanna hvort sjá megi einhver klínísk einkenni hjá dýrunum, annaðhvort um staðbundna ertingu á áburðarstað eða altæk eiturhrif. Skrá skal allar athuganir kerfisbundið í sérstaka skrá fyrir hvert dýr. Vöktunaráætlanir skulu fela í sér viðmiðanir til að greina þegar í stað þær mýs sem sýna altæk eiturhrif, óhóflega, staðbundna húðertingu eða húðætingu og skulu aflífaðar (36. heimild).

Líkamsþyngd

29. Eins og tilgreint er í 25. mgr. skal vigta hvert dýr við upphaf prófunar og þegar dýrið er aflífað á mannúðlegan hátt samkvæmt áætlun.

ÚTREIKNINGUR Á NIÐURSTÖÐUM

30. Niðurstöður fyrir hvern meðferðarhóp eru gefnar upp sem meðalörvunarstuðull. Örvunarstuðullinn er fenginn með að deila í meðaltal hlutfallslegra ljómunareininga/mús innan hvers hóps sem fær prófunarefnið og í meðaltalið innan jákvæða samanburðarhópsins með meðaltali hlutfallslegra ljómunareininga/mús í samanburðarhópnum sem fær leysi eða burðarefni. Meðalörvunarstuðullinn fyrir samanburðarhópin, sem fær burðarefni, er þá 1.
31. Í ákvörðunarferlinu er litið svo á að niðurstaða sé jákvæð ef örvunarstuðullinn er $\geq 1,8$ (10. heimild). Þó má einnig nota styrk tengslanna milli skammts og svörunar, tölfræðilega marktækni og samkvæmni í svörum, sem fást með leysi eða burðarefni og jákvæða samanburðinum, við ákvörðun á því hvort lita skuli á óvissar niðurstöður (þ.e. örvunarstuðulsgildi milli 1,8 og 2,5) sem jákvæðar (2., 3. og 37. heimild).
32. Ef jákvæð svörun er óviss, með örvunarstuðul milli 1,8 og 2,5, geta notendur íhugað að nota viðbótarupplýsingar, s.s. tengslin milli skammts og svörunar, vísbendingar um altæk eiturhrif eða óhóflega ertingu og, eftir því sem við á, tölfræðilega marktækni ásamt örvunarstuðulsgildum, til að staðfesta að slíkar niðurstöður séu jákvæðar (10. heimild). Einnig skal huga að ýmsum eiginleikum prófunarefnisins, þ.m.t. hvort það er skylt þekktum húðnæmum að byggingu og hvort það veldur óhóflegri húðertingu hjá músum og hvert er eðli tengslanna sem fram koma milli skammts og svörunar. Fjallað er ítarlega um þetta og önnur atriði annars staðar (4. heimild).
33. Ef gögn eru tekin saman fyrir einstakar mýs gefur það færi á tölfræðilegri greiningu á tilvist og umfangi tengslanna milli skammts og svörunar í gögnunum. Tölfræðilegt mat getur falið í sér mat á tengslunum milli skammts og svörunar sem og samanburð á prófunarhópum sem er aðlagður á viðeigandi hátt (t.d. meðhöndlaður hópur, paraður á móti samskeiða samanburðarhópi sem fær leysi eða burðarefni). Tölfræðileg greining getur t.d. falið í sér línulegt aðhvarf eða Williams-prófun, til að meta leitni í skammtasvörun, og Dunnett-prófun fyrir samanburð para. Þegar velja skal viðeigandi aðferð fyrir tölfræðilega greiningu þarf rannsakandi að vera meðvitaður um hugsanlegan ójöfnuð í dreifni og önnur skyld vandamál sem kunna að útheimta umbreytingu gagna eða tölfræðilega greiningu án breytna. Hvað sem öðru líður kann rannsakandinn að þurfa að reikna út örvunarstuðla og gera tölfræðilegar greiningar með og án tiltekinna gagnapunkta (sem eru stundum kallaðir einfara).

GÖGN OG SKÝRSLUGJÖF

Gögn

34. Gögn skulu tekin saman í töflu sem sýnir gildi hlutfallslegra ljómunareininga fyrir hvert dýr, hópmeðaltal hlutfallslegra ljómunareininga/dýr, skekkjuliði þess (t.d. staðalfrávik, staðalskekkju meðaltalsins), og samanburð á meðalörvunarstuðli fyrir hvern skammtahóp og samskeiða samanburðarhópin sem fær leysi eða burðarefni.

Prófunarskýrsla

35. Prófunarskýrslan skal innihalda eftirfarandi upplýsingar:

Prófunar- og samanburðariðefni:

- auðkennisgögn (t.d. CAS- og EB-númer, liggi þau fyrir, uppruni, hreinleiki, þekkt óhreinindi, lotunúmer),
- eðlisástand og eðlisefnafræðilegir eiginleikar (t.d. rokgirni, stöðugleiki og leysni),
- ef um blöndu er að ræða: samsetning og innbyrðis hlutfall efnisþátta.

Leysir og burðarefni:

- auðkennisgögn (hreinleiki, styrkur, ef við á, og rúmmál efnis sem er notað),
- rök fyrir vali á burðarefni.

Tilraunadýr:

- uppruni músa af stofni CBA,
- örverufræðilegt ástand dýranna, ef það er þekkt,
- fjöldi og aldur dýranna,
- uppruni dýranna, aðbúnaður, fóður o.s.frv.

Prófunaraðstæður:

- uppruni, lotunúmer og gæðatrygging framleiðanda/gögn um gæðastýringu fyrir ATP-mælissettið,
- upplýsingar um tilreiðslu prófunarefnis og hvernig það er borið á,
- rök fyrir vali á skömmtum (þ.m.t. niðurstöður úr forskimun ef hún er gerð),
- styrkur burðarefnis og prófunarefnis og heildarmagn prófunarefnis sem er borið á,
- upplýsingar um gæði fôðurs og vatns (þ.m.t. tegund og uppruni fôðurs og uppruni vatns),
- upplýsingar um meðferðar- og sýnatökuáætlanir,
- aðferðir við mælingar á eiturhrifum,
- viðmiðanir til að meta hvort niðurstöður rannsókna séu jákvæðar eða neikvæðar,
- upplýsingar um öll frávik frá aðferðarlýsingum og skýring á því hvaða áhrif frávikin hefur á tilhögun og niðurstöður rannsóknarinnar.

Áreiðanleikakönnun:

- samantekt á niðurstöðum síðustu áreiðanleikakönnunar, þ.m.t. upplýsingar um prófunarefni, styrk og burðarefni,

- samskiða og/eða rannsóknarsöguleg gögn prófunarstofunnar varðandi jákvæðan samanburð og samskiða, neikvæðan samanburð (leysir eða burðarefni),
- ef samskiða, jákvæður samanburður var ekki hafður með: gögn og rannsóknarstofuskýrsla um nýjasta reglubundna, jákvæða samanburðinn og skýrsla með upplýsingum um rannsóknarsöguleg gögn um jákvæðan samanburð rannsóknarstofunnar ásamt rökum fyrir því að ekki var framkvæmdur samskiða, jákvæður samanburður.

Niðurstöður:

- þýngd hverrar músar við upphaf skömmtnar og við aflifun samkvæmt áætlun, sem og meðaltal og skekkjuliðir (t.d. staðalfrávik, staðalskekkja meðaltals) fyrir hvern meðferðarhóp,
- tíminn þegar eiturrifa varð vart og hvernig þau þróast, þ.m.t. húðerting, ef einhver er, á áburðarstað, fyrir hvert dýr,
- tímasetning aflifunar dýrsins og tímasetning mælinga á ATP fyrir hvert dýr,
- tafla yfir gildi hlutfallslegra ljómunareininga fyrir hvert dýr og örvunarstuðulsgildi fyrir hvern meðferðarhóp,
- meðaltal og skekkjuliðir (t.d. staðalfrávik, staðalskekkja meðaltals) hlutfallslegra ljómunareininga/mús fyrir hvern meðferðarhóp og niðurstöður greiningar á einförum fyrir hvern meðferðarhóp,
- útreiknaður örvunarstuðull og viðeigandi mælingar á breytileika sem taka tillit til breytileika milli dýra, bæði í prófunarefnishópum og samanburðarhópum,
- tengsl milli skammts og svörunar,
- tölfræðileg greining ef við á.

Umræða um niðurstöður.

- Stuttar athugasemdir um niðurstöður, greining á skammtasvörun og tölfræðileg greining, eftir því sem við á, með ályktun um það hvort prófunarefnið skuli teljast húðnæmir.

HEIMILDIR

- 1) OECD (2010), *Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay*, Test Guideline No 429, Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 2) Chamberlain, M. and Basketter, D.A. (1996), The local lymph node assay: status of validation. *Food Chem. Toxicol.*, 34, 999-1002.
- 3) Basketter, D.A., Gerberick, G.F., Kimber, I. and Loveless, S.E. (1996), The local lymph node assay: A viable alternative to currently accepted skin sensitisation tests. *Food Chem. Toxicol.*, 34, 985-997.
- 4) Basketter, D.A., Gerberick, G.F. and Kimber, I. (1998), Strategies for identifying false positive responses in predictive sensitisation tests. *Food Chem. Toxicol.*, 36, 327-333.
- 5) Van Och, F.M.M., Slob, W., De Jong, W.H., Vandebriel, R.J. and Van Loveren, H. (2000), A quantitative method for assessing the sensitising potency of low molecular weight chemicals using a local lymph node assay: employment of a regression method that includes determination of uncertainty margins. *Toxicol.*, 146, 49-59.
- 6) ICCVAM (1999), The murine local lymph node Assay: A test method for assessing the allergic contact dermatitis potential of chemicals/compounds: The results of an independent peer review evaluation coordinated by the Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) and the National Toxicology Program Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICETAM). NIH Publication No: 99-4494. Research Triangle Park, N.C. Aðgengilegt á: [http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/immunotox_docs/llna/llnarep.pdf]
- 7) Dean, J.H., Twerdok, L.E., Tice, R.R., Sailstad, D.M., Hattan, D.G., Stokes, W.S. (2001), ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay: II. Conclusions and recommendations of an independent scientific peer review panel. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 34, 258-273.

- 8) Haneke, K.E., Tice, R.R., Carson, B.L., Margolin, B.H., Stokes, W.S. (2001), ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay: III. Data analyses completed by the national toxicology program interagency center for the evaluation of alternative toxicological methods. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 34, 274-286.
- 9) Sailstad, D.M., Hattan, D., Hill, R.N., Stokes, W.S. (2001), ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay: I. The ICCVAM review process. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 34, 249-257.
- 10) ICCVAM (2010), ICCVAM Test Method Evaluation Report. Nonradioactive local lymph node assay: modified by Daicel Chemical Industries, Ltd, based on ATP content test method protocol (LLNA: DA). NIH Publication No 10-7551A/B. Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [<http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/immunotox/llna-DA/TMER.htm>]
- 11) ICCVAM (2009), Independent Scientific Peer Review Panel Report: Updated validation status of new versions and applications of the murine local lymph node assay: a test method for assessing the allergic contact dermatitis potential of chemicals and products. Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/immunotox_docs/LLNAPRPRept2009.pdf].
- 12) Idehara, K., Yamagishi, G., Yamashita, K. and Ito, M. (2008), Characterization and evaluation of a modified local lymph node assay using ATP content as a non-radio isotopic endpoint. *J. Pharmacol. Toxicol. Meth.*, 58, 1-10.
- 13) Omori, T., Idehara, K., Kojima, H., Sozu, T., Arima, K., Goto, H., Hanada, T., Ikarashi, Y., Inoda, T., Kanazawa, Y., Kosaka, T., Maki, E., Morimoto, T., Shinoda, S., Shinoda, N., Takeyoshi, M., Tanaka, M., Uratani, M., Usami, M., Yamanaka, A., Yoneda, T., Yoshimura, I. and Yuasa, A. (2008), Interlaboratory validation of the modified murine local lymph node assay based on adenosine triphosphate measurement. *J. Pharmacol. Toxicol. Meth.*, 58, 11-26.
- 14) OECD (1992), *Skin Sensitisation*, Test Guideline No 406, Guidelines for Testing of Chemicals, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 15) Kreiling, R., Hollnagel, H.M., Hareng, L., Eigler, L., Lee, M.S., Griem, P., Dreessen, B., Kleber, M., Albrecht, A., Garcia, C. and Wendel, A. (2008), Comparison of the skin sensitising potential of unsaturated compounds as assessed by the murine local lymph node assay (LLNA) and the guinea pig maximization test (GPMT). *Food Chem. Toxicol.*, 46, 1896-1904.
- 16) Basketter, D., Ball, N., Cagen, S., Carrillo, J.C., Certa, H., Eigler, D., Garcia, C., Esch, H., Graham, C., Haux, C., Kreiling, R. and Mehling, A. (2009), Application of a weight of evidence approach to assessing discordant sensitisation datasets: implications for REACH. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 55, 90-96.
- 17) Crouch, S.P., Kozlowski, R., Slater, K.J. and Fletcher J. (1993), The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity. *J. Immunol. Meth.*, 160, 81-88.
- 18) Ishizaka, A., Tono-oka, T. and Matsumoto, S. (1984), Evaluation of the proliferative response of lymphocytes by measurement of intracellular ATP. *J. Immunol. Meth.*, 72, 127-132.
- 19) Dexter, S.J., Cámara, M., Davies, M. and Shakesheff, K.M. (2003), Development of a bioluminescent ATP assay to quantify mammalian and bacterial cell number from a mixed population. *Biomat.*, 24, 27-34.
- 20) Lundin A. (2000), Use of firefly luciferase in ATP-related assays of biomass, enzymes, and metabolites. *Meth. Enzymol.*, 305, 346-370.
- 21) ILAR (1996), Institute of Laboratory Animal Research (ILAR) Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 7th ed. Washington, DC: National Academies Press.
- 22) ICCVAM (2009), Recommended Performance Standards: Murine Local Lymph Node Assay, NIH Publication Number 09-7357, Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Science. Aðgengilegt á: [http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/immunotox_docs/llna-ps/LLNAPerfStdts.pdf]
- 23) McGarry, H.F. (2007), The murine local lymph node assay: regulatory and potency considerations under REACH. *Toxicol.*, 238, 71-89.
- 24) Kimber, I., Dearman, R.J., Scholes E.W. and Basketter, D.A. (1994), The local lymph node assay: developments and applications. *Toxicol.*, 93, 13-31.
- 25) OECD (2002), *Acute Dermal Irritation/Corrosion*, Test Guideline No 404, Guidelines for Testing of Chemicals, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]

- 26) Reeder, M.K., Broomhead, Y.L., DiDonato, L. and DeGeorge, G.L. (2007), Use of an enhanced local lymph node assay to correctly classify irritants and false positive substances. *Toxicologist*, 96, 235.
- 27) ICCVAM (2009), Nonradioactive Murine Local Lymph Node Assay: Flow Cytometry Test Method Protocol (LLNA: BrdU-FC) Revised Draft Background Review Document. Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [<http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/immunotox/fcLLNA/BRDcomplete.pdf>].
- 28) Hayes, B.B., Gerber, P.C., Griffey, S.S. and Meade, B.J. (1998), Contact hypersensitivity to dicyclohexylcarbodiimide and diisopropylcarbodiimide in female B6C3F1 mice. *Drug. Chem. Toxicol.*, 21, 195-206.
- 29) Homey, B., von Schilling, C., Blumel, J., Schuppe, H.C., Ruzicka, T., Ahr, H.J., Lehmann, P. and Vohr, V.W. (1998), An integrated model for the differentiation of chemical-induced allergic and irritant skin reactions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 153, 83-94.
- 30) Woolhiser, M.R., Hayes, B.B. and Meade, B.J. (1998), A combined murine local lymph node and irritancy assay to predict sensitisation and irritancy potential of chemicals. *Toxicol. Meth.*, 8, 245-256.
- 31) Hayes, B.B. and Meade, B.J. (1999), Contact sensitivity to selected acrylate compounds in B6C3F1 mice: relative potency, cross reactivity, and comparison of test methods. *Drug Chem. Toxicol.*, 22, 491-506.
- 32) Ehling, G., Hecht, M., Heusener, A., Huesler, J., Gamer, A.O., van Loveren, H., Maurer, T., Riecke, K., Ullmann, L., Ulrich, P., Vandebriel, R. and Vohr, H.W. (2005), A European inter-laboratory validation of alternative endpoints of the murine local lymph node assay: first round. *Toxicol.*, 212, 60-68.
- 33) Vohr, H.W. and Ahr, H.J. (2005), The local lymph node assay being too sensitive? *Arch. Toxicol.*, 79, 721-728.
- 34) Patterson, R.M., Noga, E. and Germolec, D. (2007), Lack of evidence for contact sensitisation by Pfisteria extract. *Environ. Health Perspect.*, 115, 1023-1028.
- 35) ICCVAM (2009), Report on the ICCVAM-NICEATM/ECVAM/JaCVAM Scientific Workshop on Acute Chemical Safety Testing: Advancing *In Vitro* Approaches and Humane Endpoints for Systemic Toxicity Evaluations. Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/acuteTox/Tox_workshop.htm]
- 36) OECD (2000), *Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation*, Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 19, ENV/JM/MONO(2000)7, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 37) Kimber, I., Hilton, J., Dearman, R.J., Gerberick, G.F., Ryan, C.A., Basketter, D.A., Lea, L., House, R.V., Ladies, G.S., Loveless, S.E. and Hastings, K.L. (1998), Assessment of the skin sensitisation potential of topical medicaments using the local lymph node assay: An interlaboratory exercise. *J. Toxicol. Environ. Health*, 53 563-79.
- 38) OECD (2005), *Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment*, Environment, Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 34, ENV/JM/MONO (2005)14, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]

1. viðbætur

SKILGREININGAR

Nákvæmni: Mælikvarði á það hversu nálægt samþykktu viðmiðunargildi niðurstaða úr prófun er. Nákvæmni er mælikvarði á nothæfi prófunaraðferða og einn þáttur gildis (e. *relevance*). Hugtakið er oft notað í stað hugtaksins „samsvörun“ til að lýsa hlutfalli réttra niðurstaðna úr prófunaraðferð (38. heimild).

Viðmiðunarefni Efni sem er næmandi eða ekki næmandi og er notað sem viðmiðunarstaðall fyrir prófunarefni. Viðmiðunarefni skal hafa eftirfarandi eiginleika, i) einsleitun og áreiðanlegan uppruna, ii) líkindi í byggingu og virkni við efnaflokkinn sem er verið að prófa, iii) þekkt eðlisefnafræðilega eiginleika, iv) stuðningsgögn um þekkt áhrif og v) þekktan mátt á sviði æskilegrar svörunar.

Falsneikvætt efni: Efni sem er ranglega greint sem neikvætt eða óvirkt með tiltekinni prófunaraðferð þegar það er í raun jákvætt eða virkt.

Falsjálkvætt efni: Efni sem er ranglega greint sem jákvætt eða virkt með tiltekinni prófunaraðferð þegar það er í raun neikvætt eða óvirkt.

Hætta: Möguleikinn á skaðlegum áhrifum á heilbrigði eða skaðlegum, vistfræðilegum áhrifum. Skaðlegu áhrifin koma aðeins fram ef umfang váhrifa er nógu mikið.

Fjölsetra samanburðarnákvæmni: Mæling á því að hvaða marki mismunandi rannsóknarstofur með réttindi og hæfi, sem nota sömu aðferðarlýsingu og gera prófanir á sömu prófunarefnum, komast að niðurstöðum sem eru eigindlega og meginlega samsvarandi. Fjölsetra samanburðarnákvæmni, einnig kölluð samanburðarnákvæmni milli rannsóknarstofa, er ákvörðuð meðan á forfullgildingar- og fullgildingarferlinu stendur og gefur til kynna að hvaða marki tekst að flytja prófun með fullnægjandi hætti á milli rannsóknarstofa (38. heimild).

Einseturssamanburðarnákvæmni: Ákvörðun á því að hvaða marki fólki með réttindi og hæfi og á sömu rannsóknarstofu tekst með fullnægjandi hætti að endurtaka niðurstöður með notkun tilgreindrar aðferðarlýsingar á mismunandi tímum. Einnig kölluð samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu (38. heimild).

Einfari: Einfari er mæling sem er greinilega öðruvísi en önnur gildi í slembisýni úr hópi.

Gæðatrygging: Stjórnunarferli sem felur í sér að aðilar, sem eru óháðir þeim sem framkvæma prófunina, meta fylgni við prófunarstaðla rannsóknarstofunnar, kröfur og tilhögun skráningar og áreiðanleika gagnaflutninga.

Áreiðanleiki: Mælikvarði á það að hvaða marki er hægt að framkvæma prófunaraðferð með samanburðarnákvæmni hjá hverri rannsóknarstofu og hjá mismunandi rannsóknarstofum í tiltekinn tíma þegar hún er framkvæmd samkvæmt sömu aðferðarlýsingu. Áreiðanleiki er metinn með því að reikna út einseturssamanburðarnákvæmni og fjölsetra samanburðarnákvæmni (38. heimild).

Húðnæming: Ónæmisfræðilegt ferli sem er afleiðing þess að næmur einstaklingur verður fyrir staðbundnum váhrifum frá iðefni sem er ofnæmisvaldur og framkallar ónæmissvörun í húð sem getur leitt til þróunar næmingar við snertingu.

Örvunarstuðull: Gildi til að meta húðnæmingarmátt prófunarefnis sem er reiknað út sem hlutfall á milli fjölgunar í meðhöndluðum hópum og samskeiða samanburðarhópi sem fær eingöngu burðarefni.

Prófunarefni (einnig kallað prófunariðefni): Sérhvert efni og blanda sem eru prófuð með þessari prófunaraðferð.

B.51. HÚÐNÆMING: BRdU-ELISA-EITLAGREINING

INNGANGUR

- Viðmiðunarreglur Efnahags- og framfarastofnunarinnar um prófun iðefna og prófunaraðferðir ESB eru endurskoðaðar reglulega með hliðsjón af framþróun í vísindum, þörfum á nýrri löggjöf og sjónarmiðum er varða velferð dýra. Fyrsta prófunaraðferðin (kafla B.42) til að ákvarða húðnæmingu hjá músum, eitlagreining (e. *Local Lymph Node Assay* (LLNA)) (OECD-viðmiðunarregla 429 um prófanir) hefur verið endurskoðuð (1. heimild og kafla B.42 í þessum viðauka). Upplýsingar um fullgildingu eitlagreiningar og yfirlit yfir það starf sem tengist henni hafa verið birtar (2.–9. heimild). Í eitlagreiningunni er notuð geislavirk samsæta af týmidíni eða jöði til að mæla fjölgun eitilfrumna og því eru takmörkuð not af greiningunni þegar öflun á geislavirkni, notkun hennar eða förgun er erfið. BrdU-Elisa-eitlagreining (e. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) er ógeislavirk breyting á eitlagreiningu þar sem ekki er notuð geislavirkni heldur 5-bróm-2-deoxýúridín (hér á eftir „BrdU“) (skráningarnúmer Upplýsingaþjónustu um iðefni, CAS-nr. 59-14-3), sem er ekki geislamerkt, í prófunarkerfi byggðu á ELISA-prófun til að mæla fjölgun eitilfrumna. Alþjóðlegur, óháður vísindaritrynihópur hefur fullgilt og yfirfarið BrdU-ELISA-eitlagreininguna og mælir með henni sem gagnlegri til greiningar, með tilteknum takmörkunum, á húðnæmandi iðefnum og iðefnum sem eru ekki húðnæmandi (10.–12. heimild). Þessi prófunaraðferð er gerð til að meta húðnæmingarmátt iðefna (efna og blandna) hjá dýrum. Samkvæmt kafla B.6 í þessum viðauka og OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir eru notaðar prófanir á naggrísum, einkum hámarksprófun á naggrísum og Buehlers-prófun (13. heimild). Eitlagreiningin (kafla B.42 í þessum viðauka, OECD-viðmiðunarregla 429 um prófanir) og ógeislavirku, breyttu aðferðirnar tvær, BrdU-ELISA-eitlagreining (kafla B.51 í þessum viðauka, OECD-viðmiðunarregla 442 B um prófanir) og DA-eitlagreining (kafla B.50 í þessum viðauka, OECD-viðmiðunarregla 442 A um prófanir) eru allar fremri prófununum á naggrísum í kafla B.6 og OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir (13. heimild) að því leyti að með þeim er dregið úr notkun á dýrum og hún milduð.

2. Líkt og eitlagreining er BrdU-ELISA-eitlagreining notuð til að rannsaka örvunarfasa húðnæmingar og veita meginlegar upplýsingar sem henta til að meta skammtasvör. Auk þess kemur getan til að greina húðnæma, án þess að þurfa að nota geislamerkingu fyrir DNA, í veg fyrir hættu á váhrifum frá geislavirkni í starfi og vandamál vegna förgunar úrgangs. Það gæti gert kleift að nota í auknum mæli mýs til að greina húðnæma en það myndi draga enn frekar úr notkun naggrísa í prófunum á húðnæmingarmætti (þ.e. kafla B.6, OECD-viðmiðunarregla 406 um prófanir) (13. heimild).

SKILGREININGAR

3. Skilgreiningar, sem eru notaðar, eru gefnar upp í 1. viðbæti.

ATRIÐI, SEM ÞARF AÐ HAFA Í HUGA Í UPPHAFI, OG TAKMARKANIR

4. BrdU-ELISA-eitlagreining er breyting á eitlagreiningu og ætluð til að greina, með tilteknum takmörkunum, iðefni sem kunna að vera næmandi. Þetta þýðir ekki endilega að alltaf skuli nota BrdU-ELISA-eitlagreiningu í stað eitlagreiningar við prófunar á naggrísum (B.6, OECD-viðmiðunarregla 406 um prófanir) (13. heimild) heldur að greiningin sé jafngild og að hana megi nota sem staðgönguaðferð í tilvikum þar sem jákvæðar eða neikvæðar niðurstöður þurfa að jafnaði ekki frekari staðfestingar við (10. og 11. heimild). Prófunarstofan skal skoða allar fáanlegar upplýsingar um prófunarefnið áður en rannsókn hefst. Meðal slíkra upplýsinga eru auðkenni og efnafræðileg bygging prófunarefnisins, eðlisefnafræðilegir eiginleikar þess, niðurstöður úr öllum öðrum eiturhrifaprófunum á prófunarefninu í glasi og í lífi og eiturefnafræðileg gögn um efni með skylda byggingu. Þessar upplýsingar skulu skoðaðar í því skyni að ákvarða hvort BrdU-ELISA-eitlagreining sé viðeigandi fyrir prófunarefnið (með hliðsjón af því að ekki er unnt að nota BrdU-ELISA-eitlagreiningu fyrir tiltekna tegundir iðefna (sjá 5. mgr.)) og til að auðvelda val á skömmtum.

5. BrdU-ELISA-eitlagreining er aðferð til greiningar í lífi og þar af leiðandi útilokar hún ekki að dýr séu notuð við mat á næmingu fyrir snertiofnæmi. Hún gefur þó færi á að fækka dýrunum, sem nota þarf í þessum tilgangi, í samamburði við naggrísaprófanir (B.6, OECD-viðmiðunarregla 406 um prófanir) (13. heimild). Auk þess býður BrdU-ELISA-eitlagreining upp á verulega framför í meðferð dýra við prófanir á næmingu fyrir snertiofnæmi því að við BrdU-ELISA-eitlagreiningu er ekki þörf á að kalla fram áreitisörvæða ofurnæmissvörin í húð, ólíkt B.6 og OECD-viðmiðunarreglu 406 fyrir prófanir. Ekki þarf heldur að nota glæðiefni við BrdU-ELISA-eitlagreiningu eins og gera þarf við hámröskunarprófun á naggrísum (kafla B.6 í þessum viðauka, 13. heimild). BrdU-ELISA-eitlagreining minnkar því þær þjáningar sem dýrin þurfa að þola. Þrátt fyrir kosti BrdU-ELISA-eitlagreiningar umfram B.6 og OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir (13. heimild) hefur hún vissar takmarkanir sem geta gert það nauðsynlegt að nota B.6 eða OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir (t.d. vegna prófana á tilteknum málum, falsjákvæðra niðurstæðna vegna tiltekinna húðertingarefna, (s.s. sumra yfirborðsvirkra efna) (6. og 1. heimild og kafla B.42 í þessum viðauka) og leysni prófunarefnisins). Auk þess getur verið nauðsynlegt að nota prófanir á naggrísum vegna iðefnaflokka eða efna sem innihalda virka hópa sem sýnt hefur verið fram á að geti verið truflandi þættir (15. heimild) (þ.e. B.6, OECD-viðmiðunarreglu 406 um prófanir (13. heimild)). Mælt er með að þær takmarkanir eitlagreiningarinnar, sem komið hafa í ljós (1. heimild og kafla B.42 í þessum viðauka), séu einnig látnar gilda um BrdU-ELISA-eitlagreiningu (10. heimild). Fyrir utan þessar þekktu takmarkanir á að vera hægt að nota BrdU-ELISA-eitlagreiningu til að prófa öll iðefni nema þau hafi eiginleika sem gætu haft áhrif á nákvæmni BrdU-ELISA-eitlagreiningarinnar. Auk þess skal taka tillit til þess möguleika að jákvæðar niðurstöður séu óvissar þegar gildi örvunarstuðuls eru á milli 1,6 og 1,9 (sjá 31.–32. mgr.). Þetta er byggt á fullgildingargagnagrunni með 43 efnum með örvunarstuðli sem er $\geq 1,6$ (sjá 6. mgr.) þar sem BrdU-ELISA-eitlagreining greindi rétt öll efnin 32 sem greinast sem næmar í eitlagreiningu en greindi rangt tvö af 11 efnum sem greinast ekki sem næmar í eitlagreiningu og eru með örvunarstuðulsgildi milli 1,6 og 1,9 (þ.e. óvissar, jákvæðar niðurstöður) (10. heimild). Þar eð sama gagnasafn var notað til að ákvarða örvunarstuðulsgildi og til að reikna út forspáreinleika prófunarinnar geta niðurstöðurnar þó verið ofmat á raunverulegum forspáreinleikum.

MEGINREGLA PRÓFUNARADFERÐARINNAR

6. BrdU-ELISA-eitlagreining byggist á þeirri grundvallarreglu að næmar valdi fjölgun eitifrumna í dreneitlunum við staðinn þar sem prófunarefnið var borið á. Þessi fjölgun er í réttu hlutfalli við skammtinn og mátt ofnæmisvaldsins sem er borinn á og er einföld leið til að fá meginlega mælingu á næmingunni. Fjölgunin er mæld með því að bera saman meðalfjölgun í hverjum prófunarhópi og meðalfjölgun í samamburðarhópnum sem fær burðarefni. Hlutfallið á milli meðalfjölgunar í hverjum meðhöndluðum hóp annars vegar og samskeiða samamburðarhópsins sem fær burðarefni hins vegar, kallað örvunarstuðull, er ákvarðað og verður að vera $\geq 1,6$ til að ástæða sé til fyrir frekara mat á prófunarefninu sem hugsanlegs húðnæmis. Aðferðirnar, sem er lýst hér, byggjast á mælingu á BrdU innihaldi til að fá vísbendingu um fjölgun fruma í fjölgunarferli í dreneitlum í eyra. BrdU er hliðstætt efni við týmidín og er tekið upp á sama hátt í DNA frumna í fjölgunarferli. Upptakan á BrdU er mæld með ELISA-prófun með notkun mótefnis sem er sértækt fyrir BrdU og er einnig merkt með peroxíði. Þegar ensímhrvarfefni er bætt við hvarfast peroxíði við ensímhrvarfefnið og framleiðir litaða afurð sem er magngreind við tiltekna gleypni með því að nota örbakkalesara.

LÝSING Á GREININGUNNI

Val á dýrategund

7. Mýs eru heppilegasta tegundin fyrir þessa prófun. Fullgildingarrannsóknir fyrir BrdU-ELISA-eitlagreiningu voru eingöngu framkvæmdar með CBA/JN-stofninum sem er því talinn heppilegasti stofninn (10. og 12. heimild). Prófunardýrin skulu vera ungar, fullorðnar kvenmýs sem eru eibærar og ekki með fangi. Í upphafi rannsóknarinnar skulu dýrin vera á bilinu 8–12 vikna og breytileiki í þyngd í lágmarki og ekki víkja meira en 20% frá meðalþyngd. Nota má aðra stofna og karldýr í staðinn ef aflað hefur verið nægilegra gagna til að staðfesta að ekki sé um að ræða verulegan mun á svörum eftir stofni og/öð kynjum í BrdU-ELISA-eitlagreiningunni.

Aðbúnaður og fóðrun

8. Mýsnar skulu hafðar saman (16. heimild) nema það sé stutt fullnægjandi, vísindalegum rökum að hafa mýsnar hverja í sínu búi. Hitastigið í vistarverum tilraunadýranna skal vera 22 (±3) °C. Þótt rakastig eigi að vera minnst 30 % og helst ekki yfir 70 %, nema við þríf á vistarverunum, er kjörraki 50–60%. Nota skal gervilýsingu og hafa til skiptis myrkur og birtu, 12 klukkustundir í senn. Nota má fóður sem er venjulega notað á rannsóknarstofum ásamt ótakmörkuðu drykkjarvatni.

Tilraunadýrin undirbúin

9. Dýrin eru valin af handahófi, merkt svo að hvert og eitt þeirra þekkist (þó ekki með eyramerkingu af neinu tagi) og höfð í búrum sínum í a.m.k. fimm daga áður en gjöf skammta hefst til að láta þau aðlagast umhverfisaðstæðum á rannsóknarstofunni. Áður en meðferð hefst eru öll dýrin rannsökuð til að ganga úr skugga um að þau hafi engar sýnilegar húðskemmdir.

Tilreiðsla skömmunarlausna

10. Íðefni í föstu formi skulu leyst upp eða blönduð í sviflausn með leysum eða burðarefnum og, ef við á, þynnt áður en þau eru borin á eyru músanna. Bera má fljótandi íðefni á óblönduð eða þynnt. Óleysanleg íðefni, t.d. þau sem að jafnaði eru í lækningatækjum, skulu dregin kröftuglega út í viðeigandi leysi til að í ljós komi allir útdraganlegir efnisþættir til prófunar áður en lausnin er borin á eyru músanna. Prófunarefnið skal tilreiða daglega nema gögn um stöðugleika sýni fram á að þau þoli geymslu.

Áreiðanleikakönnun

11. Jákvæð samburðariðefni eru notuð til að sýna fram á tilhlýðilegt nothæfi greiningarinnar með því að gefa svaranir með fullnægjandi og samburðarnákvæmri næmni fyrir næmandi prófunarefni með svörunarstigi sem er vel lýst. Mælt er með að hafa samskiða, jákvæðan samburð þar eð hann sýnir fram á færni rannsóknarstofunnar til að framkvæma hverja greiningu á árangursríkan hátt og gefur færi á mati á samburðarnákvæmni og samburðarhæfi innan einstakra rannsóknarstofa sem og milli rannsóknarstofa. Sum stjórnvöld gera einnig kröfu um jákvæðan samburð í hverri rannsókn og því eru notendur hvattir til að hafa samráð við viðeigandi yfirvöld áður en þeir gera BrdU-ELISA-eitlagreiningu. Til samræmis við það er hvatt til þess að samskiða, jákvæður samburður sé notaður að staðaldri (e. *routine use*) í því skyni að koma í veg fyrir að gera þurfi viðbótarprófanir á dýrum til að uppfylla þær kröfur sem notkun jákvæðs samburðar með reglubundnu millibili (e. *periodic*) kann að hafa í för með sér (sjá 12. mgr.). Jákvæði samburðurinn á að veita jákvæða svörum í BrdU-ELISA-eitlagreiningu við váhrifastyrk sem búist er við að kalli fram hækkun á örvunarstuðlinum sem nemur $\geq 1,6$ umfram neikvæða samburðarhópinn. Skammtastærð jákvæða samburðarins skal valin þannig að hún valdi ekki óhóflegri húðertingu eða altækum eiturrhifum og örvunin sé samburðarnákvæm en ekki óhófleg (t.d. teldist örvunarstuðull og sem > 14 óhóflegur). Æskileg, jákvæð samburðariðefni eru 25% hexýlsinnamínaldehýð (CAS-nr. 101-86-0) og 25% evgenól (CAS-nr. 97-53-0) í aseton-ólífuolíublöndu (í rúmmálshlutfallinu 4:1). Við vissar aðstæður má nota önnur jákvæð samburðarefni sem uppfylla áðurgreindar viðmiðanir enda séu færð gild rök fyrir því.
12. Þó að mælt sé með því að hafa samskiða, jákvæðan samburðarhóp með í greiningunni geta reglubundnar prófanir á jákvæða samburðinum (þ.e. með millibili sem er ≤ 6 mánuðir) verið fullnægjandi, við vissar aðstæður, fyrir rannsóknarstofur sem framkvæma reglulega BrdU-ELISA-eitlagreiningu (þ.e. framkvæma BrdU-ELISA-eitlagreiningu ekki sjáldnar en einu sinni í mánuði) og hafa komið sér upp rannsóknarsögulegum gagnagrunni um jákvæðan samburð sem sýnir fram á getu rannsóknarstofunnar til að fá fram samburðarnákvæmar og nákvæmar niðurstöður með jákvæðum samburði. Hægt er að sýna fram á fullnægjandi hæfni til BrdU-ELISA-eitlagreiningar á árangursríkan hátt með því að fá fram jákvæðar niðurstöður með jákvæða samburðinum samfelldi í a.m.k. 10 sjálfstæðum prófunum sem eru gerðar innan hæfilegs tíma (þ.e. innan eins árs).
13. Alltaf skal hafa samskiða, jákvæðan samburðarhóp með þegar gerðar eru breytingar á tilhögun BrdU-ELISA-eitlagreiningar (t.d. breytingar á þjálfuðu starfsfólki, breytingar á efnunum og/öð prófefnum í prófunaraðferðinni, breytingar á búnaði í prófunaraðferðinni eða breytingar á uppruna tilraunadýranna) og slíkar breytingar skulu skráðar í skýrslur rannsóknarstofunnar. Huga skal að áhrifum þessara breytinga á hæfni rannsóknarsögulega gagnagrunnsins, sem áður hafði verið komið á fót, þegar tekin er ákvörðun um það hvort nauðsynlegt sé að koma á fót nýjum, rannsóknarsögulegum gagnagrunni til að skrá samkvæmni í niðurstöðum úr jákvæðum samburði.

14. Rannsakendur skulu hafa það í huga að ákvörðunin um að framkvæma rannsókn með jákvæðum samanburði með reglubundnu millibili í stað þess að hafa hann samskeiða hefur áhrif á það hvort neikvæðar rannsóknarniðurstöður, sem fást án samskeiða, jákvæðs samanburðar á tímabilinu milli reglubundinna rannsókna á jákvæða samanburðinum, teljist fullnægjandi og ásættanlegar. Ef falsneikvæðar niðurstöður fást t.d. í reglubundinni rannsókn á jákvæðum samanburði mætti draga í efa neikvæðar niðurstöður úr prófunarefni sem fást á tímabilinu milli síðustu ásættanlegu, reglubundnu rannsóknarinnar á jákvæða samanburðinum og óásættanlegu, reglubundnu rannsóknarinnar á jákvæða samanburðinum. Áhrif þessara niðurstöðna skal gaumgæfa vandlega þegar tekin er ákvörðun um hvort nota eigi samskeiða, jákvæðan samanburð eða hvort eingöngu eigi að framkvæma prófanir á jákvæðum samanburði með reglubundnu millibili. Einnig þarf að taka til athugunar að nota færri dýr í samskeiða, jákvæða samanburðarhópnum ef vísindaleg rök eru fyrir því og ef rannsóknarstofan sýnir fram á það, með rannsóknarsögulegum gögnum, sértækum fyrir rannsóknarstofuna, að hægt sé að nota færri mýs (17. heimild).
15. Þótt prófa eigi jákvæða samanburðarefnið í burðarefni sem vitað er að kallar stöðugt fram sömu svörum (t.d. í aseton-ólífuolíublöndu í rúmmálshlutfallinu 4:1) geta komið upp tilteknar aðstæður, í tengslum við reglusetningu, þar sem prófanir í óstöðluðu burðarefni (samsetningu sem skiptir máli klínískt eða efnafræðilega) eru einnig nauðsynlegar (18. heimild). Ef samskeiða, jákvæði samanburðurinn er prófaður í öðru burðarefni en prófunarefninu skal hafa sérstakan samanburðarhóp, sem fær burðarefni, fyrir samskeiða, jákvæða samanburðinn.
16. Í þeim tilvikum þegar verið er að meta prófunarefni í tilteknum iðefnaflokkum eða með tiltekið svörunarsvið geta viðmiðunarefni einnig verið gagnleg til að sýna fram á að prófunaraðferðin greini rétt húðnæmingarmátt prófunarefna af þessari gerð. Viðeigandi viðmiðunarefni skulu hafa eftirfarandi eiginleika:
- líkindi í byggingu og virkni við efnaflokkinn sem verið er að prófa,
 - þekkta eðlisefnafræðilega eiginleika,
 - stuðningsgögn úr BrdU-ELISA-eitlagreiningu,
 - stuðningsgögn úr öðrum dýralíkönum og/eða úr mönnum.

PRÓFUNARAÐFERÐ

Fjöldi dýra og skammtastærðir

17. Nota skal a.m.k. fjögur dýr fyrir hvern skammtahóp og a.m.k. þrjá mismunandi styrkleika af prófunarefninu, svo og samskeiða, neikvæðan samanburðarhóp, sem fær einungis meðhöndlun með burðarefni prófunarefnisins, og jákvæðan samanburðarhóp (samskeiða eða nýlegan, háð stefnu rannsóknarstofunnar að því er varðar 11.–15. mgr.) Íhuga skal prófun með mismunandi skammtastærðum af jákvæða samanburðinum, einkum ef jákvæði samanburðurinn er prófaður með reglubundnu millibili. Dýrin í samanburðarhópnum skulu fá nákvæmlega sömu meðferð og dýrin í meðferðarhópnum að öðru leyti en því að þau fyrrnefndu fá ekki meðhöndlun með prófunarefninu.
18. Val á skömmtum og burðarefni skal byggjast á ráðleggingunum sem eru gefnar í 2. og 19. heimild. Samfelldir skammtar eru venjulega valdir úr viðeigandi styrkleikaröð, s.s. 100 %; 50 %; 25 %; 10 %; 5 %; 2,5 %; 1 %; 0,5 % o.s.frv. Valið á styrkleikaröðinni, sem er notuð, skal stutt fullnægjandi, vísindalegum rökum. Taka skal til athugunar allar fyrirbyggjandi eiturefnafræðilegar upplýsingar (t.d. um bráð eituhrif og húðertingu) og upplýsingar um byggingu og eðlisefnafræði prófunarefnisins sem miðað er við (og/eða efnis með skylda efnabyggingu), ef þessar upplýsingar eru tiltækar, þegar valdir eru þrír samfelldir styrkleikar svo að mestu váhrifin verði við mesta styrkinn en komist verði hjá altækum eituhrifum og óhöflegri, staðbundinni húðertingu (19. og 20. heimild og kafla B.4 í þessum viðauka). Skorti þessar upplýsingar kann að vera nauðsynlegt að forskima í upphafi (sjá 21.–24. mgr.).
19. Burðarefni má ekki trufla eða bjaga niðurstöðuna úr prófuninni og skal valið með það að markmiði að hámarka leysnina til að fá eins háan styrk og unnt er og jafnframt lausn eða sviflausn sem hentar vel til að gefa efnið. Burðarefni, sem mælt er með, eru aseton-ólífuolíublanda (í rúmmálshlutfallinu 4:1), N,N-dímetylformamíð, metýletýlketón, própýlenglýkól og dímetyl-súlfoxíð (6. heimild) en nota má önnur burðarefni ef færð eru nægileg, vísindaleg rök fyrir því. Í sumum tilvikum getur verið nauðsynlegt að nota leysi, sem hentar út frá klínískri skírskotun, eða efnablönduna, sem prófunarefnið er selt í á markaði, sem viðbótarsamanburð. Sérstaklega þarf að sjá til þess að vatnssækin prófunarefni, sem halda húðinni votri og renna ekki strax af, séu höfð með burðarefninu með því að hafa viðeigandi uppleysandi efni með (t.d. 1% Pluronic® L92). Þess vegna ber að forðast að nota burðarefni sem eru eingöngu vatnskennð.
20. Með greiningu eitla úr einstökum músum er hægt að meta breytileika milli dýra og gera tölfræðilegan samanburð á muninum á mælingum í hópnum sem fær prófunarefni og samanburðarhópnum sem fær burðarefni (sjá 33. mgr.) Auk þess er einungis gerlegt að meta möguleikann á að fækka músum í jákvæða samanburðarhópnum ef safnað er gögnum um einstök dýr (17. heimild). Einnig krefjast sum stjórnvöld þess að gögn um einstök dýr séu tekin saman. Reglubundin söfnun gagna um einstök dýr hefur kosti með tilliti til velferðar dýra þar eð hún kemur í veg fyrir að endurtaka þurfi prófanir ef prófunarniðurstöður, sem voru upphaflega teknar saman á tiltekinn hátt (t.d. úr safngögnum um dýr), verða síðar yfirfarnar hjá stjórnvöldum sem gera aðrar kröfur (t.d. um gögn um einstök dýr).

Forskimun

21. Ef upplýsingar til ákvörðunar á stærsta skammti sem skal prófaður eru ekki fyrir hendi (sjá 18. mgr.) skal framkvæma forskimun til þess að skilgreina viðeigandi prófunarskammtastærð fyrir BrdU-ELISA-eitlagreininguna. Tilgangurinn með forskimun er að veita leiðbeiningar um val á hámarksskammtinum, sem nota skal í meginhluta BrdU-ELISA-eitlagreiningarinnar, ef upplýsingar um styrkinn, sem veldur altækum eiturrifum (sjá 24. mgr.) og/ eða óhóflegri, staðbundinni húðertingu (sjá 23. mgr.), eru ekki tiltækar. Hámarksskammturinn, sem er prófaður, skal vera prófunarefnið, óþynnt ef það er fljótandi eða í mesta mögulegum styrk ef það er fast efni eða sviflausn.
22. Forskimun er framkvæmd við eins aðstæður og í meginhluta BrdU-ELISA-eitlagreiningarinnar, burtséð frá því að mati á frumufjölgun í eitlum er sleppt og hægt er að nota færri dýr í hverjum skammtahóp. Lagt er til að notuð séu eitt til tvö dýr í hverjum skammtahóp. Allar mýs eru skoðaðar daglega til að kanna hvort sjá megi einhver klínísk einkenni um altæk eiturrif eða staðbundna ertingu á áburðarstað. Líkamsþyngd er skráð fyrir prófunina og áður en prófun lýkur (6. dagur). Hörundsroði er skoðaður á báðum eyrum allra mýsa og gefin stig samkvæmt töflu 1 (20. heimild og kafla B.4 í þessum viðauka). Þykkt eyrnanna er mæld með þykktarmæli (t.d. stafrænum míkromæli eða Peacock Dial-þykktarmæli) á 1. degi (áður en prófunarefni er borið á), á 3. degi (u.þ.b. 48 tímum eftir að prófunarefni er fyrst borið á) og á 6. degi. Á 6. degi er auk þess unnt að ákvarða þykkt eyrna með vigtnum sýna sem eru tekin úr eyrunum með sýnistöng eftir að dýrin hafa verið aflífuð á mannúðlegan hátt. Hörundsroðastig, sem eru ≥ 3 , og/ eða eyrnaþykkt, sem er $\geq 25\%$, á einhverjum mælingadaganna benda til óhóflegrar, staðbundinnar ertingar (21. og 22. heimild). Stærsti skammturinn, sem er valinn fyrir meginhluta BrdU-ELISA-eitlagreiningarinnar, er næststærsti skammturinn í styrkröð forskimunarinnar sem veldur ekki altækum eiturrifum og/ eða óhóflegri, staðbundinni húðertingu (sjá 18. mgr.).

Tafla 1

Hörundsroðastig	
Athugun	Stig
Enginn hörundsroði	0
Örlítil hörundsroði (vart sjáanlegur)	1
Greinilegur hörundsroði	2
Hörundsroði í meðallagi eða mikill	3
Mikill hörundsroði (purpurroði) eða brunaskorpumyndun sem hindrar stigagjöf fyrir hörundsroða	4

23. Auk 25% þykkunar eyra (21. og 22. heimild) hefur tölfraðilega marktæk aukning í þykkun eyra hjá meðhöndluðum mýsum, umfram þykkun hjá mýsum í samanburði, einnig verið notuð til að greina ertandi efni í eitlagreiningunni (22.–28. heimild). En þó að tölfraðilega marktæk aukning geti orðið ef eyrnaþykkt er minni en 25% hefur hún þó ekki verið tengd sérstaklega við óhóflega ertingu (25.–29. heimild).
24. Eftirfarandi klínískar athuganir geta gefið til kynna altæk eiturrif (30. heimild), ef þær eru notaðar sem hluti af samþætту mati, og þannig verið vísbending um þann hámarksskammt sem nota skal í meginhluta BrdU-ELISA-eitlagreiningarinnar: breytingar á starfsemi taugakerfisins (t.d. hárris, slingur, skjálfti og krampi), hegðunarbreytingar (t.d. áráðarheigð, breytingar á snyrtingu, greinilegar breytingar á virkni), breytingar á öndunarmynstri (þ.e. breytingar á tíðni andardráttar og krafti öndunar, s.s. andnað, andköf og brakhljóð) og breytingar á fôður- og vatnsneyslu. Matið skal auk þess taka tillit til merkja um sinnuleysi og/ eða skort á viðbrögðum og til allra klínískra einkenna um meira en vægan eða skammlífan sársauka og þjáningar eða $> 5\%$ minnkun á líkamsþyngd frá 1. degi til 6. dags, auk dánarhlutfalls. Dauðvona dýr og dýr, sem sýna merki um mikinn sársauka og þjáningu, skal aflífa á mannúðlegan hátt (31. heimild).

Tilraunaáætlun meginrannsóknar

25. Tilraunaáætlunin fyrir greininguna er sem hér segir:

- 1. dagur: Hvert dýr skal auðkennt og vegið og þyngd þess og allar klínískar athuganir skráðar. Bornir eru 25 μ l af prófunarefninu, hæfilega þynntu, af burðarefninu eingöngu eða jákvæða samanburðinum (samskeiða eða nýlegum, háð stefnu rannsóknarstofunnar að því er varðar 11.–15. mgr.) aftan á bæði eyrun.
- 2. og 3. dagur: Borið er aftur á dýrin eins og á 1. degi.
- 4. dagur: Engin meðhöndlun.
- 5. dagur: Sprauta skal inn 0,5 ml (5 mg/mús) af BrdU-laun í kviðarhol (e. *intra-peritoneally*).

- 6. dagur: Þyngd hvers dýrs og allar klínískar athuganir eru skráðar. Dýrin eru aflifuð á mannúðlegan hátt u.þ.b. 24 klukkustundum eftir innsprautun með BrdU. Dreineitlarnir eru skornir úr hvoru eyra músanna og settir, sér fyrir hvert dýr, í fosfatjafnaða saltlausn (PBS). Nákvæmar upplýsingar og skýringarmyndir af greiningu og krufningu eitla er að finna í 17. heimild. Til að vakta enn frekar staðbundna húðsvörun í meginrannsókninni er hægt að hafa viðbótarmælipætti með í rannsóknaráætluninni, s.s. stig fyrir hörundsroða á eyra eða mælingar á þykkt eyra (fengnar annaðhvort með því að nota þykktarmæli eða með vigtnum sýna, teknum með sýnistöng úr eyrum við krufningu).

Tilreiðsla frumusviflausna

26. Fyrir hverja mús er tilreidd sviflausn með stökum eitilfrumum, skornum úr báðum eyrum, með vægri, vélrænni aðgreiningu gegnum 200 míkronmóskva net úr ryðfriðu stáli eða með annarri ásættanlegri tækni til að framleiða sviflausn með stökum frumum (t.d. með því að nota einnota plaststaut til að merja eitlana og þrýsta þeim síðan gegnum 70 míkronmóskva net úr næloni.) Aðferðin við tilreiðslu eitilfrumnasviflausnar er mikilvæg í þessari greiningu og því skal hver rannsakandi ná valdi á henni fyrir fram. Eitlarnir í dýrunum í neikvæða samanburðinum eru smáir og því er mikilvægt að fara varlega til að komast hjá gervíáhrifum á örvunarstuðulsgildin. Aðlaga skal markrúmmál (e. *target volume*) eitilfrumnasviflausnarinnar að ákvörððu kjörúmmáli í hverju einstöku tilviki (um það bil 15 ml). Kjörúmmálið miðast við að ná meðalgleypni í neikvæða samanburðarhópnum sem er innan 0,1–0,2.

Ákvörðun á frumufjölgun (mæling á BrdU-innihaldi í DNA eitilfrumna)

27. BrdU er mælt með ELISA-prófun með notkun prófunarsetts sem fæst á almennum markaði (t.d. Roche Applied Science, Mannheim, Germany, vöruskránumer 11 647 229 001). Í stuttu máli er eitilfrumnasviflausninni bætt í holurnar í flatbotna, þreföldum örbakka. Eftir bindingu og eðlissviptingu eitilfrumnasviflausnarinnar er BrdU-mótefni bætt í hverja holu og leyft að hvarfast. Síðan er BrdU-mótefnið fjarlægt með skolun og lausninni með ensímhvarfefninu bætt við og litmyndunarefni leyft að myndast. Þá er gleypni mæld við 370 nm með 492 nm viðmiðunarbylgjulengd. Prófunaraðstæður við greininguna skulu í öllum tilvikum vera kjöraðstæður (sjá. 26. mgr.).

ATHUGANIR

Klínískar athuganir

28. Hver mús skal skoðuð gaumgæfilega a.m.k. einu sinni á dag til að kanna hvort sjá megi einhver klínísk einkenni hjá dýrunum, annaðhvort um staðbundna ertingu á áburðarstað eða altæk eiturhrif. Skrá skal allar athuganir kerfisbundið í sérstaka skrá fyrir hvert dýr. Vöktunaráætlanir skulu fela í sér viðmiðanir til að greina þegar í stað þær mýs sem sýna altæk eiturhrif, óhóflega, staðbundna húðertingu eða húðætingu og skulu aflífaðar (31. heimild).

Líkamsþyngd

29. Eins og tilgreint er í 25. mgr. skal vigta hvert dýr við upphaf prófunar og þegar dýrið er aflífað á mannúðlegan hátt samkvæmt áætlun.

ÚTREIKNINGUR Á NIÐURSTÖÐUM

30. Niðurstöður fyrir hvern meðferðarhóp eru gefnar upp sem meðalörvunarstuðull. Örvunarstuðullinn er fenginn með að deila í meðaltal merkingarstuðuls BrdU (e. *BrdU labelling index*)/mús innan hvers hóps sem fær prófunarefnið og í meðaltalið innan jákvæða samanburðarhópsins með meðaltali merkingarstuðuls BrdU/mús í samanburðarhópnum sem fær leysi eða burðarefni. Meðalörvunarstuðullinn fyrir samanburðarhópinn, sem fær burðarefni, er þá 1.

Merkingarstuðull BrdU er skilgreindur sem:

$$\text{merkingarstuðull BrdU} = (\text{ABS}_{\text{em}} - \text{ABS}_{\text{blank}_{\text{em}}}) - (\text{ABS}_{\text{ref}} - \text{ABS}_{\text{blank}_{\text{ref}}})$$

þar sem em = útgeislunarbylgjulengd (e. *emission wavelength*) og ref = viðmiðunarbylgjulengd (e. *reference wavelength*).

31. Í ákvörðunarferlinu er litið svo á að niðurstaða sé jákvæð ef örvunarstuðullinn er $\geq 1,6$ (10. heimild). Þó má einnig nota styrk tengslanna milli skammts og svörunar, tölfræðilega marktækni og samkvæmni í svörnum, sem fást með leysi eða burðarefni og jákvæða samanburðinum, við ákvörðun á því hvort líta skuli á óvissar niðurstöður (þ.e. örvunarstuðulsgildi milli 1,6 og 1,9) sem jákvæðar (3., 6. og 32. heimild).
32. Ef jákvæð svörun er óviss, með örvunarstuðul milli 1,6 og 1,9, geta notendur íhugað að nota viðbótarupplýsingar, s.s. tengslin milli skammts og svörunar, visbendingar um altæk eiturhrif eða óhóflega ertingu og, eftir því sem við á, tölfræðilega marktækni ásamt örvunarstuðulsgildum, til að staðfesta að slíkar niðurstöður séu jákvæðar (10. heimild). Einnig skal huga að ýmsum eiginleikum prófunarefnisins, þ.m.t. hvort það er skylt þekktum húðnæmum að byggingu og hvort það veldur óhóflegri húðertingu hjá músunum og hvert er eðli tengslanna sem fram koma milli skammts og svörunar. Fjallað er ítarlega um þetta og önnur atriði annars staðar (4. heimild).

33. Ef gögn eru tekin saman fyrir einstakar mýs gefur það færi á tölfærðilegri greiningu á tilvist og umfangi tengslanna milli skammts og svörunar í gögnunum. Tölfærðilegt mat getur falið í sér mat á tengslunum milli skammts og svörunar sem og samanburð á prófunarhópum sem er aðlagður á viðeigandi hátt (t.d. meðhöndlaður hópur, paraður á móti samskiða samanburðarhópi sem fær leysi eða burðarefni). Tölfærðileg greining getur t.d. falið í sér línulegt aðhvarf eða Williams-prófun, til að meta leitni í skammtasvörun, og Dunnett-prófun fyrir samanburð para. Þegar velja skal viðeigandi aðferð fyrir tölfærðilega greiningu þarf rannsakandi að vera meðvitaður um hugsanlegan ójöfnuð í dreifni og önnur skyld vandamál sem kunna að útheimta umbreytingu gagna eða tölfærðilega greiningu án breytna. Hvað sem öðru líður kann rannsakandinn að þurfa að reikna út örvunarstuðla og gera tölfærðilegar greiningar með og án tiltekinnar gagnapunkta (sem eru stundum kallaðir einfarar).

GÖGN OG SKÝRSLUGJÖF

Gögn

34. Gögn skulu tekin saman í töflu sem sýnir gildi merkingarstuðuls BrdU fyrir hvert dýr, hópmeðaltal merkingarstuðuls BrdU/dýr, skekkjuliði þess (t.d. staðalfrávik, staðalskekkju meðaltalsins), og samanburð á meðalörvunarstuðli fyrir hvern skammtahóp og samskiða samanburðarhópin sem fær leysi eða burðarefni.

Prófunarskýrsla

35. Prófunarskýrslan skal innihalda eftirfarandi upplýsingar:

Prófunar- og samanburðariðefni:

- auðkennisgögn (t.d. CAS- og EB-númer, liggi þau fyrir, uppruni, hreinleiki, þekkt óhreinindi, lotunúmer),
- eðlisástand og eðlisefnafræðilegir eiginleikar (t.d. rokgirni, stöðugleiki og leysni),
- ef um blöndu er að ræða: samsetning og innbyrðis hlutfall efnisþátta.

Leysir og burðarefni:

- auðkennisgögn (hreinleiki, styrkur, ef við á, og rúmmál efnis sem er notað),
- rök fyrir vali á burðarefni.

Tilraunadýr:

- uppruni músa af stofni CBA,
- örverufræðilegt ástand dýranna, ef það er þekkt,
- fjöldi og aldur dýranna,
- uppruni dýranna, aðbúnaður, fóður o.s.frv.

Prófunaraðstæður:

- uppruni, lotunúmer og gæðatrygging framleiðanda/gögn um gæðastýringu (næmi mótefnis og sértæki og greiningarmörk) fyrir ELISA-prófunarsettið,
- upplýsingar um tilreiðslu prófunarefnis og hvernig það er borið á,
- rök fyrir vali á skömmtum (þ.m.t. niðurstöður úr forskimun ef hún er gerð),
- styrkur burðarefnis og prófunarefnis og heildarmagn prófunarefnis sem er borið á,
- upplýsingar um gæði fóðurs og vatns (þ.m.t. tegund og uppruni fóðurs og uppruni vatns),
- upplýsingar um meðferðar- og sýnatökuáætlanir,
- aðferðir við mælingar á eiturrhrifum,

- viðmiðanir til að meta hvort niðurstöður rannsókna séu jákvæðar eða neikvæðar,
- upplýsingar um öll frávik frá aðferðarlýsingum og skýring á því hvaða áhrif frávikin hefur á tilhögun og niðurstöður rannsóknarinnar.

Áreiðanleikakönnun:

- samantekt á niðurstöðum síðustu áreiðanleikakönnunar, þ.m.t. upplýsingar um prófunarefni, styrk og burðarefni,
- samskiða og/eða rannsóknarsöguleg gögn prófunarstofunnar varðandi jákvæðan samanburð og samskiða, neikvæðan samanburð (leysir eða burðarefni),
- ef samskiða, jákvæður samanburður var ekki hafður með: gögn og rannsóknarstofuskýrsla um nýjasta reglubundna, jákvæða samanburðinn og skýrsla með upplýsingum um rannsóknarsöguleg gögn um jákvæðan samanburð rannsóknarstofunnar ásamt rökum fyrir því að ekki var framkvæmdur samskiða, jákvæður samanburður.

Niðurstöður:

- þyngd hverrar músar við upphaf skömmtunar og við mannúðlega aflifun samkvæmt áætlun, sem og meðaltal og skekkjuliðir (t.d. staðalfrávik, staðalskekkja meðaltals) fyrir hvern meðferðarhóp,
- tíminn þegar eiturrhifa varð vart og hvernig þau þróast, þ.m.t. húðerting, ef einhver er, á áburðarstað, fyrir hvert dýr,
- tafla yfir gildi merkingarstuðuls BrdU fyrir hvert dýr og örvunarstuðulsgildi fyrir hvern meðferðarhóp,
- meðaltal og skekkjuliðir (t.d. staðalfrávik, staðalskekkja meðaltals) BrdU merkingarstuðuls/mús fyrir hvern meðferðarhóp og niðurstöður greiningar á einförum fyrir hvern meðferðarhóp,
- útreiknaður örvunarstuðull og viðeigandi mælingar á breytileika sem taka tillit til breytileika milli dýra, bæði í prófunarefnishópum og samanburðarhópum,
- tengsl milli skammts og svörunar,
- tölfræðileg greining ef við á.

Umræða um niðurstöður.

- Stuttar athugasemdir um niðurstöður, greining á skammtasvörun og tölfræðileg greining, eftir því sem við á, með ályktun um það hvort prófunarefnið skuli teljast húðnæmir.

HEIMILDIR

- 1) OECD (2010), Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay, Test Guideline No 429, Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 2) Chamberlain, M. and Basketter, D.A. (1996), The local lymph node assay: status of validation. Food Chem. Toxicol., 34, 999-1002.
- 3) Basketter, D.A., Gerberick, G.F., Kimber, I. and Loveless, S.E. (1996), The local lymph node assay: A viable alternative to currently accepted skin sensitisation tests. Food Chem. Toxicol., 34, 985-997.
- 4) Basketter, D.A., Gerberick, G.F. and Kimber, I. (1998), Strategies for identifying false positive responses in predictive sensitisation tests. Food Chem. Toxicol., 36, 327-33.
- 5) Van Och, F.M.M., Slob, W., De Jong, W.H., Vandebriel, R.J. and Van Loveren, H. (2000), A quantitative method for assessing the sensitising potency of low molecular weight chemicals using a local lymph node assay: employment of a regression method that includes determination of uncertainty margins. Toxicol., 146, 49-59.

- 6) ICCVAM (1999), The murine local lymph node Assay: A test method for assessing the allergic contact dermatitis potential of chemicals/compounds: The results of an independent peer review evaluation coordinated by the Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) and the National Toxicology Program Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICETAM). NIH Publication No: 99-4494. Research Triangle Park, N.C. Aðgengilegt á: [http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/immunotox_docs/llna/llnarep.pdf]
- 7) Dean, J.H., Twerdok, L.E., Tice, R.R., Sailstad, D.M., Hattan, D.G., Stokes, W.S. (2001), ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay: II. Conclusions and recommendations of an independent scientific peer review panel. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 34(3), 258-273.
- 8) Haneke, K.E., Tice, R.R., Carson, B.L., Margolin, B.H., Stokes, W.S. (2001), ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay: III. Data analyses completed by the national toxicology program interagency center for the evaluation of alternative toxicological methods. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 34(3), 274-286.
- 9) Sailstad, D.M., Hattan, D., Hill, R.N., Stokes, W.S. (2001), ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay: I. The ICCVAM review process. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 34(3), 249-257.
- 10) ICCVAM (2010), ICCVAM Test Method Evaluation Report. Nonradioactive local lymph node assay: BrdU-ELISA Test Method Protocol (LLNA: BrdU-ELISA). NIH Publication No 10-7552A/B. Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [<http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/immunotox/llna-ELISA/TMER.htm>]
- 11) ICCVAM (2009), Independent Scientific Peer Review Panel Report: Updated validation status of new versions and applications of the murine local lymph node assay: a test method for assessing the allergic contact dermatitis potential of chemicals and products. Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/immunotox_docs/LLNAPRPRept2009.pdf]
- 12) Takeyoshi, M., Iida, K., Shiraishi, K. and Hoshuyama, S. (2005), Novel approach for classifying chemicals according to skin sensitising potency by non-radioisotopic modification of the local lymph node assay. *J. Appl. Toxicol.*, 25, 129-134.
- 13) OECD (1992), Skin Sensitisation, Test Guideline No 406, Guidelines for Testing of Chemicals, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 14) Kreiling, R., Hollnagel, H.M., Hareng, L., Eigler, L., Lee, M.S., Griem, P., Dreessen, B., Kleber, M., Albrecht, A., Garcia, C. and Wendel, A. (2008), Comparison of the skin sensitising potential of unsaturated compounds as assessed by the murine local lymph node assay (LLNA) and the guinea pig maximization test (GPMT). *Food Chem. Toxicol.*, 46, 1896-1904.
- 15) Basketter, D., Ball, N., Cagen, S., Carrilo, J.C., Certa, H., Eigler, D., Garcia, C., Esch, H., Graham, C., Haux, C., Kreiling, R. and Mehling, A. (2009), Application of a weight of evidence approach to assessing discordant sensitisation datasets: implications for REACH. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 55, 90-96.
- 16) ILAR (1996), Institute of Laboratory Animal Research (ILAR) Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 7th ed. Washington, DC: National Academies Press.
- 17) ICCVAM (2009), Recommended Performance Standards: Murine Local Lymph Node Assay. NIH Publication Number 09-7357. Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/immunotox_docs/llna-ps/LLNAPerfStds.pdf]
- 18) McGarry, H.F. (2007), The murine local lymph node assay: regulatory and potency considerations under REACH. *Toxicol.*, 238, 71-89.
- 19) Kimber, I., Dearman, R.J., Scholes E.W. and Basketter, D.A. (1994), The local lymph node assay: developments and applications. *Toxicol.*, 93, 13-31.
- 20) OECD (2002), Acute Dermal Irritation/Corrosion, Test Guideline No 404, Guidelines for Testing of Chemicals, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 21) Reeder, M.K., Broomhead, Y.L., DiDonato, L. and DeGeorge, G.L. (2007), Use of an enhanced local lymph node assay to correctly classify irritants and false positive substances. *Toxicologist*, 96, 235.
- 22) ICCVAM (2009), Nonradioactive Murine Local Lymph Node Assay: Flow Cytometry Test Method Protocol (LLNA: BrdU-FC) Revised Draft Background Review Document. Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [<http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/immunotox/fcLLNA/BRDcomplete.pdf>].

- 23) Hayes, B.B., Gerber, P.C., Griffey, S.S. and Meade, B.J. (1998), Contact hypersensitivity to dicyclohexylcarbodiimide and diisopropylcarbodiimide in female B6C3F1 mice. *Drug Chem. Toxicol.*, 21, 195-206.
- 24) Homey, B., von Schilling, C., Blumel, J., Schuppe, H.C., Ruzicka, T., Ahr, H.J., Lehmann, P. and Vohr, V.W. (1998), An integrated model for the differentiation of chemical-induced allergic and irritant skin reactions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 153, 83-94.
- 25) Woolhiser, M.R., Hayes, B.B. and Meade, B.J. (1998), A combined murine local lymph node and irritancy assay to predict sensitisation and irritancy potential of chemicals. *Toxicol. Meth.*, 8, 245-256.
- 26) Hayes, B.B. and Meade, B.J. (1999), Contact sensitivity to selected acrylate compounds in B6C3F1 mice: relative potency, cross reactivity, and comparison of test methods. *Drug. Chem. Toxicol.*, 22, 491-506.
- 27) Ehling, G., Hecht, M., Heusener, A., Huesler, J., Gamer, A.O., van Loveren, H., Maurer, T., Riecke, K., Ullmann, L., Ulrich, P., Vandebriel, R. and Vohr, H.W. (2005), A European inter-laboratory validation of alternative endpoints of the murine local lymph node assay: first round. *Toxicol.*, 212, 60-68.
- 28) Vohr, H.W. and Ahr, H.J. (2005), The local lymph node assay being too sensitive? *Arch. Toxicol.*, 79, 721-728.
- 29) Patterson, R.M., Noga, E. and Germolec D. (2007), Lack of evidence for contact sensitisation by *Pfiesteria* extract. *Environ. Health Perspect.*, 115, 1023-1028.
- 30) ICCVAM (2009), Report on the ICCVAM-NICEATM/ECVAM/JaCVAM Scientific Workshop on Acute Chemical Safety Testing: Advancing *In Vitro* Approaches and Humane Endpoints for Systemic Toxicity Evaluations. Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Aðgengilegt á: [http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/acutetox/Tox_workshop.htm].
- 31) OECD (2000), Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation, Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 19, ENV/JM/MONO(2000)7, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]
- 32) Kimber, I., Hilton, J., Dearman, R.J., Gerberick, G.F., Ryan, C.A., Basketter, D.A., Lea, L., House, R.V., Ladies, G.S., Loveless, S.E. and Hastings, K.L. (1998), Assessment of the skin sensitisation potential of topical medicaments using the local lymph node assay: An interlaboratory exercise. *J. Toxicol. Environ. Health*, 53, 563-79.
- 33) OECD (2005), Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment, Environment, Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 34, ENV/JM/MONO(2005)14, OECD, Paris. Aðgengilegt á: [<http://www.oecd.org/env/testguidelines>]

1. viðbætur

SKILGREININGAR

Nákvæmni: Mælikvarði á það hversu nálægt samþykktu viðmiðunargildi niðurstaða úr prófun er. Nákvæmni er mælikvarði á nothæfi prófunaraðferða og einn þáttur gildis (e. *relevance*). Hugtakið er oft notað í stað hugtaksins „samsvörun“ til að lýsa hlutfalli rétttra niðurstaðna úr prófunaraðferð (33. heimild).

Viðmiðunarefni Efni sem er næmandi eða ekki næmandi og er notað sem viðmiðunarstaðall fyrir prófunarefni. Viðmiðunarefni skal hafa eftirfarandi eiginleika: i) einsleit og áreiðanlegan uppruna, ii) líkindi í byggingu og virkni við efnaflokkinn sem er verið að prófa, iii) þekkta eðlisefnafræðilega eiginleika, iv) stuðningsgögn um þekkt áhrif og v) þekktan mátt á sviði æskilegrar svörunar.

Falsneikvætt efni: Prófunarefni sem er ranglega greint sem neikvætt eða óvirkt með tiltekinni prófunaraðferð þegar það er í raun jákvætt eða virkt (33. heimild).

Falsjákvætt efni: Prófunarefni sem er ranglega greint sem jákvætt eða virkt með tiltekinni prófunaraðferð þegar það er í raun neikvætt eða óvirkt (33. heimild).

Hætta: Möguleikinn á skaðlegum áhrifum á heilbrigði eða skaðlegum, vistfræðilegum áhrifum. Skaðlegu áhrifin koma aðeins fram ef umfang váhrifa er nógu mikið.

Fjölsetra samanburðarnákvæmni: Mæling á því að hvaða marki mismunandi rannsóknarstofur með réttindi og hæfi, sem nota sömu aðferðarlýsingu og gera prófanir á sömu prófunarefnum, komast að niðurstöðum sem eru eigindlega og megindlega samsvarandi. Fjölsetra samanburðarnákvæmi, einnig kölluð samanburðarnákvæmni milli rannsóknarstofa, er ákvörðuð meðan á forfullgildingar- og fullgildingarferlinu stendur og gefur til kynna að hvaða marki tekst að flytja prófun með fullnægjandi hætti á milli rannsóknarstofa (33. heimild).

Einseturssamanburðarnákvæmni: Ákvörðun á því að hvaða marki fólki með réttindi og hæfi og á sömu rannsóknarstofu tekst með fullnægjandi hætti að endurtaka niðurstöður með notkun tilgreindrar aðferðarlýsingar á mismunandi tímum. Einnig kölluð samanburðarnákvæmni innan rannsóknarstofu (33. heimild).

Einfari: Einfari er mæling sem er greinilega öðruvísi en önnur gildi í slembisýni úr hópi.

Gæðatrygging: Stjórnunarferli sem felur í sér að aðilar, sem eru óháðir þeim sem framkvæma prófunina, meta fylgni við prófunarstaðla rannsóknarstofunnar, kröfur og tilhögun skráningar og áreiðanleika gagnaflutninga.

Áreiðanleiki: Mælikvarði á það að hvaða marki er hægt að framkvæma prófunaraðferð með samanburðarnákvæmni hjá hverri rannsóknarstofu og hjá mismunandi rannsóknarstofum í tiltekinn tíma þegar hún er framkvæmd samkvæmt sömu aðferðarlýsingu. Áreiðanleiki er metinn með því að reikna út einseturssamanburðarnákvæmni og fjölsetra samanburðarnákvæmni (33. heimild).

Húðnæming: Ónæmisfræðilegt ferli sem er afleiðing þess að næmur einstaklingur verður fyrir staðbundnum váhrifum frá iðefni sem er ofnæmisvaldur og framkallar ónæmissvörun í húð sem getur leitt til þróunar næmingar við snertingu.

Örvunarstuðull: Gildi til að meta húðnæmingarmátt prófunarefnis sem er reiknað út sem hlutfall á milli fjölgunar í meðhöndluðum hópum og samskeiða samanburðarhópi sem fær eingöngu burðarefni.

Prófunarefni (einnig kallað prófunariðefni): Sérhvert efni og blanda sem eru prófuð með þessari prófunaraðferð.

**FRAMSELD REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (ESB)
nr. 363/2012****2013/EES/46/08****frá 23. febrúar 2012**

**um reglur um málsmeðferð við viðurkenningu og afturköllun á viðurkenningu fyrir
vöktunarstofnanir eins og kveðið er á um í reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB)
nr. 995/2010 um skyldur rekstraraðila sem setja timbur og timburvörur á markað (*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (ESB) nr. 995/2010 frá 20. október 2010 um skyldur rekstraraðila sem setja timbur og timburvörur á markað ⁽¹⁾, einkum 7. mgr. 8. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Markmiðið með reglugerð (ESB) nr. 995/2010 er einkum að lágmarka áhættuna á að ólöglegt timbur og vörur úr slíku timbri séu sett á innri markaðinn. Vöktunarstofnanir skulu aðstoða rekstraraðila við að uppfylla kröfurnar í þeirri reglugerð. Þær skulu í því skyni þróa kerfi áreiðanleikakannana, veita rekstraraðilum rétt til að nota það og sannprófa rétta notkun þess.
- 2) Framkvæmdastjórnin skal nota sanngjarna, gagnsæja og óháða málsmeðferð við viðurkenningu vöktunarstofnana. Umsækjendur skulu því metnir að höfðu samráði við lögbær yfirvöld aðildarríkjanna og eftir að fullnægjandi upplýsingum um umsækjanda hefur verið aflað. Öflun upplýsinga skal, ef nauðsyn krefur, fela í sér heimsóknir á athafnasvæði umsækjanda.
- 3) Nauðsynlegt er að tilgreina þá viðeigandi sérþekkingu og getu sem vöktunarstofnanir þurfa að búa yfir til að ákvarða að viður sé í samræmi við viðkomandi löggjöf í landinu þar sem skógarhögg fer fram og til að geta lagt fram tillögur um ráðstafanir til að meta áhættuna á að setja timbur sem er ólöglega höggvið og timburvörur úr slíku timbri á markaðinn. Ef áhættan sem er tilgreind er ekki óveruleg skulu vöktunarstofnanir einnig geta lagt fram tillögur um fullnægjandi ráðstafanir til að lágmarka hana á skilvirknan hátt.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 115, 27.4.2012, bls. 12. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 75/2013 frá 3. maí 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB L 295, 12.11.2010, bls. 23.

- 4) Tryggja skal að vöktunarstofnanir sinni sínum störfum á gegnsæjan og óháðan hátt, forðist allan hagsmunaaðrekstur sem orðið getur vegna starfa þeirra og veiti rekstraraðilum þjónustu sína á jafnréttisgrundvelli.

- 5) Framkvæmdastjórnin skal taka ákvörðun um afturköllun á viðurkenningu samkvæmt málsmeðferð sem er sanngjörn, gagnsæ og óháð. Áður en ákvörðun er tekin skal framkvæmdastjórnin hafa samráð við viðkomandi lögbær yfirvöld aðildarríkjanna og skal hún afla fullnægjandi upplýsinga, þ.m.t. vettvangsheimsóknir ef nauðsyn krefur. Viðkomandi vöktunarstofnunum skal gefið tækifæri til að leggja fram athugasemdir áður en ákvörðun er tekin.

- 6) Ef vöktunarstofnun sinnir ekki lengur störfunum eða uppfyllir ekki lengur kröfurnar sem mælt er fyrir um í 8. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010 skal framkvæmdastjórninni vera heimilt, í samræmi við meðalhófsregluna, að afturkalla viðurkenningu annaðhvort tímabundið og/eða með skilyrðum eða varanlega á grundvelli umfangs þeirra annmarka sem hafa fundist.

- 7) Nauðsynlegt er að tryggja að verndun einstaklinga að því er varðar vinnslu persónuupplýsinga þeirra innan gildissviðs þessarar reglugerðar, einkum að því er varðar vinnslu persónuupplýsinga í umsóknunum um viðurkenningu vöktunarstofnunar, uppfylli kröfurnar sem mælt er fyrir um í tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 95/46/EB frá 24. október 1995 um vernd einstaklinga í tengslum við vinnslu persónuupplýsinga og um frjálsa miðlun slíkra upplýsinga ⁽²⁾ og í reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 45/2001 frá 18. desember 2000 um vernd

⁽²⁾ Stjtið. EB L 281, 23.11.1995, bls. 31.

einstaklinga í tengslum við vinnslu persónuupplýsinga, sem stofnanir og aðilar Bandalagsins hafa unnið, og um frjálsa miðlun slíkra upplýsinga ⁽³⁾.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

Skilgreiningar

Auk skilgreininganna, sem mælt er fyrir um í 2. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010, er merking eftirfarandi hugtaka í þessari reglugerð sem hér segir:

- 1) „viðkomandi lögbær yfirvöld“: lögbær yfirvöld í þeim aðildarríkjum þar sem vöktunarstofnun eða stofnun sem sótt hefur um viðurkenningu sem vöktunarstofnun hefur lagalega staðfestu, veitir þjónustu eða ætlar að veita þjónustu í skilningi tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2006/123/EB ⁽⁴⁾,
- 2) „vitnisburður um formlega menntun og hæfi“: prófskírteini, vottorð og annar vitnisburður sem yfirvöld, sem ríki tilnefnir samkvæmt lögum eða stjórnsýslufyrirmælum ríkisins, gefa út og sýna fram á að faglegu námi hafi verið lokið á fullnægjandi hátt,
- 3) „starfsreynsla“: raunveruleg og lögmæt stundun viðkomandi starfsgeinar.

2. gr.

Umsókn um viðurkenningu

1. Hverjum þeim aðila, opinberum eða innan einkageirans, sem er félag, fyrirtæki, firma, atvinnufyrirtæki, stofnun eða yfirvald og hefur lagalega staðfestu í Sambandinu, er heimilt að leggja umsókn fyrir framkvæmdastjórnina um að verða viðurkenndur sem vöktunarstofnun.

Aðilinn skal leggja umsóknina fram á einhverju af opinberum tungumálum Sambandsins ásamt skjölunum sem tilgreind eru í viðaukanum.

2. Til að umsækjandi verði viðurkenndur sem vöktunarstofnun skal hann sýna fram á að hann uppfylli allar kröfurnar sem kveðið er á um í 2. mgr. 8. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010 og 5.–8. gr. þessarar reglugerðar.

3. Framkvæmdastjórnin skal staðfesta viðtöku umsóknar og veita umsækjanda tilvísunarnúmer innan 10 virkra daga frá viðtökudegi.

Hún skal einnig veita umsækjandanum leiðbeinandi frest sem felur í sér hvenær hún mun taka ákvörðun um umsóknina. Framkvæmdastjórnin skal tilkynna umsækjandanum í hvert sinn sem hún endurskoðar þennan leiðbeinandi frest vegna nauðsynjar þess að afla viðbótarupplýsinga eða -skjala fyrir matið á umsókninni.

⁽³⁾ Stjótið. EB L 8, 12.1.2001, bls. 1.

⁽⁴⁾ Stjótið. ESB L 376, 27.12.2006, bls. 36.

4. Ef þrír mánuðir hafa liðið frá viðtöku umsóknar eða síðustu skriflegu orðsendingu framkvæmdastjórnarinnar til umsækjanda, hvort sem síðar verður, og framkvæmdastjórnin hefur ekki samþykkt ákvörðun um viðurkenningu eða hafnað umsókninni, skal framkvæmdastjórnin tilkynna umsækjandanum skriflega um framvindu matsins á umsókninni.

Fyrsta undirgrein getur átt við oftast en einu sinni við afgreiðslu einnar umsóknar.

5. Framkvæmdastjórnin skal senda afrit af umsókninni og fylgiskjölum til viðkomandi lögbærra yfirvalda sem er heimilt að leggja fram athugasemdir varðandi umsóknina innan eins mánaðar frá dagsetningu sendingar.

3. gr.

Viðbótarskjöl og aðgangur að athafnasvæði

1. Umsækjandi eða viðkomandi lögbær yfirvöld skulu, að fenginni beiðni frá framkvæmdastjórninni, leggja fram allar viðbótarupplýsingar eða -skjöl sem framkvæmdastjórnin gerir kröfu um innan tiltekins frests.

2. Umsækjandinn skal veita framkvæmdastjórninni aðgang að athafnasvæði sínu til að sannreyna að allar kröfurnar sem kveðið er á um í 8. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010 og í 5.–8. gr. séu uppfylltar. Framkvæmdastjórnin skal tilkynna umsækjandanum um heimsóknina með fyrirvara. Viðkomandi lögbærum yfirvöldum er heimilt að taka þátt í heimsókninni.

Umsækjandinn skal veita alla þá aðstoð sem er nauðsynleg til að auðvelda slíkar heimsóknir.

4. gr.

Ákvörðun um viðurkenningu

Ef framkvæmdastjórnin hefur samþykkt ákvörðun um viðurkenningu, skv. 3. mgr. 8. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010, skal hún tilkynna það viðkomandi umsækjanda innan 10 virkra daga frá því að ákvörðunin var samþykkt.

Framkvæmdastjórnin skal einnig án tafar veita umsækjandanum viðurkenningarvottorð og tilkynna lögbærum yfirvöldum allra aðildarríkja um ákvörðunina í samræmi við aðra undirgrein 3. mgr. 8. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010 innan þeirra tímamarka sem um getur í fyrstu málsgrein.

5. gr.

Réttarstaða lögaðila og lagaleg staðfesta í Sambandinu

1. Ef umsækjandi hefur lagalega staðfestu í fleiri en einu aðildarríki skal hann veita upplýsingar um skráða skrifstofu hans, yfirstjórn eða aðalstarfsstöð innan Sambandsins og einnig um öll umboð, útíbu eða dótturfélög sem hefur verið komið á fót innan yfirráðasvæðis aðildarríkis. Umsækjandinn skal einnig lýsa því yfir í hvaða aðildarríki hann ætlar að veita þjónustu.

2. Ef umsækjandi er yfirvald eða er hluti af yfirvaldi aðildarríkis skal þess ekki krafist að hann leggi fram sönnun þess að hann hafi réttarstöðu lögaðila og lagalega staðfestu í Sambandinu.

6. gr.

Viðeigandi sérþekking

1. Í þeim tilgangi að tryggja eðlilega starfsemi vöktunarstofnunar, eins og krafist er í b-lið 2. mgr. 8. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010, skal tæknilega hæft starfsfólk umsækjanda standast eftirfarandi lágmarksviðmiðanir, sem staðfestar eru með vitnisburði um formlega menntun og hæfi og starfsreynslu:

- a) formleg starfsþjálfun innan greinar sem viðkemur störfum vöktunarstofnunar,
- b) fyrir yfirmenn í tæknilegum stöðum: a.m.k. fimm ára starfsreynsla í starfi sem tengist störfum vöktunarstofnunar.

Að því er varðar a-lið fyrstu undirgreinar skulu greinar, sem tengjast skógrækt, umhverfismálum, lögfræði, rekstrarstjórnun, áhættustjórnun, viðskiptum, endurskoðun, fjármálastjórn eða rekstri aðfangakeðju, teljast viðkomandi greinar.

2. Umsækjandi skal halda skrár þar sem skjalfestar eru skyldur og ábyrgð starfsfólksins. Umsækjandinn skal hafa til staðar verklagsreglur fyrir vöktun á frammistöðu og tæknilegri færni starfsfólksins.

7. gr.

Geta til að sinna störfum sem vöktunarstofnun

1. Umsækjandi skal sýna fram á að hann hafi til staðar eftirfarandi:

- a) stjórnskipulag innan stofnunar sem tryggir eðlilega starfsemi vöktunarstofnunarinnar,
- b) kerfi áreiðanleikakannana sem gert er aðgengilegt rekstraraðilum og þeir hafa afnot af,
- c) stefnur og verklagsreglur til að meta og bæta kerfi áreiðanleikakannana,
- d) verklagsreglur og ferli til að sannprófa tilhlýðilega notkun rekstraraðila á kerfi áreiðanleikakannana,
- e) verklagsreglur um aðgerðir til úrbóta sem framkvæma þarf ef rekstraraðili notar ekki kerfi áreiðanleikakannana á tilhlýðilegan hátt.

2. Til viðbótar við kröfurnar í 1. mgr. skal umsækjandi sýna fram á að hann búi yfir fjárhagslegri og tæknilegri getu til að sinna störfum vöktunarstofnunar.

8. gr.

Engir hagsmunaaðrekstrar fyrir hendi

1. Umsækjandi skal skipulagður þannig að hlutlægni og óhlutdrægni starfsemi hans sé tryggð.

2. Umsækjandi skal sanngreina, greina og halda skrár þar sem skjalfest er áhætta á hagsmunaaðrekstrum sem verða vegna starfa hans sem vöktunarstofnunar, þ.m.t. allur ágreiningur sem verður vegna sambanda við tengdar stofnanir eða undirverktaka.

3. Ef áhætta á hagsmunaaðrekstrum hefur verið sanngreind skal umsækjandinn hafa til staðar skriflegar stefnur og verklagsreglur til að forðast hagsmunaaðrekstra á fyrirtækja- og einstaklingsstigi. Skriflegu stefnunum og verklagsreglunum skal beitt og þær framkvæmdar. Þessar stefnur og verklagsreglur geta tekið til úttektar þriðja aðila.

9. gr.

Upplýsingar um síðari breytingar

1. Vöktunarstofnun skal án tafar tilkynna framkvæmdastjórninni um allar eftirfarandi aðstæður sem geta komið upp eftir viðurkenningu hennar:

- a) breytingar sem geta haft áhrif á hæfni vöktunarstofnunarinnar til að uppfylla kröfurnar í 5.–8. gr. sem hafa átt sér stað eftir viðurkenninguna,
- b) vöktunarstofnunin kemur á fót umboðum, útibúum eða dótturfélögum innan Sambandsins, öðrum en þeim sem tilgreind eru í umsókninni,
- c) vöktunarstofnunin ákveður að veita þjónustu í öðru aðildarríki en því sem tilgreint er í umsókninni, eða í aðildarríki þar sem hún hefur tilgreint að hún hafi hætt að veita þjónustu í samræmi við d-lið,
- d) vöktunarstofnunin hættir að veita þjónustu í aðildarríki.

2. Framkvæmdastjórnin skal veita viðkomandi lögbæru yfirvaldi allar upplýsingar sem fást skv. 1. mgr.

10. gr.

Endurskoðun ákvörðunarinnar um viðurkenningu

1. Framkvæmdastjórninni er heimilt hvenær sem er að endurskoða ákvörðun um viðurkenningu vöktunarstofnunar.

Framkvæmdastjórnin skal taka ákvörðunina til endurskoðunar við allar eftirfarandi aðstæður:

- a) ef viðkomandi lögbært yfirvald tilkynnir framkvæmdastjórninni að það hafi komist að þeirri niðurstöðu að vöktunarstofnun sinni ekki lengur þeim störfum sem mælt er fyrir um í 1. mgr. 8. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010 eða uppfylli ekki lengur kröfurnar sem mælt er fyrir um í 2. mgr. 8. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010 eins og tilgreint er í 5.–8. gr. þessarar reglugerðar,

- b) ef framkvæmdastjórnin hefur undir höndum upplýsingar sem skipta máli, þ.m.t. rökstuddar áhyggjur af hálfu þriðju aðila, um að vöktunarstofnun uppfylli ekki lengur kröfurnar sem mælt er fyrir um í 1. og 2. mgr. 8. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010 og í 5.–8. gr. þessarar reglugerðar,
- c) ef vöktunarstofnun hefur tilkynnt framkvæmdastjórninni um breytingar sem um getur í a-lið 1. mgr. 9. gr. þessarar reglugerðar.

2. Þegar endurskoðun er hafin skal framkvæmdastjórnin njóta aðstoðar hóps endurskoðenda sem framkvæmir endurskoðunina og sinnir eftirliti.

3. Umsækjandi skal veita endurskoðendahópnum aðgang að athafnasvæði sínu til að sannreyna að allar kröfurnar sem kveðið er á um í 8. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010 og í 5.–8. gr. þessarar reglugerðar séu uppfylltar. Viðkomandi lögbærum yfirvöldum er heimilt að taka þátt í heimsókninni.

Umsækjandinn skal veita alla þá aðstoð sem er nauðsynleg til að auðvelda slíkar heimsóknir.

4. Endurskoðendahópurinn skal gera skýrslu þar sem gerð er grein fyrir niðurstöðum hans. Stöðefni skal fylgja með endurskoðunarskýrslunni.

Endurskoðunarskýrslan skal fela í sér ráðleggingar um hvort viðurkenningin á vöktunarstofnun skuli vera afturkölluð.

Endurskoðendahópurinn skal senda endurskoðunarskýrsluna til viðkomandi lögbærra yfirvalda. Þessi yfirvöld geta lagt fram athugasemdir innan þriggja vikna frá þeim degi er skýrslan var afhent.

Endurskoðendahópurinn skal láta viðkomandi vöktunarstofnun í té samantekt á niðurstöðunum og ályktunum úr skýrslunni. Stofnunin getur lagt fram athugasemdir fyrir endurskoðendahópinn innan þriggja vikna frá þeim degi er skýrslan var afhent.

5. Endurskoðendahópurinn skal í endurskoðunarskýrslunni mæla með afturköllun á viðurkenningu tímabundið og/eða með skilyrðum eða varanlega, á grundvelli umfangs þeirra annmarka sem hafa fundist, ef hann kemst að þeirri niðurstöðu

að vöktunarstofnunin sinnir ekki lengur störfunum eða uppfyllir ekki lengur kröfurnar sem mælt er fyrir um í 8. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010.

Endurskoðendahópurinn getur í stað þessa mælt með því að framkvæmdastjórnin gefi út fyrirmæli um aðgerðir til úrbóta eða opinbera viðvörun eða að framkvæmdastjórnin muni ekki grípa til frekari aðgerða.

11. gr.

Ákvörðun um afturköllun á viðurkenningu

1. Framkvæmdastjórnin skal ákveða hvort afturkalla eigi viðurkenningu á vöktunarstofnun tímabundið og/eða með skilyrðum eða varanlega með tilliti til endurskoðunarskýrslunnar sem um getur í 10. gr.

2. Framkvæmdastjórninni er heimilt að gefa út fyrirmæli um aðgerðir til úrbóta eða opinbera viðvörun þegar umfang þeirra annmarka sem hafa fundist, í samræmi við 6. mgr. 8. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010, leiða ekki að þeirri niðurstöðu að vöktunarstofnunin sinni ekki lengur störfunum eða uppfylli ekki lengur kröfurnar sem mælt er fyrir um í 2. mgr. 8. gr. þeirrar reglugerðar.

3. Tilkynna skal viðkomandi vöktunarstofnun og viðkomandi lögbærum yfirvöldum allra aðildarríkjanna, í samræmi við 6. mgr. 8. gr. reglugerðar (ESB) nr. 995/2010, um ákvörðun um afturköllun á viðurkenningu á vöktunarstofnun, ásamt fyrirmælum eða viðvörunum skv. 2. mgr., innan 10 virkra daga frá því hún var samþykkt.

12. gr.

Gagnavernd

Þessi reglugerð skal ekki hafa áhrif á reglurnar varðandi vinnslu persónuupplýsinga sem mælt er fyrir um í tilskipun 95/46/EB og reglugerð (EB) nr. 45/2001.

13. gr.

Lokaákvæði

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 23. febrúar 2012.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

forseti.

José Manuel BARROSO

VIDAUKI

Skrá yfir fylgiskjöl

Réttarstaða lögaðila, lagaleg staðfesta, þjónustustarfsemi:

- vottuð afrit af gögnum eins og kveðið er á um í viðeigandi landslöggjöf,
- skrá yfir aðildarríki þar sem umsækjandi ætlar að veita þjónustu.

Viðeigandi sérþekking:

- lýsing á stofnuninni og skipulagi einingarinnar,
- skrá yfir tæknilega hæft starfsfólk og afrit af ferilskrám,
- lýsing á skyldum og ábyrgð og skiptingu þeirra,
- nákvæm lýsing á verklagsreglum fyrir vöktun á frammistöðu og færni tæknilega hæfa starfsfólksins.

Geta til að sinna störfum sem vöktunarstofnun:

Nákvæm lýsing á eftirfarandi þáttum:

- kerfi áreiðanleikakannana,
- stefnur og verklagsreglur til að meta og bæta kerfi áreiðanleikakannana,
- stefnur og verklagsreglur til að bregðast við kvörtunum rekstraraðila eða þriðju aðila,
- verklagsreglur og ferli til að sannprófa tilhlýðilega notkun rekstraraðila á kerfi áreiðanleikakannana,
- verklagsreglur um aðgerðir til úrbóta sem framkvæma þarf ef rekstraraðili notar ekki kerfi áreiðanleikakannana á tilhlýðilegan hátt,
- skráningarkerfi.

Fjárhagsleg geta:

- afrit af reikningsskilum fyrir síðasta fjárhagsár, eða
- yfirlýsing varðandi veltuna, eða
- önnur sönnunargögn ef gild ástæða er fyrir því að umsækjandinn getur ekki lagt fram þau gögn sem um getur hér að framan,
- sönnun fyrir ábyrgðartryggingu.

Engir hagsmunaárekstrar fyrir hendi:

- yfirlýsing um að engir hagsmunaárekstrar séu fyrir hendi,
- lýsing á skriflegum stefnum og verklagsreglum til að forðast hagsmunaárekstra á fyrirtækja- og einstaklingsstigi, sem getur tekið til úttektar þriðja aðila.

Undirverktakastarfsemi:

- lýsing á verkefnum sem unnin eru af undirverktaka,
 - sönnun þess að allir undirverktakar eða dótturfélög, ef þau hafa staðfestu, uppfylli viðeigandi kröfur hér að framan.
-

FRAMKVÆMDARÁKVÖRÐUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR

2013/EES/46/09

frá 19. desember 2012

samkvæmt tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 95/46/EB um fullnægjandi vernd persónuupplýsinga á Nýja-Sjálandi (*)

(tilkynnt með númeri C(2012) 9557)

(2013/65/ESB)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 95/46/EB frá 24. október 1995 um vernd einstaklinga í tengslum við vinnslu persónuupplýsinga og um frjálsa miðlun slíkra upplýsinga ⁽¹⁾, einkum 6. mgr. 25. gr.,

að höfðu samráði við Evrópsku persónuverndarstofnunina,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Samkvæmt tilskipun 95/46/EB er þess krafistað aðildarríkin sjái til þess að aðeins megi flytja persónuupplýsingar til þriðja lands ef það land tryggir fullnægjandi vernd og að farið hafi verið að lögum aðildarríkisins við framkvæmd annarra ákvæða tilskipunarinnar áður en flutningurinn á sér stað.
- 2) Framkvæmdastjórnin kann að komast að þeirri niðurstöðu að þriðja land tryggi fullnægjandi vernd. Sé svo er heimilt að flytja persónuupplýsingar frá aðildarríkjunum án þess að frekari tryggingar sé krafist.
- 3) Samkvæmt tilskipun 95/46/EB skal meta gagnavernd með hliðsjón af öllum kringumstæðum sem hafa áhrif á gagnaflutningsaðgerð eða röð gagnaflutningsaðgerða, einkum með tilliti til tiltekinna þátta sem skipta máli varðandi flutninginn.
- 4) Í ljósi þess hve ólíkar leiðir eru farnar að gagnavernd í þriðju löndum skal fara fram mat á fullnægjandi vernd og allar ákvarðanir, sem eru byggðar á tilskipun 95/46/EB, skulu teknar og þeim framfylgt á þann hátt að það hafi

hvorki í för með sér geðþóttabundna né óréttlætanlega mismunun gegn eða á milli þriðju lands þar sem skilyrði eru svipuð og skapi ekki heldur dulbúnar viðskiptahindranir, að teknu tilliti til skuldbindinga Evrópusambandsins á alþjóðavettvangi.

- 5) Nýja-Sjáland var áður bresk nýlenda. Landið varð sjálfstjórnarsvæði árið 1907 en sleit ekki formlegum stjórnskipulegum tengslum við Bretland fyrr en 1947. Nýja-Sjáland er einingarríki (e. *unitary State*) og hefur ekki skriflega stjórnarskrá í hefðbundnum skilningi rótgróins stjórnarskrárskjals. Í landinu er stjórnarskrárbundin konungsstjórn (e. *constitutional monarchy*) og þingbundið lýðræði (e. *parliamentary democracy*) samkvæmt Westminster-fyrirmyndinni þar sem þjóðhöfðinginn er drottning Nýja-Sjálands.
- 6) Nýja-Sjáland starfar samkvæmt meginreglunni um þingbundið fullveldi (e. *principle of Parliamentary sovereignty*). Þó eru allmörg lög sem eru almennt talin hafa sérstaka stjórnskipulega þýðingu og teljast vera „æðri lög“ (e. *higher law*). Í þeim skilningi mynda þau hluta af stjórnskipulegum bakgrunni eða landslagi með því að liggja til grundvallar starfsemi hins opinbera og samþykkt annarrar löggjafar. Enn fremur mætti búast við þverpólitískri samstöðu þegar um er að ræða breytingu eða niðurfellingu á þessari löggjöf. Mörg þessara laga — lög um borgaraleg réttindi (e. *Bill of rights Act*) frá 28. ágúst 1990 (opinber lög nr. 109 frá 1990), mannréttindalögin (e. *Human Rights Act*) frá 10. ágúst 1993 (opinber lög nr. 82 frá 1993) og lög um friðhelgi einkalífs (e. *Privacy Act*) frá 17. maí 1993 (opinber lög nr. 28 frá 1993) — skipta máli að því er gagnavernd varðar. Stjórnskipulegt mikilvægi þessarar löggjafar endurspeglast í þeirri hefð að taka verður tillit til þeirra við þróun nýrrar löggjafar eða þegar ný löggjöf er lögð til.
- 7) Lagareglur um vernd persónuupplýsinga í Nýja-Sjálandi eru að mestu leyti settar fram í lögum um friðhelgi einkalífs, eins og þeim var breytt með breytingarlögunum um friðhelgi einkalífs (upplýsingar yfir landamæri) frá 7. september 2010 (opinber lög nr. 113 frá 2010). Þau lög eru samþykkt á undan tilskipun 95/46/EB og takmarkast ekki við vélrænt unnin gögn eða skipulögð gögn í skráningarkerfi en gilda um allar persónuupplýsingar á hvaða formi sem er. Þau gilda um allan opinbera geirann og einkageirann, með fáum sértækum undanþágum í þágu almannaheilla sem búast mætti við í lýðræðisþjóðfélagi.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 28, 30.1.2013., bls. 12. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 119/2013 frá 14. júní 2013 um breytingu á XI. viðauka (Rafraen fjarskipti, hljóð- og myndmiðlun og upplýsingasamfélagið) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 281, 23.11.1995, bls. 31.

- 8) Um er að ræða fjöldann allan af reglurömmum á Nýja-Sjálandi þar sem fengist er við málefni sem tengjast friðhelgi einkalífs með tilliti til stefnumála, reglna eða kvörtunarmála. Sumar reglurnar eru lögboðnar en aðrar taka til aðila í atvinnulífinu sem eru undir sjálfseftirliti, þ.m.t. reglur um fjölmiðla, beina markaðssetningu, óumbeðin rafræn boð, markaðsrannsóknir, heilbrigði og fötlun, banka-, váttrygginga- og sparnaðarþjónustu.
- 9) Til viðbótar við löggjöf, sem þing Nýja-Sjálands setur, er til staðar töluvert safn af fordæmisrétti sem á rætur sínar að rekja til ensks fordæmisréttar og felur í sér meginreglur um fordæmisrétt og reglur sem skipta máli varðandi gagnavernd. Á meðal grundvallarreglna um fordæmisrétt er meginreglan um að mannleg reisn einstaklings sé eitt af mikilvægustu atriðum laganna. Þessi meginregla um fordæmisrétt er lykilþátturinn í almennu ákvarðanatökufæri á sviði lagasetningar á Nýja-Sjálandi. Dómaframkvæmd á Nýja-Sjálandi er byggð á fordæmisrétti og felur einnig í sér fjöldann allan af þáttum tengdum friðhelgi einkalífs, þ.m.t. brot á friðhelgi einkalífs, brot á trúnaði og vernd gegn meiðyrðum, skerðing hagsmuna, áreitni, ærumeiðing, gáleysi og annað.
- 10) Gildandi lagareglur um gagnavernd á Nýja-Sjálandi ná yfir allar þær grundvallarreglur sem eru nauðsynlegar til að veita einstaklingum fullnægjandi vernd og í þeim er einnig kveðið á um undanþágur og takmarkanir til að vernda mikilvæga hagsmuni almennings. Þessar lagareglur um gagnavernd og undanþágur endurspeglar meginreglurnar sem mælt er fyrir um í tilskipun 95/46/EB.
- 11) Beiting lagareglanna um gagnavernd er tryggð með stjórnsýslu- og lagaúrræðum og með óháðu eftirliti sem framkvæmteraf eftirlitsyfirvaldi, gagnaverndaryfirvöldum (e. *Privacy Commissioner*) sem starfa sjálfstætt og hafa heimildir sem settar eru fram í 28. gr. tilskipunar 95/46/EB. Enn fremur hafa allir hagsmunaaðilar rétt til að leita réttar síns fyrir dómstólum til að sækja skaðabætur vegna ólögmatrar meðferðar persónuupplýsinga.
- 12) Nýja-Sjáland skal því teljast veita fullnægjandi vernd persónuupplýsinga eins og um getur í tilskipun 95/46/EB.
- 13) Í þessari ákvörðun skal fjallað um hvort fullnægjandi vernd sé veitt á Nýja-Sjálandi með það í huga að uppfylla kröfur 1. mgr. 25. gr. tilskipunar 95/46/EB. Hún skal ekki hafa áhrif á önnur skilyrði eða takmarkanir sem eru notuð til að framkvæma önnur ákvæði þeirrar tilskipunar sem varða vinnslu persónuupplýsinga í aðildarríkjunum.
- 14) Til að tryggja gagnsæi og til að gera lögbærum yfirvöldum í aðildarríkjunum kleift að vernda einstaklinga að því er varðar vinnslu persónuupplýsinga um þá, er nauðsynlegt að tilgreina undantekningartilvik þar sem réttlætjanlegt er að stöðva tímabundið tiltekna gagnasendingar þrátt fyrir að vernd sé talin fullnægjandi.

- 15) Starfshópur um vernd einstaklinga í tengslum við vinnslu persónuupplýsinga, sem komið var á fót skv. 29. gr. tilskipunar 95/46/EB, hefur skilað jákvæðu álit um að vernd persónuupplýsinga sé fullnægjandi á Nýja-Sjálandi ⁽²⁾ og tekið hefur verið tillit til þess við gerð þessarar framkvæmdarákvörðunar.
- 16) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari ákvörðun, eru í samræmi við álit nefndarinnar sem komið var á fót skv. 1. mgr. 31. gr. tilskipunar 95/46/EB.

SAMÞYKKT ÁKVÖRÐUN ÞESSA:

1. gr.

1. Að því er varðar 2. mgr. 25. gr. tilskipunar 95/46/EB telst Nýja-Sjáland tryggja fullnægjandi vernd persónuupplýsinga sem fluttar eru frá Evrópusambandinu.
2. Lögbæra eftirlitsyfirvaldið sem ber ábyrgð á beitingu lagareglna um vernd upplýsinga á Nýja-Sjálandi, er tilgreint í viðaukanum við þessa ákvörðun.

2. gr.

1. Lögbær yfirvöld í aðildarríkjunum geta, án þess að það hafi áhrif á heimild þeirra til að grípa til aðgerða til að tryggja að farið sé að ákvæðum landslaga, sem eru samþykkt samkvæmt öðrum ákvæðum tilskipunar 95/46/EB en 25. gr., beitt valdi sínu til að stöðva tímabundið gagnasendingar til viðtakanda á Nýja-Sjálandi í því skyni að vernda einstaklinga með tilliti til vinnslu persónuupplýsinga um þá í eftirfarandi tilvikum:
- a) þar sem lögbær yfirvöld á Nýja-Sjálandi hafa ákvarðað að viðtakandi brjóti gildandi reglur um vernd eða
- b) þar sem verulegar líkur eru á því að reglur um vernd séu brotnar, gild ástæða sé til að ætla að lögbært yfirvald á Nýja-Sjálandi geri ekki eða muni ekki gera nægilegar ráðstafanir í tæka tíð til að leysa málið sem um er að ræða, áframhaldandi gagnaflutningur mundi stofna hinum skráðu í hættu á að skaðast alvarlega og lögbær yfirvöld í aðildarríkjunum hafa gert verulegt átak í málinu til að veita þeim aðila viðvörun sem ber ábyrgð á vinnslunni og hefur staðfestu á Nýja-Sjálandi og veitt honum tækifæri til andsvara.

2. Tímabundinni stöðvun skal aflétt jafnskjótt og tryggt er að farið sé að reglum um vernd og viðkomandi lögbær yfirvöld aðildarríkjanna, sem hlut eiga að máli, hafa verið látin vita af því.

3. gr.

1. Aðildarríkin skulu tilkynna framkvæmdastjórninni án tafar um ráðstafanir sem eru gerðar á grundvelli 2. gr.

⁽²⁾ Álit nr. 11/2011 frá 4. apríl 2011 um vernd persónuupplýsinga á Nýja-Sjálandi. Má nálgast á vefsetrinu: http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2011/wp182_en.pdf

2. Aðildarríkin og framkvæmdastjórnin skulu tilkynna hvert öðru um þau tilvik þar sem aðgerðir aðila, sem tryggja skulu samræmi við reglur um vernd á Nýja-Sjálandi, tryggja ekki slíkt samræmi.

3. Ef upplýsingarnar, sem er aflað skv. 1. mgr. 2. gr. og skv. 1. og 2. mgr. þessarar greinar, leiða í ljós að einhver aðili, sem ber ábyrgð á að tryggja samræmi við reglur um vernd á Nýja-Sjálandi, gegnir ekki hlutverki sínu á skilvirkan hátt skal framkvæmdastjórnin tilkynna lögbæru yfirvaldi á Nýja-Sjálandi um það og, ef nauðsyn krefur, leggja fram drög að ráðstöfunum í samræmi við málsmeðferðina sem um getur í 2. mgr. 31. gr. tilskipunar 95/46/EB með það fyrir augum að fella niður eða fresta gildistöku þessarar ákvörðunar eða takmarka gildissvið hennar.

4. gr.

Framkvæmdastjórnin skal hafa eftirlit með framkvæmd þessarar ákvörðunar og greina nefndinni, sem var komið á fót skv. 31. gr. tilskipunar 95/46/EB, frá öllum niðurstöðum þar að lútandi, þar á meðal öllum gögnum sem geta haft áhrif á

þá niðurstöðu í 1. gr. þessarar ákvörðunar að vernd á Nýja-Sjálandi sé fullnægjandi í skilningi 25. gr. tilskipunar 95/46/EB og öllum tilvikum þar sem framkvæmd þessarar ákvörðunar hefur haft mismunum í för með sér.

5. gr.

Aðildarríkin skulu gera nauðsynlegar ráðstafanir til að fara að ákvörðun þessari eigi síðar en 20. mars 2013.

6. gr.

Ákvörðun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 19. desember 2012.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Viviane REDING

varaforseti.

VIÐAUKI

Lögbæra eftirlitsyfirvaldið sem um getur í 2. mgr. 1. gr. þessarar ákvörðunar:

Gagnaverndaryfirvald:

Te Mana Matapono Matatapu

Level 4

109-111 Featherston Street

Wellington 6143

New Zealand

Sími: +64-4-474 7590

Tölvupóstfang tengiliðs: enquiries@privacy.org.nz

Vefsetur: <http://privacy.org.nz/>

TILSKIPUN EVRÓPUÞINGSINS OG RÁÐSINS 2012/30/ESB

2013/EES/46/10

frá 25. október 2012

um samræmingu verndarráðstafana, sem ætlað er að vera jafngildar í Bandalaginu og aðildarríki krefjast þegar almenningshlutfélög eru stofnuð og um tilskilið hlutfé og heimilaðar breytingar á hlutfé þeirra í skilningi annarrar málsgreinar 54. gr. sáttmálans um starfshætti Evrópusambandsins til að vernda hagsmuni félagsmanna og annarra

(endurútgáfa) (*)

EVROPUÞINGIÐ OG RÁÐ EVRÓPUSAMBANDSINS
HAFA,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusam-
bandsins, einkum 1. mgr. og g-lið 2. mgr. 50. gr.,

með hliðsjón af tillögu framkvæmdastjórnar Evrópusam-
bandsins,

eftir að hafa lagt drög að lagagerð fyrir þjóðþingin,

með hliðsjón af áliti efnahags- og félagsmálanefndar Evrópu-
sambandsins ⁽¹⁾,

í samræmi við almenna lagasetningarmeðferð ⁽²⁾,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

1) Annarri tilskipun ráðsins 77/91/EBE frá 13. desember 1976 um samræmingu verndarráðstafana, sem ætlað er að vera jafngildar í Bandalaginu og aðildarríki krefjast þegar almenningshlutfélög eru stofnuð og um tilskilið hlutfé og heimilaðar breytingar á hlutfé þeirra í skilningi annarrar málsgreinar 54. gr. sáttmálans til að vernda hagsmuni félagsmanna og annarra ⁽³⁾ hefur nokkrum sinnum verið breytt í veigamiklum atriðum ⁽⁴⁾. Þar sem til stendur að gera frekari breytingar er rétt að endurútgefa hana fyrir skýrleika sakir.

2) Samræmingin sem kveðið er á um í g-lið 2. mgr. 50. gr. sáttmálans og í almennu áætluninni um afnám hafta á staðfesturétti, sem hófst með fyrstu tilskipun ráðsins 68/151/EBE frá 9. mars 1968 um samræmingu verndarráðstafana, sem ætlað er að vera jafngildar í Bandalaginu og aðildarríki krefjast af félögum í skilningi annarrar málsgreinar 58. gr. sáttmálans, til að vernda hagsmuni félagsmanna og annarra ⁽⁵⁾ er sérstaklega mikilvæg í tengslum við almenningshlutfélög, vegna þess að starfsemi þeirra er ráðandi í efnahagslífi aðildarríkjanna og nær oft út yfir landamæri þeirra.

3) Til að tryggja sömu lágmarksvernd fyrir hluthafa í almenningshlutfélögum og lánardrottna þeirra er samræming ákvæða í landslögum um stofnun þeirra, tilskilið hlutfé og um hækkun eða lækkun hlutfjár þeirra einkar mikilvæg.

4) Í Evrópusambandinu verða samþykktir eða stofnsamningur almenningshlutfélags að gera sérhverjum áhugasömum aðila kleift að kynna sér einstaka grundvallarþætti félagsins, þar með talda nákvæma samsetningu hlutfjár þess.

5) Ákvæði Sambandsins eru nauðsynleg til að viðhalda hlutfé, sem myndar tryggingu lánardrottna, einkum með því að banna lækkun þess með endurgjaldi til hluthafa ef hinir síðarnefndu eiga ekki tilkall til þess og með því að takmarka rétt félagsins til að eignast eigin hlutabréf.

6) Takmarkanir á öflun félags á eigin hlutabréfum gilda ekki aðeins um öflun af hálfu félagsins sjálfs heldur einnig af hálfu einstaklinga sem það gera í eigin nafni, en fyrir hönd félagsins.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 315, 14.11.2012, bls. 74. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegru EES-nefndarinnar nr. 131/2013 frá 14. júní 2013 um breytingu á XXII. viðauka (Félagaréttur) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB C 132, 3.5.2011, bls. 113.

⁽²⁾ Afstaða Evrópuþingsins frá 15. nóvember 2011 (hefur enn ekki verið birt í Stjórnartíðindunum) og ákvörðun ráðsins frá 10. október 2012.

⁽³⁾ Stjtið. EB L 26, 31.1.1977, bls. 1. Athugasemd ritstjórnar: Titill tilskipunar nr. 77/91/ESB hefur verið breytt til að taka tillit til númerabreytinga á greinum í stofnsáttmála Evrópubandalagsins í samræmi við 5. gr. Lissabon-sáttmálans, en upphaflega tilvísunin var í aðra málsgrein 58. gr. sáttmálans.

⁽⁴⁾ Sjá A-hluta II. viðauka.

⁽⁵⁾ Stjtið. EB L 65, 14.3.1968, bls. 8.

- 7) Til að koma í veg fyrir að almenningshlutfélag noti annað félag sem það á meirihluta atkvæðisréttar í eða getur beitt ráðandi áhrifum á til að afla hlutabréfa með þessum hætti, án þess að hlíta takmörkunum sem settar eru í þessu tilliti, ætti að útvíkka fyrirkomulag um öflun félags á eigin hlutabréfum svo það taki til mikilvægustu og algengustu tilvika þar sem önnur slík félög afla hlutabréfa. Slíkt fyrirkomulag skal útvíkkað svo að það taki til áskriftar að hlutabréfum í almenningshlutfélögum.
- 8) Til að koma í veg fyrir að þessi tilskipun sé sniðgengin skal fyrirkomulagið sem um getur í 7. forsendu einnig gilda um félög sem falla undir tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2009/101/EB frá 16. september 2009 um samræmingu verndarráðstafana sem ætlað er að vera jafngildar og aðildarríki krefjast af félögum í skilningi annarrar málsgreinar 54. gr. sáttmálans, til að vernda hagsmuni félagsmanna og þriðju aðila ⁽⁶⁾ og félög sem starfa á grundvelli laga þriðju landa og hafa sambærilegt rekstrarform að lögum.
- 9) Ef tengsl milli almenningshlutfélags og annars félags eins og um getur í 7. forsendu eru aðeins óbein virðist réttlæt看legt að milda ákvæði sem gilda þegar tengslin eru bein með því að kveða á um, sem lágmarksráðstöfun í því skyni að ná fram markmiðum þessarar tilskipunar, að fella niður atkvæðisrétt.
- 10) Enn fremur er réttlæt看legt að veita undanþágu ef atvinnustarfsemi er þannig í eðli sínu að ekki er hætt á að markmiðum þessarar tilskipunar verði ekki náð.
- 11) Nauðsynlegt er, með hliðsjón af markmiðum g-liðar 2. mgr. 50. gr. sáttmálans, að lög aðildarríkjanna um hækkun eða lækkun hlutfjár tryggi að farið sé að meginreglunum um jöfn kjör hluthafa í sömu aðstöðu og um verndun lánardrottna sem eignast hafa kröfur áður en ákvörðun um lækkun er tekin og þær samræmdar.
- 12) Í þeim tilgangi að auka staðlaða vernd lánveitanda í öllum aðildarríkjunum skulu lánveitendur eiga kost á að hefja dóms- eða stjórnsýslumál, samkvæmt tilteknum skilyrðum, ef kröfur þeirra eru í húfi vegna lækkunar á hlutfé hlutfélags.
- 13) Til að koma í veg fyrir markaðssvik skulu aðildarríkin, við framkvæmd þessarar tilskipunar, taka tillit til ákvæða tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2003/6/EB frá 28. janúar 2003 um innherjasvik og markaðsmisnotkun (markaðssvik) ⁽⁷⁾, reglugerðar framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 2273/2003 frá 22. desember 2003 um framkvæmd tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2003/6/EB að því er varðar undanþágur fyrir endurkaupaáætlanir og verðjöfnun fjármálagerna ⁽⁸⁾ og tilskipunar framkvæmdastjórnarinnar 2004/72/EB frá 29. apríl 2004 um framkvæmd tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2003/6/EB að því er varðar viðurkenndar markaðsvenjur, skilgreiningu á innherjaupplýsingum í tengslum við afleidd vöruskuldaskjöl, samningu innherjaskráa, tilkynningu um viðskipti stjórnenda og tilkynningu um grunsamleg viðskipti ⁽⁹⁾.
- 14) Í ljósi dóms Evrópudómstólsins frá 6. maí 2008 í máli C-133/06 *Þingið gegn ráðinu* ⁽¹⁰⁾, er talið nauðsynlegt að endursemjja textann í 3. mgr. 6. gr. tilskipunar 77/91/EB til að fjarlægja gildandi afleiddan lagagrundvöll og til að kveða á um rannsókn og, ef þörf krefur, endurskoðun bæði Evrópuþingsins og ráðsins á fjárhæðinni sem um getur í 1. málsgrein þeirrar greinar.
- 15) Þessi tilskipun hefur ekki áhrif á skuldbindingar aðildarríkjanna að því er varðar frest þeirra til að leiða tilskipanirnar, sem tilgreindar eru í B-hluta II. viðauka, í landslög og beita þeim.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

1. Samræmingarráðstafanirnar, sem mælt er fyrir um í þessari tilskipun, skulu gilda um ákvæðin sem sett eru með lögum og stjórnsýslufyrirmælum í aðildarríkjunum um þær gerðir félaga sem taldar eru upp í I. viðauka.

Nafn hvers félags af þeim gerðum sem tilgreindar eru í I. viðauka skal fela í sér eða því fylgja lýsing, sem er frábrugðin þeirri sem krafist er af öðrum gerðum félaga.

⁽⁶⁾ Stjtið. ESB L 258, 1.10.2009, bls. 11. Athugasemd riststjórnar: Titli tilskipunar nr. 2009/101/ESB hefur verið breytt til að taka tillit til númerabreytinga á greinum í stofnsáttmála Evrópubandalagsins í samræmi við 5. gr. Lissabonsáttmálans, en upphaflega tilvísunin var í aðra málsgrein 48. gr. sáttmálans.

⁽⁷⁾ Stjtið. ESB L 96, 12.4.2003, bls. 16.

⁽⁸⁾ Stjtið. ESB L 336, 23.12.2003, bls. 33.

⁽⁹⁾ Stjtið. ESB L 162, 30.4.2004, bls. 70.

⁽¹⁰⁾ Dómasafn EB (e. ECR), 2008, bls. I-3189.

2. Aðildarríkin geta ákveðið að láta þessa tilskipun ekki gilda um fjárfestingarfélög með breytilegu hlutafé né samvinnufélög sem stofnuð eru sem ein gerð félaganna sem talin eru upp í I. viðauka. Að því marki sem þessi möguleiki er nýttur í lögum aðildarríkjanna skal þess krafist af slíkum félögum að þau noti orðin „fjárfestingarfélag með breytilegu hlutafé“ eða „samvinnufélag“ í öllum skjölum sem tilgreind eru í 5. gr. tilskipunar 2009/101/EB.

Í þessari tilskipun merkir hugtakið „fjárfestingarfélag með breytilegu hlutafé“ einungis þau félög sem:

- hafa það að meginmarkmiði að fjárfesta í ýmiss konar verðbréfum og hlutafé, landi eða öðrum eignum með það eitt í huga að dreifa áhættunni af fjárfestingu og að afla hluthöfum sínum fjárhagslegs ávinnings af umsýslu með eignir þeirra,
- bjóða almenningi áskrift að eigin hlutabréfum og
- gera ráð fyrir því í samþykktum sínum að innan marka hámarks- og lágmarkshlutfjár geti þau hvenær sem er gefið út, innleyst eða endurselt hlutabréf sín.

2. gr.

Samþykktir eða stofnsamningur félagsins skulu alltaf veita a.m.k. eftirfarandi upplýsingar:

- a) gerð og heiti félagsins,
- b) tilgang félagsins,
- c) fjárhæð skráðs hlutfjár, hafi félagið ekkert samþykkt hlutafé,
- d) fjárhæð samþykks hlutfjár, hafi félagið samþykkt hlutafé, ásamt fjárhæð skráðs hlutfjár þegar félagið er stofnað, eða fær leyfi til að hefja rekstur, og í hvert sinn er breyting verður á samþykktu hlutafé, með fyrirvara um e-lið 2. gr. tilskipunar 2009/101/EB,

e) reglur um fjölda og aðferðir við að skipa menn í stofnanir sem skulu koma fram fyrir hönd félagsins, að því er varðar þriðja aðila, þá sem annast stjórn félagsins, framkvæmdastjórn, aðra stjórnendur og eftirlitsmenn þess, svo og um skiptingu valds meðal þessara stofnana, að svo miklu leyti sem þær eru ekki ákvarðaðar með lögum,

f) gildistími félags nema í því tilviki að hann sé ótakmarkaður.

3. gr.

Eftirfarandi upplýsingar verða a.m.k. að koma fram annaðhvort í samþykktum félags eða stofnsamningi eða í aðskildu skjali sem gefið er út í samræmi við lagaákvæði aðildarríkjanna eins og um getur í 3. gr. tilskipunar 2009/101/EB:

- a) skráð skrifstofa,
- b) nafnverð hlutabréfa, sem áskrift er fengin fyrir, og fjöldi þeirra minnst einu sinni á ári,
- c) fjöldi hlutabréfa sem áskrift er fengin fyrir án þess að nafnverð sé tiltekið, enda sé leyfilegt að gefa slík hlutabréf út samkvæmt landslögum,
- d) sérstök skilyrði fyrir takmörkunum á framsali hlutabréfa, ef einhver eru,
- e) upplýsingarnar sem um getur í b-, c- og d-lið að því er varðar hvern flokk um sig og þau réttindi sem hver flokkur hefur, ef um er að ræða fleiri en einn flokk hlutabréfa,
- f) hvort um er að ræða hlutabréf skráð á nafn eða handhafahlutabréf, þar sem landslög kveða á um báðar gerðir, og hvers kyns ákvæði um breytingu á slíkum hlutabréfum nema lög kveði á um hana,
- g) fjárhæð skráðs hlutfjár sem er að fullu greitt við stofnun félagsins eða þegar það hefur fengið leyfi til að hefja rekstur,
- h) nafnverð hlutabréfa eða, ef ekki er um að ræða nafnverð, fjöldi hlutabréfa sem gefin eru út gegn endurgjaldi í öðru formi en reiðufé, svo og form endurgjalds og nafn þess einstaklings sem innir af hendi endurgjaldið,

i) deili á einstaklingum, lögpersónum, félögum eða fyrirtækjum sem hafa skrifað undir, eða í nafni hverra hefur verið skrifað undir, samþykktir eða stofnsamning, eða drög að þessum skjölum ef félagið var ekki stofnað á sama tíma,

j) heildarfjárhæð, eða a.m.k. áætluð fjárhæð, alls kostnaðar sem félagið skal greiða eða færa má á reikning þess vegna stofnunar þess og, ef við á, áður en fyrirtækið fær leyfi til að hefja rekstur, og

k) hvers kyns sérstök hlunnindi, sem veitt voru við stofnun félagsins eða fyrir veitingu starfsleyfis til handa þeim sem tekið hafa þátt í stofnun félagsins eða í aðgerðum sem leitt hafa til þess að það hefur fengið slíkt leyfi.

4. gr.

1. Ef lög aðildarríkis mæla fyrir um að félag megi ekki hefja rekstur án leyfis skulu þau einnig hafa að geyma ákvæði um ábyrgð á skuldum sem félagið hefur stofnað til eða stofnað hefur verið til í nafni félagsins á tímabilinu áður en slíkt leyfi er veitt eða því hafnað.

2. Ákvæði 1. mgr. gilda ekki um skuldbindingar á grundvelli samninga sem félagið gerir með því skilyrði að það fái leyfi til að hefja rekstur.

5. gr.

1. Ef lög aðildarríkis áskilja að fleiri en einn félagsmaður standi að baki félagsstofnun skal sú staðreynd að öll hlutabréf eru í eign eins einstaklings eða að félagsmönnum hefur fækkað niður fyrir löglegan lágmarksfjölda eftir stofnun félagsins ekki leiða til þess félagið leysist sjálfkrafa upp.

2. Ef lög aðildarríkis leyfa, í þeim tilvikum sem nefnd eru í 1. mgr., að félagi sé slitið með dómsúrskurði skal dómari sá sem hefur lögsögu í málinu hafa heimild til að veita félaginu nægilegan tíma til að koma reglu á málefni sín.

3. Ef úrskurður um félagsslit fellur, eins og um getur í 2. mgr., skulu skuldaskil fara fram.

6. gr.

1. Til þess að hægt sé að stofna félag eða veita því leyfi til að hefja starfsemi skal áskilja í lögum aðildarríkjanna að loforð fáið fyrir lágmarksfjárhæð hlutafjár sem skal ekki vera lægri en 25 000 evrur.

2. Fimmta hvert ár skal Evrópuþingið og ráðið, á grundvelli tillögu framkvæmdastjórnarinnar í samræmi við 1. mgr. og g-lið 2. mgr. 50. gr. sáttmálans, rannsaka og, ef nauðsyn krefur, endurskoða fjárhæðina sem tilgreind eru í evrum í 1. mgr. í ljósi efnahagslegrar og peningalegrar þróunar í Sambandinu og í ljósi þeirrar tilhneigingar að leyfa aðeins stórum og meðalstórum fyrirtækjum að velja þær gerðir félaga sem taldar eru upp í I. viðauka.

7. gr.

Skráð hlutafé má aðeins samanstanda af eignum sem unnt er að meta til fjár. Þó getur samningur um að framkvæma verk eða veita þjónustu ekki talist hluti af þessum eignum.

8. gr.

Ekki má bjóða út hlutabréf á verði sem er lægra en nafnverð þeirra eða, ef ekki er getið um nafnverð, bókfært verð þeirra.

Þó geta aðildarríki leyft þeim, sem skuldbinda sig til að kaupa hlutabréf gegn eigin vinnuframlagi, að greiða lægra verð en sem nemur fullu verði hlutabréfanna sem þeir skrá sig fyrir þegar slík viðskipti fara fram.

9. gr.

Hlutabréf, sem gefin eru út gegn endurgjaldi, skulu greiddast upp við stofnun félags eða veitingu starfsleyfis á verði, sem er ekki lægra en 25% af nafnverði þeirra, eða af bókfærðu verði þeirra ef ekki er um að ræða nafnverð.

Þegar hlutabréf eru gefin út gegn endurgjaldi í öðru formi en reiðufé við stofnun félags eða veitingu starfsleyfis þarf þó að inna endurgjald að fullu af hendi innan fimm ára frá þeim tíma.

10. gr.

1. Einn eða fleiri óháðir sérfræðingar, sem skipaðir eru eða samþykktir af stjórnvöldum eða dómstólum, skulu gera skýrslu um allt endurgjald í öðru formi en reiðufé, fyrir stofnun félagsins eða veitingu starfsleyfis. Slíkir sérfræðingar geta verið einstaklingar og lögpersónur, félög eða fyrirtæki samkvæmt lögum hvers aðildarríkis.

2. Skýrsla sérfræðinganna, sem um getur í 1. mgr., á a.m.k. að geyma lýsingu á öllum eignum, sem endurgjaldið samanstendur af, ásamt þeim matsaðferðum sem notaðar eru til að ákveða verðmæti þeirra og skal greina frá því hvort niðurstöður um mat verðmæta sem fást með því að beita þessum aðferðum séu a.m.k. í samræmi við fjölda og nafnverð eða, ef ekki er um nafnverð að ræða, við bókfært verð og, eftir því sem við á, í samræmi við yfirverð þeirra hlutabréfa sem gefa á út sem endurgjald.

3. Birta skal skýrslu sérfræðinganna í samræmi við lög hvers aðildarríkjanna, samkvæmt 3. gr. tilskipunar 2009/101/EB.

4. Aðildarríkin geta ákveðið að beita ekki þessari grein í því tilviki að 90% af nafnverði allra hlutabréfa eða, ef ekki er um nafnverð að ræða, af bókfærðu verði þeirra er gefið út á eitt eða fleiri félög til endurgjalds í öðru formi en reiðufé og ef eftirfarandi kröfum er fullnægt:

a) að einstaklingarnir sem getið er í i-lið 3. gr. hafi komið sér saman um að sleppa skýrslu sérfræðinganna, að því er varðar félagið sem tekur við greiðslunni,

b) að slíkt samkomulag hafi verið birt samkvæmt 3. mgr.,

c) að félögin sem inna slíkt endurgjald af hendi hafi varasjóði, sem ekki má greiða úr samkvæmt lögum eða samþykktum, og jafngilda a.m.k. nafnverði eða, ef ekki er um að ræða nafnverð, bókfærðu verði hlutabréfanna sem gefin eru út gegn endurgjaldi í öðru formi en reiðufé,

d) að félögin sem inna slíkt endurgjald af hendi ábyrgist skuldir viðtökufélags, sem nemur allt að þeirri fjárhæð sem tilgreind er í c-lið, og viðtökufélag hefur stofnað til frá því að hlutabréfin voru gefin út, gegn endurgjaldi í öðru formi en reiðufé, og þar til einu ári eftir birtingu ársreikninga félagsins fyrir það reikningsár þegar slíkt endurgjald var innt af hendi; bannað er að framselja þessi hlutabréf á þessu tímabili,

e) að ábyrgðin, sem getið er í d-lið, hafi verið birt samkvæmt 3. mgr., og

f) að félögin sem inna slíkt endurgjald af hendi leggi fjárhæð, sem er jafnhá þeirri fjárhæð sem tilgreind er í c-lið, í varasjóð sem ekki má greiða úr fyrr en þremur árum eftir birtingu ársreiknings viðtökufélagsins fyrir það reikningsár þegar endurgjald af þessu tagi var innt af hendi eða, ef nauðsyn krefur, fyrr en allar kröfur, sem snerta ábyrgð þá sem vísað er til í d-lið og lagðar eru fram á þessu tímabili, hafa verið gerðar upp.

5. Aðildarríki geta ákveðið að beita ekki þessari grein við stofnun nýs félags með samruna eða skiptingu ef tekin er saman skýrsla eins eða fleiri óháðra sérfræðinga um samrunaáætlun eða skiptingaráætlun.

Þegar aðildarríki ákveða að beita þessari grein, í þeim tilvikum sem um getur í fyrstu undirgrein, geta þau kveðið á um að sami sérfræðingur eða sömu sérfræðingar taki saman skýrsluna samkvæmt þessari grein og skýrslu eins eða fleiri óháðra sérfræðinga um áætlun um samruna eða skiptingu.

11. gr.

1. Aðildarríkin geta ákveðið að beita ekki 1., 2. og 3. mgr. 10. gr. þessarar tilskipunar ef framseljanleg verðbréf, eins og þau eru skilgreind í 18. lið 1. mgr. 4. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2004/39/EB frá 21. apríl 2004 um markaði fyrir fjármálagerninga ⁽¹⁾, eða peningamarkaðsgerningar, eins og þeir eru skilgreindir í 19. lið 1. mgr. 4. gr. þeirrar tilskipunar, eru, samkvæmt ákvörðun stjórnar eða framkvæmdastjórnar, lögð fram sem endurgjald í öðru en reiðufé og þessi verðbréf eða peningamarkaðsgerningar eru metin á vagnu meðalverði í viðskiptum með verðbréfin eða gerningana á einum eða fleiri skipulegum verðbréfamörkuðum, eins og þeir eru skilgreindir í 14. lið 1. mgr. 4. gr. þeirrar reglugerðar, á nægilega löngu tímabili sem ákvarðast skal samkvæmt landslögum settum fyrir þann dag sem viðkomandi endurgjald í öðru en reiðufé er lagt fram.

Hafi sérstakar aðstæður sem myndu hafa í för með sér verulega breytingu á verðmæti eignarinnar þann dag sem hún er lögð fram, þ.m.t. markaðsaðstæður sem gera slík verðbréf eða peningamarkaðsgerninga illseljanleg, hins vegar haft áhrif á þetta verð, skal fara fram endurmat að frumkvæði og á ábyrgð stjórnar eða framkvæmdastjórnar.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB L 145, 30.4.2004, bls. 1.

Við þetta endurmat gilda 1., 2. og 3. mgr. 10. gr.

2. Aðildarríki geta ákveðið að beita ekki 1., 2. og 3. mgr. 10. gr. ef eignir, aðrar en framseljanleg verðbréf og peningamarkaðsgerningar sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar, eru, samkvæmt ákvörðun stjórnar eða framkvæmdastjórnar, lagðar fram sem endurgjald annað en reiðufé, ef viðurkenndur óháður sérfræðingur hefur metið þær á gangvirði og eftirfarandi skilyrðum hefur verið fullnægt:

- a) að gangvirði sé ákvarðað eigi fyrr en sex mánuðum fyrir þann dag sem eignin er í raun lögð fram, og
- b) að matið hafi farið fram í samræmi við almennt viðurkennda matsstaðla og -reglur í aðildarríkinu sem eiga við um þá gerð eigna sem leggja á fram.

Komi upp nýjar, fullgildar aðstæður, sem hefðu í för með sér verulega breytingu á gangvirði eignarinnar þann dag sem eignin er í raun lögð fram, skal fara fram endurmat að frumkvæði og á ábyrgð stjórnar eða framkvæmdastjórnar.

Við þetta endurmat gilda 1., 2. og 3. mgr. 10. gr.

Fari slíkt endurmat ekki fram getur einn hluthafi eða fleiri, sem eiga samtals a.m.k. 5% af skráðu hlutfé félagsins þann dag sem ákvörðun um aukningu hlutfjár er tekin, krafist mats óháðs sérfræðings og gilda þá 1., 2. og 3. mgr. 10. gr.

Slíkir hluthafar geta lagt fram kröfu allt fram að þeim degi sem eignin er í raun lögð fram, að því tilskildu að á þeim degi, sem krafan er lögð fram, nemi hlutféð, sem viðkomandi hluthafar fara með, enn a.m.k. 5% af skráðu hlutfé félagsins eins og það var daginn sem ákvörðunin um hlutfjáraukningu var tekin.

3. Aðildarríki geta ákveðið að beita ekki 1., 2. og 3. mgr. 10. gr. ef aðrar eignir en framseljanleg verðbréf og peningamarkaðsgerningar, sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar, eru, samkvæmt ákvörðun stjórnar eða framkvæmdastjórnar, lagðar fram sem endurgjald annað en reiðufé og gangvirði þeirra má rekja til einstakrar eignar í lögboðnum reikningsskilum fyrra fjárhagsárs, að því tilskildu

að lögboðnu reikningsskilin hafi verið endurskoðuð í samræmi við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2006/43/EB frá 17. maí 2006 um lögboðna endurskoðun ársreikninga og samstæðureikningsskila ⁽¹²⁾.

Annar til fimmti undirliður 2. mgr. þessarar greinar skulu gilda að breyttu breytanda.

12. gr.

1. Ef annað endurgjald en reiðufé, eins og um getur í 11. gr., er látið í té án skýrslu sérfræðinga, sem um getur í 1., 2. og 3. mgr. 10. gr., skal, að viðbættum kröfunum sem fram koma í h-lið 3. gr. og innan eins mánaðar frá þeim degi sem eignin er í raun lögð fram, birta tilkynningu þar sem fram kemur:

- a) lýsing á viðkomandi endurgjaldi, sem er í öðru en reiðufé,
- b) verðmæti þess, hver hefur séð um matið og, ef við á, matsaðferðin,
- c) yfirlýsing um hvort tilgreint virði svari í það minnsta til fjölda, nafnverðs eða, ef nafnverð er ekki tiltekið, til bókfærðs verðs og, ef við á, yfirverðs á hlutabréfunum sem á að gefa út vegna slíks endurgjalds, og
- d) yfirlýsing um að engar nýjar, fullgildar aðstæður hafi komið upp að því er varðar upphaflega matið.

Birtingin skal fram fara á þann hátt sem mælt er fyrir um í lögum hvers aðildarríkis í samræmi við 3. gr. tilskipunar 2009/101/EB.

2. Ef leggja á fram annað endurgjald en reiðufé án skýrslu sérfræðinga, sem um getur í 1., 2. og 3. mgr. 10. gr., í tengslum við aukningu hlutfjár, sem fara skal fram skv. 2. mgr. 29. gr., skal birta auglýsingu með dagsetningunni þegar ákvörðunin um aukninguna var tekin og birta upplýsingarnar, sem skráðar eru í 1. mgr. þessarar greinar, á þann hátt, sem mælt er fyrir um í lögum hvers aðildarríkis, í samræmi við 3. gr. tilskipunar 2009/101/EB, áður en eignin, sem lögð er fram sem annað endurgjald en reiðufé, er afhent. Í því tilviki takmarkast tilkynningin skv. 1. mgr. þessarar greinar við yfirlýsingu um að engar nýjar, fullgildar aðstæður hafi komið upp frá því að fyrrgreind auglýsing var birt.

⁽¹²⁾ Stjtið. ESB L 157, 9.6.2006, bls. 87.

3. Hvert aðildarríki skal sjá til þess að fyrir hendi séu fullnægjandi verndarráðstafanir til að tryggja að málsmeðferðinni, sem fram kemur í 11. gr. og í þessari grein, sé fylgt ef lagt er fram annað endurgjald en reiðufé án skýrslu sérfræðinga sem um getur í 1., 2. og 3. mgr. 10. gr.

13. gr.

1. Ef félagið eignast einhverjar eignir, sem tilheyra einstaklingi, félagi eða fyrirtæki sem um getur í i-lið 3. gr. gegn endurgjaldi sem nemur ekki lægri fjárhæð en einum tíunda af skráðu hlutafé, áður en tiltekið lágmarkstímabil samkvæmt landslögum, sem eigi má vera skemmra en eitt ár, hefur liðið frá stofnun félagsins eða veitingu starfsleyfis, skal rannsaka kaupin og birta upplýsingar um þau á þann hátt sem greint er frá í 1., 2. og 3. mgr. 10. gr., svo og leggja þau fyrir hluthafafund til samþykktar.

Ákvæði 11. og 12. gr. gilda að breyttu breytanda.

Aðildarríkin geta einnig krafist þess að þessum ákvæðum verði beitt þegar eignir tilheyra hluthafa eða einhverjum öðrum einstaklingi.

2. Ákvæði 1. mgr. gilda ekki um eignaöflun sem á sér stað innan ramma hefðbundinnar starfsemi félagsins, eignaöflun sem á sér stað fyrir tilstilli eða undir eftirliti handhafa framkvæmdavalds eða dómsvalds eða eignaöflun í kauphöll.

14. gr.

Hluthafa má ekki leysa undan þeirri skyldu að greiða framlag sitt að fullu, sbr. þó ákvæði sem tengjast lækun á skráðu hlutafé.

15. gr.

Þangað til landslög verða samræmd síðar skulu aðildarríkin gera nauðsynlegar ráðstafanir til að kröfur séu gerðar um a.m.k. sömu verndarráðstafanir og kveðið er á í 2.–14. gr. í því tilviki að annars konar félagi sé breytt í almenningshlutafélag.

16. gr.

Ákvæði 2.–15. gr. skulu ekki hafa áhrif á lög aðildarríkjanna um valdsvið og aðferðir í tengslum við breytingar á samþykktunum eða stofnsamningi.

17. gr.

1. Engin úthlutun fjár skal fara fram til hluthafa ef verðgildi hreinna eigna samkvæmt ársreikningi félags er lægra en

fjárhæð skráðs hlutafjár að viðbættum varasjóðum, sem ekki má úthluta samkvæmt lögum eða samþykktum, á lokadegi síðasta fjárhagsárs, eða yrði lægri í kjölfar slíkrar úthlutunar, að undanskildum þeim tilvikum er skráð hlutafé er lækkað.

2. Ef óinnkallað skráð hlutafé er ekki í eignalið efnahagsreiknings skal draga þá fjárhæð frá fjárhæð skráðs hlutafjár samkvæmt 1. mgr.

3. Fjárhæð sú sem úthlutað er til hluthafa má ekki vera hærri en fjárhæð hagnaðar við lok síðasta reikningsárs að viðbættum yfirfærðum hagnaði frá fyrri árum ásamt fjárhæðum sem koma úr varasjóðum, sem tiltækir eru til þessa nota, að frádregnu ójöfnuði tapi frá fyrri árum og fjárhæðum sem lagðar eru í varasjóði samkvæmt lögum eða samþykktum.

4. Orðið „úthlutun“ í 1. og 3. mgr. felur einkum í sér greiðslu arðs og vaxta í tengslum við hlutabréf.

5. Þegar lög aðildarríkis leyfa greiðslu arðs til bráðabirgða skulu eftirfarandi skilyrði a.m.k. gilda:

a) bráðabirgðauppgjör fari fram og sýni að nægilegt fé sé til reiðu til úthlutunar,

b) fjárhæð sú sem úthluta á má ekki vera hærri en samanlagður hagnaður frá lokum síðasta reikningsárs sem ársreikningur hefur verið gerður fyrir að viðbættum yfirfærðum hagnaði frá fyrri árum og fjárhæðum sem koma úr varasjóðum, sem tiltækir eru til þessara nota, að frádregnu ójöfnuði tapi frá fyrri árum og fjárhæðum sem lagðar skulu í varasjóði samkvæmt lögum eða samþykktum.

6. Ákvæði 1.–5. mgr. skulu ekki hafa áhrif á ákvæði aðildarríkjanna um hækkun á skráðu hlutafé með tilfærslu úr varasjóðum.

7. Lög aðildarríkis mega kveða á um undantekningu frá 1. mgr. ef um eru að ræða fjárfestingarfélög með fastafjármuni [áður: fast hlutafé].

Hugtakið „fjárfestingarfélag með fastafjármuni“ sem þessi málsgrein tekur til merkis aðeins félög þau:

a) sem hafa það aðeins að markmiði að fjárfesta fé sitt í ýmsum hlutum og hlutabréfum, landi eða öðrum eignum í þeim tilgangi einum að dreifa fjárfestingaráhættu og veita hluthöfum sínum ágóða af umsýslu sinni með eignir þeirra og

b) sem bjóða eigin hlutabréf til áskrifta hjá almenningi.

Að því marki sem lög aðildarríkjanna færa sér þennan möguleika í nyt skulu þau:

a) áskilja að slík félög riti orðið „fjárfestingarfélag“ á öll skjöl sem tiltekin eru í 5. gr. tilskipunar 2009/101/EB,

b) ekki heimila slíku félagi með verðgildi hreinna eigna undir þeirri fjárhæð sem tilgreind er í 1. mgr. að úthluta fé til hluthafa þegar verðgildi heildareigna félags á lokadegi síðasta reikningsárs samkvæmt ársreikningi, eða í kjölfar slíkrar úthlutunar, mundi verða minna en margfeldi einnar og hálftrar upphæðar þess fjár sem félagið skuldar lánardrottnum alls samkvæmt ársreikningnum og

c) áskilja að slíkt félag, sem gengst fyrir úthlutun þegar verðgildi hreinna eigna þess lækkar niður fyrir þá fjárhæð sem tilgreind er í 1. mgr. taki slíkt fram í skýringum í ársreikningi.

18. gr.

Hluthöfum sem fengið hafa fé úthlutað er skylt að skila því ef úthlutunin brýtur í bága við 17. gr. og félagið sannar að þessir hluthafar hafi vitað um misræmið í sambandi við úthlutunina til þeirra, eða hlutu að hafa vitað um það í ljósi aðstæðna.

19. gr.

1. Hafi skráð hlutafé lækkað umtalsvert verður að kalla saman hluthafafund innan þeirra tímamarka sem lög aðildarríkjanna kveða á um til þess að álykta um það hvort slíta eigi félaginu eða gera aðrar ráðstafanir.

2. Lækkun hlutafjár sem talið er að valdi verulegum misbresti í skilningi 1. mgr. má ekki ákveða í lögum aðildarríkjanna sem tölu er sé hærrí en helmingur af skráðu hlutafé.

20. gr.

1. Félag getur ekki skráð sig fyrir eigin hlutabréfum.

2. Hafi einstaklingur skráð sig fyrir hlutabréfum í félagi í eigin nafni, en fyrir hönd félagsins, skal litið svo á að áskrifandinn hafi gert það fyrir eigin reikning.

3. Þeir einstaklingar, félög eða fyrirtæki sem um getur í i-lið 3. gr., eða þeir sem annast stjórn og framkvæmdastjórn í þeim tilvikum að hækkun hafi orðið á skráðu hlutafé, skulu vera ábyrgir fyrir greiðslu fyrir hlutabréf ef áskrift þeirra brýtur í bága við þessa grein.

Lög aðildarríkis mega þó kveða á um að hægt sé að leysa þennan einstakling undan skuldbindingum sínum ef hann sannar að hann hafi ekki sjálfur brotið af sér.

21. gr.

1. Með fyrirvara um meginregluna um jafna meðferð allra hluthafa sem hafa sömu stöðu og með fyrirvara um tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2003/6/EB geta aðildarríki heimilað félagi að afla eigin hlutabréfa, hvort sem það er í nafni félagsins eða fyrir milligöngu einstaklings sem kemur fram í eigin nafni en fyrir hönd félagsins. Að því marki sem slík eignaöflun er heimil skulu aðildarríki sjá til þess að hún sé háð eftirfarandi skilyrðum:

a) á hluthafafundi skal heimild fengin sem ákvarðar skilmála og skilyrði slíkrar eignaöflunar, einkum þó hámarksfjölda hlutabréfa þeirra sem afla skal, tímabil það sem heimildin gildir, en hámarkslengd þess skal ákvarðast af landslögum, en þó ekki vera lengri en fimm ár, og hámarks- og lágmarksendurgjald þegar um er að ræða eignaöflun gegn endurgjaldi. Stjórn og framkvæmdastjórn skulu ganga úr skugga um að skilyrðum b- og c-liðar sé fullnægt á þeim tíma sem hver heimiluð eignaöflun tekur gildi,

b) eignaöflunin, þ.m.t. á hlutabréfum sem félagið hefur áður aflað og á enn, svo og hlutabréfum sem einstaklingar sem koma fram í eigin nafni en fyrir hönd félagsins afla, má ekki verða til þess að lækka verðgildi hreinnar eignar niður fyrir þá fjárhæð sem tilgreind er í 1. og 2. mgr. 17. gr. og

c) aðeins má nota hlutabréf, sem eru greidd að fullu, í þessum viðskiptum.

Enn fremur geta aðildarríki sett eftirfarandi skilyrði fyrir eignaöflun, í skilningi fyrsta undirliðar:

a) að nafnverð eða, ef nafnverð er ekki tiltekið, bókfært verð hlutabréfanna sem aflað er, þ.m.t. hlutabréf sem félagið hefur áður aflað og á enn, svo og hlutabréf sem einstaklingar sem koma fram í eigin nafni en fyrir hönd félagsins afla, megi ekki fara yfir mörk sem aðildarríkin ákvarða; þessi mörk mega ekki vera lægri en 10% af skráðu hlutfé,

b) að í samþykktum eða stofnsamningi félagsins sé mælt fyrir um heimild félagsins til að afla eigin hlutabréfa í skilningi fyrsta undirliðar, hámarksfjölda hlutabréfa sem á að afla, lengd þess tímabils sem heimildin gildir og hámarks- og lágmarksendurgjald,

c) að félagið uppfylli viðeigandi tilkynninga- og upplýsingaskyldur,

d) að gerð kunni að verða krafa, að ákvörðun aðildarríkja, um að tiltekin félög afsali sér hlutabréfum sem þau hafa aflað, að því tilskildu að fjárhæð sem er jöfn nafnvirði hlutabréfanna, sem þau afsala sér, verði sett í varasjóð sem ekki er unnt að úthluta úr til hluthafa nema lækkun verði á skráðu hlutfé; þennan varasjóð má aðeins nota í þeim tilgangi að auka skráð hlutfé með eignfærslu varasjóða og

e) að eignaöflunin hafi ekki áhrif á það að kröfur lánveitanda verði uppfylltar.

2. Lög aðildarríkis mega kveða á um undantekningar frá fyrstu setningu a-liðar 1. mgr. ef nauðsynlegt er að afla eigin hlutabréfa félags til að koma í veg fyrir alvarlegt og aðsteðjandi tjón sem félagið gæti orðið fyrir. Í slíkum tilvikum skulu stjórnendur greina frá ástæðum og eðli þeirra kaupa sem voru gerð á næsta hluthafafundi, fjölda hlutabréfa og nafnverði eða, ef ekki er um nafnverð að ræða, bókfærðu verði keyptra hlutabréfa, hlutfalli af skráðu hlutfé sem þau standa fyrir og endurgjaldi fyrir þessi hlutabréf.

3. Aðildarríkin mega taka ákvörðun um að láta fyrsta málslíð a-liðar 1. mgr. ekki gilda um hlutabréf, sem annaðhvort félagið sjálft eða einstaklingur sem kemur fram í eigin nafni en fyrir hönd félagsins aflar, til úthlutunar meðal starfsmanna

félagsins eða meðal starfsmanna tengds félags. Úthluta verður slíkum hlutabréfum innan 12 mánaða frá því þeirra er aflað.

22. gr.

1. Aðildarríkin mega taka ákvörðun um að láta 21. gr. ekki gilda um:

a) hlutabréf sem aflað er við framkvæmd ákvörðunar um að lækka hlutfé, eða við þær aðstæður sem um getur í 43. gr.,

b) hlutabréf sem aflað er vegna almennrar yfirfærslu eigna,

c) hlutabréf sem eru að fullu greidd og aflað er án þess að gjald komi fyrir eða af bönkum og öðrum fjármálastofnunum sem innkaupaþóknun,

d) hlutabréf sem aflað er á grundvelli lagaskyldu eða dómsúrskurðar til þess að vernda minnihluta hluthafa sérstaklega ef um er að ræða samruna, breytingu á tilgangi félagsins eða formi, flutningi skráðrar skrifstofu til erlends lands eða upptöku takmarkana á framsali hlutabréfa,

e) hlutabréf frá hluthafa sem stendur ekki í skilum við að greiða þau upp,

f) hlutabréf sem aflað er til að tryggja hagsmuni minnihluta hluthafa í tengdum félögum,

g) hlutabréf sem eru að fullu greidd og aflað er á grundvelli sölu sem fyrirskipuð er með dómsúrskurði til þess að greiða skuldir eiganda bréfanna við félagið,

h) hlutabréf sem eru að fullu greidd og gefin eru út af fjárfestingarfélagi með fastafjármuni eins og það er skilgreint í annarri undirgrein 7. mgr. 17. gr., og það félag eða tengt félag aflar samkvæmt ósk fjárfestingaraðila. Fellur það undir a-lið þriðju undirgreinar 7. mgr. 17. gr. Þessi öflun hlutabréfa má ekki verða til þess að lækka verðgildi hreinna eigna niður fyrir fjárhæð skráðs hlutfjár að viðbættum varasjóðum sem úthlutun úr er ólögleg.

2. Nauðsynlegt er þó að ráðstafa hlutabréfum sem aflar er í þeim tilvikum sem getið er um í b- til g-lið 1. mgr. hér að ofan, innan þriggja ára frá yfirtöku þeirra nema nafnverð eða, ef ekki er um nafnverð að ræða, bókfært verð yfirtekinna hlutabréfa, að meðtöldum hlutabréfum sem félagið kann að hafa yfirtekið fyrir milligöngu einstaklings sem kemur fram í eigin nafni en fyrir hönd félagsins, fari ekki yfir 10% af skráðu hlutfé.

3. Ef afsal hlutabréfa á sér ekki stað innan þess tíma, sem kveðið er á um í 2. mgr., er nauðsynlegt að ógilda þau. Lög aðildarríkis geta kveðið á um að ógilding þessi sé háð tilsvaramandi lækku á skráðu hlutafé. Krefjast skal slíkrar lækkunar ef öflun hlutabréfa, sem á að ógilda, gerir það að verkum að verðgildi hreinna eigna lækkar niður fyrir þá fjárhæð sem tilgreind er í 1. og 2. mgr. 17. gr.

23. gr.

Hlutabréfum, sem aflað er þvert gegn 21. gr. og 22. gr., skal ráðstafað innan eins árs frá því þeirra er aflað. Sé það ekki gert innan þessa tíma skal 3. mgr. 22. gr. gilda.

24. gr.

1. Ef lög aðildarríkis heimila félagi að eignast sín eigin hlutabréf, annaðhvort það sjálft eða fyrir milligöngu einstaklings, sem kemur fram í eigin nafni en fyrir hönd félagsins, skal eignarhald þeirra ætíð vera háð eftirfarandi skilyrðum a.m.k.:

- a) meðal þeirra réttinda sem hlutabréfunum fylgja verður atkvæðisréttarins vegna eigin hlutabréfa félagsins í engu tilviki neytt,
- b) ef hlutabréfin eru tiltekin meðal eigna á efnahagsreikningi skal varasjóður af sömu fjárhæð, sem ekki er tiltæk til úthlutunar, vera færður á skuldalið.

2. Ef lög aðildarríkis heimila félagi að eignast eigin hlutabréf, hvort sem það er félagið sjálft eða einstaklingur sem kemur fram í eigin nafni og fyrir hönd félagsins, skulu þau áskilja að eftirfarandi komi a.m.k. fram í ársskýrslu:

- a) ástæður fyrir öflun hlutabréfa á reikningsárinu,
- b) fjöldi og nafnverð, eða bókfært verð ef ekki er um nafnverð að ræða, hlutabréfanna sem aflað var og ráðstafað á reikningsárinu ásamt hlutfalli af skráðu hlutafé sem þau standa fyrir,
- c) það endurgjald sem kemur fyrir hlutabréfin, ef þeirra er aflað eða þeim ráðstafað gegn gjaldi,
- d) fjöldi og nafnverð, eða bókfært verð ef ekki er um nafnverð að ræða, allra hlutabréfa sem aflað var og félagið hefur eignarhald á ásamt hlutfalli af skráðu hlutafé sem þau standa fyrir.

25. gr.

1. Þegar aðildarríki heimilar félagi, annaðhvort beint eða óbeint, að leggja fram fé, að veita lán eða að setja tryggingu, með það í huga að þriðji aðili afli hlutabréfa í því, skulu þau gera þess háttar viðskipti háð skilyrðunum sem sett eru fram í 2.–5. mgr.

2. Viðskiptin skulu fara fram á ábyrgð stjórnar eða framkvæmdastjórnar við sanngjarnar markaðsaðstæður, einkum með tilliti til vaxta sem félagið fær greidda og með tilliti til tryggingar sem lögð er fram til félagsins vegna þeirra lána og fyrirframgreiðslna sem um getur í 1. málsgrein.

Lánsfjárstaða þriðja aðila eða, þegar um er að ræða marghliða viðskipti, sérhvers aðila að viðskiptunum skal hafa verið rannsökuð til hlítar.

3. Stjórn eða framkvæmdastjórn skal leggja viðskiptin fyrir hluthafafund til fyrirframsamþykkis og skal hluthafafundurinn fara að reglum um ályktunarhæfi og meirihluta sem mælt er fyrir um í 44. gr.

Stjórn eða framkvæmdastjórn skal leggja skriflega skýrslu fyrir hluthafafundinn þar sem tilgreindar eru:

- a) ástæður fyrir viðskiptunum,
- b) hagsmunir félagsins af því að vera aðili að slíkum viðskiptum,
- c) skilyrði fyrir því að félagið gerist aðili að viðskiptunum,
- d) áhættan sem felst í viðskiptunum að því er varðar greiðsluhæfi og gjaldþol félagsins, og
- e) verðið sem þriðji aðili á að greiða fyrir hlutabréfin.

Þessa skýrslu skal leggja inn til skráningar til birtingar í samræmi við 3. gr. tilskipunar 2009/101/EB.

4. Heildarfjárhagsaðstoð, sem þriðju aðilum er veitt, má aldrei leiða til lækkunar á hreinni eign niður fyrir þá fjárhæð sem tilgreind er í 1. og 2. mgr. 17. gr., þegar jafnframt er tekið tillit til lækkunar á hreinni eign sem kann að hafa átt sér stað þegar félagið sjálft eða þriðji aðili fyrir hönd þess aflaði eigin hlutabréfa í samræmi við 1. mgr. 21. gr.

Félagið skal færa varasjóð, sem er ekki til úthlutunar, að fjárhæð sem nemur heildarfjárhagsaðstoðinni, á skuldahlið efnahagsreikningsins.

5. Ef þriðji aðili aflar, með fjárhagsaðstoð frá félagi, hluta í því félagi í skilningi 1. mgr. 21. gr. eða skráir sig fyrir hlutum sem gefnir eru út við aukningu á skráðu hlutafé, skal slík eignaðflun eða skráning fara fram á sanngjörnu verði.

6. Ákvæði 1.–5. mgr. gilda ekki um venjubundin viðskipti banka og annarra fjármálastofnana eða viðskipti sem gerð eru með það í huga að starfsmenn félagsins eða starfsmenn tengds félags afli hlutabréfa eða það sé gert fyrir þá.

Þó mega þessi viðskipti ekki hafa þau áhrif að lækka verðgildi hreinna eigna niður fyrir þá fjárhæð sem tilgreind er í 1. mgr. 17. gr.

7. Ákvæði 1.–5. mgr. gilda ekki um viðskipti sem gerð eru með það í huga að afla hlutabréfa svo sem lýst er í h-lið 1. mgr. 22. gr.

26. gr.

Í tilvikum þar sem einstaklingar í stjórn eða framkvæmdastjórn félagsins, sem er aðili að viðskiptum sem um getur í 1. mgr. 25. gr., eða í stjórn eða framkvæmdastjórn móðurfyrirtækis, í skilningi 1. gr. sjöundu tilskipunar ráðsins 83/349/EBE frá 13. júní 1983 um samstæðureikninga, byggð á g-lið 2. mgr. 50. gr. sáttmálans ⁽¹³⁾, eða slíkt móðurfyrirtæki sjálft eða einstaklingar, sem koma fram í eigin nafni en fyrir hönd aðila í slíkum fyrirtækjum eða fyrir hönd slíks fyrirtækis, eru mótaðilar í slíkum viðskiptum, skulu aðildarríkin gera fullnægjandi verndarráðstafanir til að tryggja að slík viðskipti stríði ekki gegn hagsmunum félagsins.

27. gr.

1. Viðtaka á eigin hlutabréfum félags í formi tryggingar, hvort sem félagið sjálft gerir það eða fyrir milligöngu einstaklings sem kemur fram í eigin nafni en fyrir hönd félagsins, skal teljast öflun hlutabréfa að því er varðar 21. gr., 1. mgr. 22. gr., 24. og 25. gr.

2. Aðildarríkin mega taka þá ákvörðun að láta 1. mgr. ekki gilda um venjubundin viðskipti banka og annarra fjármálastofnana.

28. gr.

1. Áskrift, öflun eða eign hlutabréfa í almenningshlutafélagi í skilningi 1. gr. tilskipunar 2009/101/EB, af hálfu annars félags sem almenningshlutafélag á beint eða óbeint meirihluta atkvæðisréttar í eða getur beint eða óbeint nýtt sér yfirburðarstöðu gagnvart, telst hafa komið til fyrir tilverknað almenningshlutafélagsins sjálfs.

Fyrsti undirliður gildir einnig ef hitt félagið lýtur lögum þriðja lands og hefur rekstrarform að lögum sem er sambærilegt við þau sem talin eru upp í 1. gr. tilskipunar 2009/101/EB.

Eigi almenningshlutafélagið meirihluta atkvæðisréttar óbeint eða geti það haft yfirburðarstöðu óbeint þurfa aðildarríkin ekki að beita fyrsta og öðrum undirlið kveði þau á um niðurfellingu atkvæðisréttarins sem fylgir hlutabréfunum sem hitt félagið á í almenningshlutafélaginu.

2. Ef landslög um hópa félaga eru ekki samræmd geta aðildarríki:

a) skilgreint hvenær almenningshlutafélag telst hafa yfirburðarstöðu gagnvart öðru félagi; nýti aðildarríki sér þennan kost skal í öllum tilvikum kveðið á um í landslögum að hægt sé að beita yfirburðarstöðu ef almenningshlutafélag:

- hefur rétt til að skipa eða víkja brott meirihluta aðila í stjórn félags, framkvæmdastjórn eða eftirlitsstofnun og er á sama tíma hluthafi eða félagsaðili í hinu félaginu, eða
- er hluthafi eða félagsaðili í hinu félaginu og ræður eitt yfir meirihluta atkvæðisréttar hluthafa sinna samkvæmt samningi við aðra hluthafa eða félagsaðila þess félags.

Aðildarríkjunum er ekki skylt að kveða á um önnur tilvik en þau sem um getur í fyrsta og öðrum undirlið,

⁽¹³⁾ Stjótið. EB L 193, 18.7.1983, bls. 1. Athugasemd ritstjórnar: Titli tilskipunar 83/349/EBE hefur verið breytt til að taka tillit til númerabreytinga á greinum í stofnsáttmála Evrópubandalagsins í samræmi við 5. gr. Lissabon-sáttmálans, en upphaflega tilvísunin var í g-lið 3. mgr. 54. gr. sáttmálans.

- b) skilgreint hvenær almenningshlutfélag telst hafa óbeinan atkvæðisrétt eða geta nýtt sér yfirburðarstöðu óbeint,
- c) tilgreint aðstæður þar sem almenningshlutfélag telst hafa atkvæðisrétt.

3. Aðildarríkin þurfa ekki að beita fyrstu og annarri undirgrein 1. mgr. ef áskrift, öflun eða eign hlutabréfa er til komin fyrir hönd annars aðila en þess sem skráir sig fyrir, aflar eða á hlutabréfin og hvorki er almenningshlutfélagið sem um getur í 1. mgr. né annað félag sem almenningshlutfélagið á beint eða óbeint meirihluta atkvæðisréttar í eða þar sem það getur nýtt sér yfirburðarstöðu með beinum eða óbeinum hætti.

4. Aðildarríkin þurfa ekki að beita fyrsta og öðrum undirlið 1. mgr. ef áskrift, öflun eða eign hlutabréfa er til komin fyrir tilverknað hins félagsins í krafti og í samræmi við starfsemi þess sem fagaðila á sviði verðbréfavíðskipta, að því tilskildu að það sé aðili að verðbréfafingri staðsettu eða starfræktu í aðildarríki, eða að það sé samþykkt af eða sæti eftirliti yfirvalds í aðildarríki sem er til þess bært að hafa eftirlit með fagaðilum á sviði verðbréfavíðskipta sem, í skilningi þessarar tilskipunar, mega vera lánastofnanir.

5. Aðildarríkin þurfa ekki að beita fyrsta og öðrum undirlið 1. mgr. ef hlutabréfa, sem annað félag á í almenningshlutfélagi, var aflað áður en tengsl félaganna tveggja uppfylltu skilyrðin sem mælt er fyrir um í 1. mgr.

Atkvæðisrétturinn sem fylgir þessum hlutabréfum fellur þó niður og tekið er tillit til hlutabréfanna þegar ákvarðað er hvort skilyrðunum sem mælt er fyrir um í b-lið 1. mgr. 21. gr. er fullnægt.

6. Aðildarríkin þurfa ekki að beita 2. eða 3. mgr. 22. gr. eða 23. gr. ef hlutabréfa í almenningshlutfélagi er aflað af öðru félagi með því skilyrði að þau kveði á um:

- a) að atkvæðisréttur sem fylgi hlutabréfum annars félags í almenningshlutfélagi falli niður, og

- b) að aðilum í stjórn eða framkvæmdastjórn almenningshlutfélags sé skylt að endurkaupa frá hinu félaginu hlutabréfin sem um getur í 2. og 3. mgr. 22. gr. og 23. gr. á því verði sem hitt félagið greiddi fyrir þau; þessum viðurlögum skal alltaf beitt nema þegar aðilar stjórnar eða framkvæmdastjórnar almenningshlutfélagsins sanna að félagið hafi alls engan þátt tekið í áskrift að eða öflun hlutabréfanna sem um er að ræða.

29. gr.

1. Ákvörðun um hækkun hlutafjár þarf að taka á hluthafafundi. Birta skal upplýsingar um slíka ákvörðun og hækkun á skráðu hlutafé á þann hátt sem kveðið er á um í lögum hvers aðildarríkjanna samkvæmt því sem segir í 3. gr. tilskipunar 2009/101/EB.

2. Þó mega samþykktir, stofnsamningur eða hluthafafundur, með ákvörðun sem birta skal samkvæmt reglum sem kveðið er á um í 1. mgr., heimila hækkun á skráðu hlutafé allt að tiltekinni hámarksfjárhæð, sem ákveðin skal með tilhlýðilegu tilliti til hámarksfjárhæðar sem kveðið kann að vera á um í lögum. Þar sem við á skal félagið, sem hefur til þess heimild, taka ákvörðun um hækkun á skráðu hlutafé innan tiltekinna marka. Hámarksgildistími heimildar þessarar stofnunar hvað þetta snertir skal vera fimm ár og hana má endurnýja einu sinni eða oftár á hluthafafundi, í hvert sinn til eigi lengri tíma en fimm ára.

3. Ef um er að ræða fleiri en einn flokk hlutabréfa skal ákvörðun hluthafafundar um hækkun hlutafjár, sem um getur í 1. mgr., eða heimild til hlutafjárhækkunar, sem um getur í 2. mgr., vera háð sérstakri atkvæðagreiðslu, a.m.k. að því er varðar hvern flokk hluthafa sem verða fyrir því að réttindi þeirra breytast vegna aðgerðanna.

4. Grein þessi skal gilda um útgáfu allra verðbréfa sem unnt er að breyta í hlutabréf eða fela í sér rétt til áskriftar að hlutabréfum, en ekki um breytingu á slíkum verðbréfum né notkun réttarins til áskriftar.

30. gr.

Ef um er að ræða hækkun á skráðu hlutafé skal greiða allt að 25% af nafnverði hlutabréfa sem gefin eru út gegn endurgjaldi eða, ef ekki er um nafnverð að ræða, af bókfærðu verði þeirra. Ef kveðið er á um útgáfuþóknun þarf að greiða hana að fullu.

31. gr.

1. Ef hlutabréf eru gefin út gegn endurgjaldi í öðru formi en reiðufé við hækkun á skráðu hlutafé skal endurgjaldið innt af hendi að fullu innan fimm ára frá ákvörðun um hækkun skráðs hlutafjár.

2. Fengnir skulu einn eða fleiri sérfræðingar sem eru óháðir féluginu og skipaðir eða samþykktir af hálfu stjórnvalda eða dómstóla til að gera skýrslu um endurgjaldið sem um getur í 1. mgr. áður en hlutafjárhækkun á sér stað. Slíkir sérfræðingar geta verið einstaklingar jafnt sem lögaðilar og félög eða fyrirtæki samkvæmt lögum hvers aðildarríkjanna.

Beita skal 2. og 3. mgr. 10. gr., 11. gr. og 12. gr.

3. Aðildarríki mega ákveða að beita ekki 2. mgr. þegar um er að ræða hækkun á skráðu hlutafé í þeim tilgangi að löggilda samruna, skiptingar eða almennt útboð um kaup eða skipti á hlutabréfum og að greiða hluthöfum félagsins, sem verið er að yfirtaka eða skipta, eða sem hið almenna útboð snýst um, fyrir kaupun eða skiptin á hlutabréfunum.

Þegar um er að ræða samruna eða skiptingu, skulu aðildarríki samt sem áður einungis beita fyrsta undirlið þegar skýrsla eins eða fleiri óháðra sérfræðinga um samrunaáætlun eða skiptingaráætlun er tekin saman.

Þegar aðildarríki ákveða að beita 2. mgr., þegar um samruna eða skiptingu er að ræða, geta þau kveðið á um að sami sérfræðingur eða sérfræðingar taki saman skýrsluna samkvæmt þessari grein og skýrslu eins eða fleiri óháðra sérfræðinga um áætlun um samruna eða skiptingu.

4. Aðildarríki mega ákveða að láta 2. mgr. ekki gilda ef öll hlutabréf sem gefin eru út við hækkun skráðs hlutafjár eru gefin út gegn endurgjaldi í öðru formi en reiðufé til eins eða fleiri félaga, með því skilyrði að allir hluthafar félagsins sem taka við endurgjaldi hafi komið sér saman um að láta ekki vinna skýrslu sérfræðinga og kröfur b- til f-liðar 4. mgr. 10. gr. séu uppfylltar.

32. gr.

Fáist ekki áskrift fyrir allri hlutafjárhækkuninni eykst hlutafé um þá fjárhæð sem nemur mótteknu skráðu hlutafé einungis þegar skilyrði um útgáfu kveða á um slíkt.

33. gr.

1. Hvenær sem hlutafé er hækkað með endurgjaldi í reiðufé skal bjóða hluthöfum forkaupsrétt að hlutabréfum í réttu hlutfalli við hlutafé það sem að baki hlutabréfum þeirra stendur.

2. Lög aðildarríkis:

a) þurfa ekki að fara eftir 1. mgr. um hlutabréf ef hlutabréfum, sem um ræðir, fylgir takmarkaður réttur til úthlutunar í skilningi 17. gr. og/eða til eigna félagsins við gjaldþrotaskipti, eða

b) mega því aðeins heimila hluthöfum annarra flokka hlutabréfa að nýta forkaupsrétt sinn að hluthafar þess flokks sem verið er að gefa út ný hlutabréf í hafi nýtt sér sinn forkaupsrétt, í því tilviki að skráð hlutafé fyrirtækis, sem hefur fleiri en einn flokk hlutabréfa með mismunandi rétt ellegar þátttöku í úthlutun í skilningi 17. gr. eða eignum við gjaldþrotaskipti er hækkað með því að gefa út ný hlutabréf í einum þessara flokka.

3. Tilboð um áskrift með forkaupsrétti og tímamörk þau sem sett eru um rétt til að nýta hann skal birta í lögbirtingablaði því sem tilgreint er samkvæmt tilskipun 2009/101/EB. Þó þurfa lög aðildarríkis ekki að kveða á um slíka birtingu ef öll hlutabréf félags eru skráð. Í þeim tilvikum skal tilkynna öllum hluthöfum félagsins það skriflega. Nýta þarf forkaupsrétt innan tímamarka sem ekki skulu vera styttri en 14 dagar frá birtingardegi tilboðsins eða frá sendingardegi bréfanna til hluthafanna.

4. Ekki má takmarka forkaupsrétt né fella hann niður í samþykktum eða stofnsamningi félags. Þó má framkvæma slíkt samkvæmt ákvörðun hluthafafundar. Stjórnendum ber skylda til að leggja skriflega skýrslu fyrir slíkan fund um ástæður takmarkana og niðurfellingar forkaupsréttar ásamt því að rökstyðja tillögur um útgáfuverð. Hluthafafundurinn skal fara að reglum um ályktunarhæfi og meirihluta samkvæmt 44. gr. Ákvörðun hans skal birta á þann hátt sem lög aðildarríkis ákveða í samræmi við 3. gr. tilskipunar 2009/101/EB.

5. Lög aðildarríkis mega kveða á um að samþykktir, stofnsamningur eða hluthafafundur, í samræmi við reglur um ályktunarhæfi, meirihluta og birtingu samkvæmt 4. mgr., geti heimilað takmörkun eða afturköllun á forkaupsrétti og falið það vald þeirri stofnun félagsins sem hefur heimild til að taka ákvörðun um að hækka hlutfé innan takmarka þeirra sem gilda um samþykkt hlutfé. Ekki má veita slíka heimild til lengri tíma en kveðið er á um í 2. mgr. 29. gr.

6. Ákvæði 1.–5. mgr. gilda um útgáfu allra verðbréfa sem unnt er að breyta í hlutabréf eða fela í sér rétt til áskriftar að hlutabréfum en ekki breytingu á slíkum verðbréfum né notkun réttarins til áskriftar.

7. Í samræmi við ákvörðun um að hækka hlutfé er forkaupsréttur ekki útilokaður þrátt fyrir 4. og 5. mgr. þegar hlutabréf eru útgefin til banka eða annarra fjármálastofnana með það í huga að bjóða þau hluthöfum félagsins samkvæmt 1. og 3. mgr.

34. gr.

Óheimilt er að lækka skráð hlutfé, að undanskilinni lækkun samkvæmt dómsúrskurði, án samþykkis hluthafafundar, í samræmi við reglur um ályktunarhæfi og meirihluta samkvæmt 44. gr. og án þess að brjóta í bága við 40. og 41. gr. Ákvörðun hans skal birta á þann hátt sem lög aðildarríkis ákveða í samræmi við 3. gr. tilskipunar 2009/101/EB.

Í fundarboði þarf a.m.k. að greina frá ástæðum lækkunarinnar og hvernig hún á að fara fram.

35. gr.

Ef um er að ræða fleiri en einn flokk hlutabréfa skal ákvörðun á hluthafafundi um lækkun á skráðu hlutfé vera háð sérstakri atkvæðagreiðslu, a.m.k. að því er varðar hvern flokk hluthafa sem verður fyrir því að réttindi þeirra breytast vegna aðgerðanna.

36. gr.

1. Ef um er að ræða lækkun á skráðu hlutfé, skulu a.m.k. lánveitendur þeir sem eiga kröfur frá því fyrir birtingu ákvörðunarinnar um lækkunina, eiga rétt á að fá a.m.k. tryggingu fyrir kröfum sem hafa ekki fallið í gjalddaga á þeim birtingardegi. Aðildarríkin mega ekki sniðganga þennan rétt nema lánveitandinn hafi gert fullnægjandi verndarráðstafanir eða slíkar verndarráðstafanir séu ónauðsynlegar með tilliti til eigna félagsins.

Aðildarríkin skulu fastsetja skilyrði fyrir nýtingu þess réttar sem kveðið er á um í fyrsta undirliði. Aðildarríkin skulu í öllum tilvikum tryggja að lánveitendur hafi heimild til að fara þess á leit við viðeigandi stjórnsýslu- eða dómsmálafirvald að það geri fullnægjandi verndarráðstafanir, að því tilskildu að þeir geti með trúverðugum hætti sýnt fram á að kröfur þeirra séu í hættu vegna lækkunar á hlutfé sem þeir hafa skráð sig fyrir og fullnægjandi verndarráðstafanir hafi ekki verið gerðar hjá félaginu.

2. Lög aðildarríkjanna skulu a.m.k. einnig hafa að geyma ákvæði um að lækkunin skuli ógild eða að ekkert endurgjald megi koma til í þágu hluthafa fyrr en lánveitendum hafi verið greitt eða dómstóll hefur ákveðið að ekki skuli fallist á kröfur þeirra.

3. Grein þessi gildir ef lækkun skráðs hlutfjár kemur til vegna þess að endurgjald eftirstöðva af framlagi hluthafa er gefin eftir að fullu eða hluta.

37. gr.

1. Aðildarríkjunum er heimilt að beita ekki 36. gr. ef tilgangur lækkunar á skráðu hlutfé er að jafna tap eða leggja fjárhæðir í varasjóð með þeim fyrirvara að eftir þá aðgerðir sé varasjóðsfjárhæð ekki hærri en 10% af lækkuðu skráðu hlutfé. Ekki má úthluta úr sjóði þessum til hluthafa nema skráð hlutfé sé lækkað; aðeins má nota hann til að jafna orðið tap eða hækka skráð hlutfé með tilfærslu úr slíkum varasjóði, að svo miklu leyti sem aðildarríkin heimila slíkar aðgerðir.

2. Í þeim tilvikum sem um getur 1. mgr. þurfa lög aðildarríkjanna a.m.k. að kveða á um nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að ekki megi nota fé það sem fæst með lækkun á skráðu hlutfé til þess að standa straum af endurgjaldi eða úthlutunum til hluthafa eða að leysa hluthafa frá skuldbindingum sínum.

38. gr.

Ekki má lækka skráð hlutfé niður fyrir fjárhæð sem er lægri en það lágmarkshlutfé sem kveðið er á um í 6. gr.

Þó geta aðildarríkin heimilað slíka lækkun ef þau kveða einnig á um að ákvörðunin um að lækka skráð hlutfé öðlist aðeins gildi þegar skráð hlutfé er hækkað allt að þeirri fjárhæð sem er a.m.k. jafnhá tiltekinni lágmarksfjárhæð.

39. gr.

Ef lög aðildarríkis heimila innlaun skráðs hlutafjár að hluta eða að fullu án þess að hið síðarnefnda lækki skulu þau a.m.k. áskilja að eftirfarandi skilyrðum sé fullnægt:

- a) ef samþykktir eða stofnsamningur kveða á um innlaun skal hún ákveðin með atkvæðagreiðslu á hluthafafundi sem fullnægir a.m.k. skilyrðum um ályktunarhæfi og meirihluta; ef samþykktir eða stofnsamningur kveða ekki á um innlaun skal ákveða hana á hluthafafundi sem fullnægir a.m.k. skilyrðum um ályktunarhæfi og meirihluta samkvæmt 44. gr.; birta þarf ákvörðunina á þann hátt sem ákveðið er í lögum hvers aðildarríkis, samkvæmt 3. gr. tilskipunar 2009/101/EB,
- b) aðeins má nota til innlausnar fjármagn sem er tiltækt til úthlutunar í skilningi 1.–4. mgr. 17. gr.,
- c) hluthafar sem innleysa hlutabréf sín skulu halda réttindum sínum í félaginu að undanteknum réttindum til endurgreiðslu fjárfestinga sinna og hlutdeild í fyrstu úthlutun arðs af óinnleystum hlutabréfum.

40. gr.

1. Ef lög aðildarríkis heimila félögum að lækka skráð hlutafé sitt með skyldubundinni innköllun hlutabréfa skulu þau áskilja að eftirfarandi skilyrðum sé a.m.k. fullnægt:

- a) samþykktir félags eða stofnsamningur skulu mæla fyrir um skyldubundna innköllun áður en áskrift að hlutabréfum þeim sem innkalla á fer fram,
- b) þar sem skyldubundin innköllun er aðeins heimiluð í samþykktum eða stofnsamningi skal hún ákveðin á hluthafafundi nema hún hafi verið ákveðin samhljóða af hluthöfum þeim sem hlut eiga að máli,

- c) sú stofnun félagsins sem tekur ákvarðanir um skyldubundna innköllun skal ákveða skilmála og aðferðir þær sem nota skal, mæli samþykktir eða stofnsamningur félagsins ekki fyrir um það,
- d) ákvæði 36. gr. gilda nema í því tilviki að hlutabréf séu að fullu greidd og félag eigi kost á þeim án endurgjalds eða þau eru afturkölluð með því að nota fjármagn sem tiltækt er til úthlutunar samkvæmt 1.–4. mgr. 17. gr.; í þeim tilvikum skal fjárhæð sem er jafnhá nafnverði, eða ef ekki er um slíkt að ræða, bókfærðu verði allra innleysta hlutabréfa vera fyrir hendi í varasjóði; ekki má úthluta hluthöfum úr þessum varasjóði nema skráð hlutafé sé lækkað; aðeins má nota hann til að jafna orðið tap eða til að hækka skráð hlutafé með tilfærslu úr slíkum varasjóði að svo miklu leyti sem aðildarríkin heimila slíka aðgerð, og
- e) ákvörðun um skyldubundna innköllun skal birta á þann hátt sem kveðið er á um í lögum hvers aðildarríkis í samræmi við 3. gr. tilskipunar 2009/101/EB.

2. Ákvæði 1. mgr. 34. gr., svo og 35., 37. og 44. gr., gilda ekki í þeim tilvikum sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar.

41. gr.

1. Verði lækkan á skráðu hlutafé við innköllun hlutabréfa sem félagið hefur sjálft eignast eða einstaklingur sem kemur fram í eigin nafni en fyrir hönd félagsins verður hluthafafundur ætíð að samþykkja innköllunina.

2. Ákvæði 36. gr. gilda nema hlutabréf séu að fullu greidd og fengin án endurgjalds eða með því að nota fjármagn sem tiltækt er til úthlutunar í samræmi við 1.–4. mgr. 17. gr.; í slíkum tilvikum þarf að leggja í varasjóð fjárhæð sem er jafnhá öllum innkölluðum hlutabréfum að nafnverði, eða bókfærðu verði ef ekki er um nafnverð að ræða. Ekki má úthluta hluthöfum úr þessum varasjóði nema skráð hlutafé sé lækkað. Aðeins má nota hann til að jafna orðið tap eða hækka skráð hlutafé með tilfærslu úr slíkum varasjóði, að svo miklu leyti sem aðildarríkin heimila slíka aðgerð.

3. Ákvæði 35., 37. og 44. gr. gilda ekki í þeim tilvikum sem um getur í 1. mgr. þessarar greinar.

42. gr.

Í þeim tilvikum, sem greint er frá í 39. gr., b-lið 1. mgr. 40. gr. og 1. mgr. 41. gr., þegar um fleiri en einn flokk hlutabréfa er að ræða, skal ákvörðun hluthafafundar um innlausn skráðs hlutafjár eða lækkun þess með því að innkalla hlutabréf vera háð sérstakri atkvæðagreiðslu, a.m.k. að því er varðar hvern flokk hluthafa sem verða fyrir því að réttindi þeirra breytast vegna aðgerðanna.

43. gr.

Heimili lög aðildarríkis félögum að gefa út innleysanleg hlutabréf skulu þau áskilja að a.m.k. eftirfarandi skilyrðum sé fullnægt ef slík hlutabréf eru innleyst:

- a) innlausn skal vera heimiluð samkvæmt samþykktum félagsins eða stofnsamningi þess áður en innleysanleg hlutabréf fara í áskrift,
- b) hlutabréfin verða að vera greidd að fullu,
- c) kveðið skal á um skilmála og innlausnaraðferð í samþykktum eða stofnsamningi félagsins,
- d) aðeins er unnt að láta innlausn fara fram með því að nýta fjármagn sem tiltækt er til úthlutunar í samræmi við 1.–4. mgr. 17. gr. eða tekjur af nýrri útgáfu sem gengist er fyrir með framkvæmd slíkrar innlausnar í huga,
- e) fjárhæð sem er jafnhá nafnverði, eða ef ekki er um slíkt að ræða, bókfærðu verði allra innleystra hlutabréfa verður að vera fyrir hendi í varasjóði sem ekki er unnt að úthluta til hluthafa nema um lækkun skráðs hlutafjár sé að ræða; aðeins má nota hana í þeim tilgangi að hækka skráð hlutafé með tilfærslu úr varasjóði,
- f) e-liður gildir ekki um innlausn þar sem notaðar eru tekjur af nýrri útgáfu sem gengist er fyrir með framkvæmd slíkrar innlausnar í huga,
- g) þar sem kveðið er á um greiðslu þóknunar til hluthafa vegna innlausnar má aðeins greiða þóknunina af fé sem er tiltækt til úthlutunar í samræmi við 1.–4. mgr. 17. gr., eða úr öðrum varasjóðum en vísað er til í e-lið þessarar greinar sem ekki má úthluta til hluthafa nema í því tilviki að skráð

hlutafé sé lækkað; aðeins má sækja í þessa varasjóði í þeim tilgangi að hækka skráð hlutafé með tilfærslu úr varasjóði eða til þess að standa straum af kostnaði sem greint er frá í j-lið 3. gr. eða kostnaðinum við að gefa út hlutabréf eða skuldabréf eða til að greiða þóknun til handhafa innleysanlegra hlutabréfa eða skuldabréfa,

- h) tilkynningu um innlausn skal birta á þann hátt sem lög hvers aðildarríkjanna kveða á um í samræmi við 3. gr. tilskipunar 2009/101/EB.

44. gr.

Lög aðildarríkjanna skulu kveða á um að samþykkja skuli ákvarðanir þær, sem greint er frá í 4. og 5. mgr. 33. gr., svo og 34., 35., 39. og 42. gr., með a.m.k. tveimur þriðju hluta þeirra atkvæða sem standa að baki verðbréfa eða skráðu hlutafé sem farið er með atkvæði fyrir.

Lög aðildarríkjanna mega þó kveða á um að einfaldur meirihluti atkvæða svo sem tilgreint er í 1. mgr. sé nægilegur þegar farið er með atkvæði fyrir a.m.k. helming skráðs hlutafjár.

45. gr.

1. Aðildarríkin mega gera undanþágu frá 1. mgr. 9. gr., fyrsta málslíð a-liðar í 1. mgr. 21. gr. og 29., 30. og 33. gr. að svo miklu leyti sem slíkar undanþágur eru nauðsynlegar fyrir samþykkt eða beitingu ákvæða sem ætlað er að hvetja til þátttöku starfsmanna, eða annarra hópa einstaklinga sem skilgreindir eru í landslögum, í hlutafé fyrirtækja.

2. Aðildarríki mega ákveða að beita ekki fyrsta málslíð a-liðar 1. mgr. 21. gr., svo og 34., 35., 40., 41., 42. og 43. gr. um félög sem stofnuð eru samkvæmt sérstökum lögum og gefa út fjármagnshlutabréf og starfsmannahlutabréf, hin síðarnefndu til starfsmanna félagsins sem heildar, er hafa sína fulltrúa með atkvæðisrétti á hluthafafundi.

46. gr.

Við framkvæmd þessarar tilskipunar ber aðildarríkjunum að tryggja með lögum jöfn kjör allra hluthafa sem sitja við sama borð.

47. gr.

1. Aðildarríkin mega ákveða að beita ekki g-, i-, j-, og k-lið 3. gr. um félög sem þegar hafa verið stofnuð á gildistökudegi laga og stjórnslufyrirmæla sem samþykkt voru til að fara að tilskipun 77/91/EBE.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

48. gr.

Tilskipun 77/91/EBE, eins og henni var breytt með gerðunum sem tilgreindar eru í A-hluta II. viðauka, er felld úr gildi með fyrirvara um skuldbindingar aðildarríkjanna að því er varðar fresti þeirra til að leiða í landslög tilskipanirnar sem eru tilgreindar í B-hluta II. viðauka og beita þeim.

Líta ber á tilvísanir í niðurfelldu tilskipunina sem tilvísanir í þessa tilskipun og skulu þær túlkaðar með hliðsjón af samsvörunartöflunni í III. viðauka.

49. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

50. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 25. október 2012.

Fyrir hönd Evrópuþingsins,

forseti.

M. SCHULZ

Fyrir hönd ráðsins,

forseti.

A. D. MAVROYIANNIS

*I. VIÐAUKI***GERÐIR FÉLAGA SEM UM GETUR Í FYRSTU UNDIRGREIN 1. MGR. 1. GR.**

- í Belgíu:
la société anonyme / de naamloze vennootschap;
- í Búlgaríu:
акционерно дружество;
- í Lýðveldinu Tékklandi:
akciová společnost;
- í Danmörku:
aktieselskabet;
- í Þýskalandi:
die Aktiengesellschaft;
- í Eistlandi:
aktsiaselts;
- á Írlandi:
the public company limited by shares,
public company limited by guarantee and having a share capital;
- í Grikklandi:
ανώνυμη εταιρία;
- á Spáni:
sociedad anónima;
- í Frakklandi:
la société anonyme;
- á Ítalíu:
la società per azioni;
- á Kýpur:
δημόσιες εταιρείες περιορισμένης ευθύνης με μετοχές, δημόσιες εταιρείες περιορισμένης ευθύνης με εγγύηση που διαθέτουν μετοχικό κεφάλαιο;
- í Lettlandi:
akciju sabiedrība;
- í Litháen:
akcinė bendrovė;
- í Lúxemborg:
la société anonyme;

- í Ungverjalandi:
nyilvánosan működő részvénytársaság;
 - á Möltu:
kumpanija pubblika/public limited liability company;
 - í Hollandi:
de naamloze vennootschap;
 - í Austurríki:
die Aktiengesellschaft;
 - í Póllandi:
spółka akcyjna;
 - í Portúgal:
la sociedade anónima;
 - í Rúmeníu:
societate pe acțiuni;
 - í Slóveníu:
delniška družba;
 - í Slóvakíu:
akciová spoločnosť;
 - í Finnlandi:
julkinen osakeyhtiö/publikt aktiebolag;
 - í Svíþjóð:
aktiebolaget;
 - í Breska konungsríkinu:
the public company limited by shares,
the public company limited by guarantee and having a share capital.
-

*II. VIÐAUKI***A-HLUTI***Niðurfelld tilskipun með síðari breytingum**(sem um getur í 48. gr.)*

Tilskipun ráðsins 77/91/EBE
(Stjtið. EB L 26, 31.1.1977, bls. 1)

C-liður III. liðar í I. viðauka við lögin um aðild frá 1979
(Stjtið. EB L 291, 19.11.1979, bls. 89)

I. viðauki laganna um aðild frá 1985
(Stjtið. EB L 302, 15.11.1985, bls. 157)

Tilskipun ráðsins 92/101/EBE
(Stjtið. EB L 347, 28.11.1992, bls. 64)

A-liður XI. liðar í I. viðauka við lögin um aðild frá 1994
(Stjtið. EB C 241, 29.8.1994, bls. 194)

A-liður 4. liðar í II. viðauka við lögin um aðild frá 2003
(Stjtið. ESB L 236, 23.9.2003, bls. 338)

Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2006/68/EB
(Stjtið. ESB L 264, 25.9.2006, bls. 32)

Tilskipun ráðsins 2006/99/EB
(Stjtið. ESB L 363, 20.12.2006, bls. 137)

eingöngu 2. mgr. A-liðar í viðaukanum

Tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2009/109/EB
(Stjtið. ESB L 259, 2.10.2009, bls. 14)

eingöngu 1. gr.

B-HLUTI*Skrá yfir fresti til lögleiðingar og beitingar í aðildarríkjunum**(sem um getur í 48. gr.)*

Tilskipun	Frestur til lögleiðingar	Gildistökudagur
77/91/EBE	17. desember 1978	—
92/101/EBE	31. desember 1993	1. janúar 1995
2006/68/EB	15. apríl 2008	—
2006/99/EB	1. janúar 2007	—
2009/109/EB	30. júní 2011	—

III. VIÐAUKI

SAMSVÖRUNARTAFLA

Tilskipun 77/91/EBE	Þessi tilskipun
Inngangsorð fyrstu undirgreinar 1. mgr. 1. gr.	Fyrsta undirgrein 1. mgr. 1. gr.
Fyrsti til 27. undirliður fyrstu undirgreinar 1. mgr. 1. gr.	I. viðauki
Önnur undirgrein 1. mgr. 1. gr.	Önnur undirgrein 1. mgr. 1. gr.
2. mgr. 1. gr.	2. mgr. 1. gr.
Inngangsorð 2. gr.	Inngangsorð 2. gr.
a-liður 2. gr.	a-liður 2. gr.
b-liður 2. gr.	b-liður 2. gr.
Fyrsti undirliður c-liðar 2. gr.	c-liður 2. gr.
Annar undirliður c-liðar 2. gr.	d-liður 2. gr.
d-liður 2. gr.	e-liður 2. gr.
e-liður 2. gr.	f-liður 2. gr.
Ákvæði 3.–5. gr.	Ákvæði 3.–5. gr.
Fyrsta undirgrein 1. mgr. 6. gr.	1. mgr. 6. gr.
Önnur undirgrein 1. mgr. 6. gr.	—
2. mgr. 6. gr.	—
3. mgr. 6. gr.	2. mgr. 6. gr.
7. gr.	7. gr.
1. mgr. 8. gr.	Fyrsta málsgrein 8. gr.
2. mgr. 8. gr.	Önnur málsgrein 8. gr.
1. mgr. 9. gr.	Fyrsta málsgrein 9. gr.
2. mgr. 9. gr.	Önnur málsgrein 9. gr.
10. gr.	10. gr.
Fyrsta undirgrein 1. mgr. 10. gr. a	Fyrsta undirgrein 1. mgr. 11. gr.
Fyrsti málslíður annarrar undirgreinar 1. mgr. 10. gr. a	Önnur undirgrein 1. mgr. 11. gr.
Annar málslíður annarrar undirgreinar 1. mgr. 10. gr. a	Þriðja undirgrein 1. mgr. 11. gr.
Fyrsta undirgrein 2. mgr. 10. gr. a	Fyrsta undirgrein 2. mgr. 11. gr.
Fyrsti málslíður annarrar undirgreinar 2. mgr. 10. gr. a	Önnur undirgrein 2. mgr. 11. gr.

Tilskipun 77/91/EEB	Þessi tilskipun
Annar málslíður annarrar undirgreinar 2. mgr. 10. gr. a	Þriðja undirgrein 2. mgr. 11. gr.
Fyrsti málslíður þriðju undirgreinar 2. mgr. 10. gr. a	Fjórdá undirgrein 2. mgr. 11. gr.
Annar málslíður þriðju undirgreinar 2. mgr. 10. gr. a	Fimmta undirgrein 2. mgr. 11. gr.
3. mgr. 10. gr. a	3. mgr. 11. gr.
10. gr. b	12. gr.
Fyrsti málslíður fyrstu undirgreinar 1. mgr. 11. gr.	Fyrsta undirgrein 1. mgr. 13. gr.
Annar málslíður fyrstu undirgreinar 1. mgr. 11. gr.	Annar undirliður 1. mgr. 13. gr.
Önnur undirgrein 1. mgr. 11. gr.	Þriðja undirgrein 1. mgr. 13. gr.
2. mgr. 11. gr.	2. mgr. 13. gr.
12. gr.	14. gr.
13. gr.	15. gr.
14. gr.	16. gr.
a-liður 1. mgr. 15. gr.	1. mgr. 17. gr.
b-liður 1. mgr. 15. gr.	2. mgr. 17. gr.
c-liður 1. mgr. 15. gr.	3. mgr. 17. gr.
d-liður 1. mgr. 15. gr.	4. mgr. 17. gr.
2. mgr. 15. gr.	5. mgr. 17. gr.
3. mgr. 15. gr.	6. mgr. 17. gr.
Fyrsta undirgrein 4. mgr. 15. gr.	Fyrsta undirgrein 7. mgr. 17. gr.
Fyrsti undirliður annarrar undirgreinar 4. mgr. 15. gr.	a-liður annarrar undirgreinar 7. mgr. 17. gr.
Annar undirliður annarrar undirgreinar 4. mgr. 15. gr.	b-liður annarrar undirgreinar 7. mgr. 17. gr.
Þriðja undirgrein 4. mgr. 15. gr.	Þriðja undirgrein 7. mgr. 17. gr.
16. gr.	18. gr.
17. gr.	19. gr.
18. gr.	20. gr.
Fyrsta undirgrein 1. mgr. 19. gr.	Fyrsta undirgrein 1. mgr. 21. gr.
i- til v-liður annarrar undirgreinar 1. mgr. 19. gr.	a- til e-liður annarrar undirgreinar 1. mgr. 21. gr.
2. og 3. mgr. 19. gr.	2. og 3. mgr. 21. gr.

Tilskipun 77/91/EEB	Þessi tilskipun
20. gr.	22. gr.
21. gr.	23. gr.
22. gr.	24. gr.
Fyrsta undirgrein 1. mgr. 23. gr.	1. mgr. 25. gr.
Fyrsti málslíður annarrar undirgreinar 1. mgr. 23. gr.	Fyrsta undirgrein 2. mgr. 25. gr.
Annar málslíður annarrar undirgreinar 1. mgr. 23. gr.	Önnur undirgrein 2. mgr. 25. gr.
Fyrsti málslíður þriðju undirgreinar 1. mgr. 23. gr.	Fyrsta undirgrein 3. mgr. 25. gr.
Fyrsti hluti annars málslíðar þriðju undirgreinar 1. mgr. 23. gr.	Inngangsorð annarrar undirgreinar 3. mgr. 25. gr.
Annar hluti annars málslíðar þriðju undirgreinar 1. mgr. 23. gr.	a- til e-liður annarrar undirgreinar 3. mgr. 25. gr.
Þriðji málslíður þriðju undirgreinar 1. mgr. 23. gr.	Þriðja undirgrein 3. mgr. 25. gr.
Fyrsti málslíður fjórðu undirgreinar 1. mgr. 23. gr.	Fyrsta undirgrein 4. mgr. 25. gr.
Annar málslíður fjórðu undirgreinar 1. mgr. 23. gr.	Önnur undirgrein 4. mgr. 25. gr.
Fimmta undirgrein 1. mgr. 23. gr.	5. mgr. 25. gr.
Fyrsti málslíður 2. mgr. 23. gr.	Fyrsta undirgrein 6. mgr. 25. gr.
Annar málslíður 2. mgr. 23. gr.	Önnur undirgrein 6. mgr. 25. gr.
3. mgr. 23. gr.	7. mgr. 25. gr.
23. gr. a	26. gr.
24. gr.	27. gr.
a-liður 1. mgr. 24. gr. a	Fyrsta undirgrein 1. mgr. 28. gr.
b-liður 1. mgr. 24. gr. a	Önnur undirgrein 1. mgr. 28. gr.
2. mgr. 24. gr. a	Þriðja undirgrein 1. mgr. 28. gr.
3. mgr. 24. gr. a	2. mgr. 28. gr.
a-liður 4. mgr. 24. gr. a	3. mgr. 28. gr.
b-liður 4. mgr. 24. gr. a	4. mgr. 28. gr.
5. mgr. 24. gr. a	5. mgr. 28. gr.
6. mgr. 24. gr. a	6. mgr. 28. gr.
25. gr.	29. gr.
26. gr.	30. gr.

Tilskipun 77/91/EEB	Þessi tilskipun
27. gr.	31. gr.
28. gr.	32. gr.
29. gr.	33. gr.
30. gr.	34. gr.
31. gr.	35. gr.
32. gr.	36. gr.
33. gr.	37. gr.
Fyrsti málslíður 34. gr.	Fyrsta málsgrein 38. gr.
Annar málslíður 34. gr.	Önnur málsgrein 38. gr.
35. gr.	39. gr.
36. gr.	40. gr.
37. gr.	41. gr.
38. gr.	42. gr.
39. gr.	43. gr.
1. mgr. 40. gr.	Fyrsta málsgrein 44. gr.
2. mgr. 40. gr.	Önnur málsgrein 44. gr.
41. gr.	45. gr.
42. gr.	46. gr.
1. mgr. 43. gr.	—
Fyrsti undirliður 2. mgr. 43. gr.	1. mgr. 47. gr.
Önnur og þriðja undirgrein 2. mgr. 43. gr.	—
3. mgr. 43. gr.	2. mgr. 47. gr.
—	48. gr.
—	49. gr.
44. gr.	50. gr.
—	II. viðauki
—	III. VIÐAUKI

REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (ESB) nr. 563/2012

2013/EES/46/11

frá 27. júní 2012

um breytingu á VII. viðauka við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 882/2004 að því er varðar skrána yfir tilvísunarrannsóknarstofur ESB (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 882/2004 frá 29. apríl 2004 um opinbert eftirlit til að staðfesta að lög um föður og matvæli og reglur um heilbrigði og velferð dýra séu virt ⁽¹⁾, einkum 5. mgr. 32. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í reglugerð (EB) nr. 882/2004 er mælt fyrir um almenn verkefni, skyldur og kröfur sem varða tilvísunarrannsóknarstofur Evrópusambandsins (ESB) fyrir matvæli og föður og fyrir heilbrigði dýra og lifandi dýr. Tilvísunarrannsóknarstofur ESB fyrir matvæli og föður eru tilgreindar í I. hluta VII. viðauka við þá reglugerð.
- 2) Í tilskipun ráðsins 96/23/EB frá 29. apríl 1996 um ráðstafanir til eftirlits með tilteknum efnum og leifum þeirra í lifandi dýrum og dýraafurðum og um niðurfellingu á tilskipunum 85/358/EBE og 86/469/EBE og ákvörðunum 89/187/EBE og 91/664/EBE ⁽²⁾ er mælt fyrir um ráðstafanir til eftirlits með þeim efnum og flokkum leifa sem eru tilgreind í I. viðauka við þá tilskipun.
- 3) Í kjölfar endurskipulagningar á starfsemi á rannsóknarstofum í Hollandi var allt starfssvið, þ.m.t. öll grunnvirki og allt starfsfólk Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), sem er sem stendur skráð sem tilvísunarrannsóknarstofa Evrópusambandsins fyrir rannsóknir á leifum dýrallyfja og aðskotafna í matvælum úr dýraríkinu, að því er varðar efnaleifar sem eru skráðar í 1., 2., 3. og 4. lið í A-flokki, d-lið 2. liðar í B-flokki og d-lið 3. liðar í B-flokki í I. viðauka við tilskipun 96/23/EB, fært til RIKILT – Institute for Food Safety. Verkefni RIVM voru falin RIKILT samkvæmt rammasamningi sem lauk 31. desember 2011.
- 4) Þar eð samningi við RIVM var að ljúka var kallað eftir umsóknum um að velja tilvísunarrannsóknarstofu

Evrópusambandsins sem kæmi í hennar stað. RIKILT – Institute for Food Safety var valin sem rannsóknarstofa sem uppfyllti allar viðmiðanir sem krafist er og skal hún tilnefnd sem slík.

- 5) Vegna vægis efnanna í 1. til 4. lið A-flokks í I. viðauka við tilskipun 96/23/EB og þeirrar staðreyndar að RIKILT – Institute for Food Safety var valin sem rannsóknarstofa sem uppfyllti allar viðmiðanir sem krafist er skal hún tilnefnd sem lögbær tilvísunarrannsóknarstofa ESB fyrir rannsóknir á leifum dýrallyfja og aðskotafna í matvælum úr dýraríkinu, að því er varðar efnaleifar sem eru skráðar í 1., 2., 3. og 4. lið í A-flokki, d-lið 2. liðar í B-flokki og d-lið 3. liðar í B-flokki í I. viðauka við tilskipun 96/23/EB frá og með 1. janúar 2012. Reglugerð þessi skal gilda með afturvirkum hætti frá og með 1. janúar 2012.
- 6) Því ber að breyta I. hluta VII. viðauka við reglugerð (EB) nr. 882/2004 til samræmis við það.
- 7) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um matvælaferlið og heilbrigði dýra,

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

Í stað a-liðar 12. liðar í I. hluta VII. viðauka við reglugerð (EB) nr. 882/2004 komi eftirfarandi:

„a) Fyrir þær efnaleifar sem eru tilgreindar í 1., 2., 3. og 4. lið í A-flokki, d-lið 2. liðar í B-flokki og d-lið 3. liðar í B-flokki í I. viðauka við tilskipun 96/23/EB

RIKILT – Institute for Food Safety, hluti af Wageningen UR
Wageningen
Holland“

2. gr.

Reglugerð þessi öðlast gildi á þriðja degi eftir að hún birtist í Stjórnartíðindum Evrópusambandsins.

Henni skal beitt frá og með 1. janúar 2012.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 168, 28.6.2012, bls. 24. Hentar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 137/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á I. viðauka (Heilbrigði dýra og plantna) og II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, bíður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB L 165, 30.4.2004, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. EB L 125, 23.5.1996, bls. 10.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 27. júní 2012.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

forseti.

José Manuel BARROSO

TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 2012/39/ESB

2013/EES/46/12

frá 26. nóvember 2012

um breytingu á tilskipun 2006/17/EB að því er varðar tiltekna, tæknilegar kröfur varðandi prófanir á vefjum og frumum úr mönnum (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN
HEFUR,

EVROPUSAMBANDSINS

tilvísanir til hás algengis til að tryggja samræmdari
beitingu prófunarkrafnanna varðandi HTLV-veiru,
afbrigði I, í öllum aðildarríkjunum.

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusam-
bandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 2004/23/
EB frá 31. mars 2004 um setningu gæða- og öryggiskrafnanna um
gjöf, öflun, prófun, vinnslu, varðveislu, geymslu og dreifingu
vefja og frumna úr mönnum ⁽¹⁾, einkum e-lið 28. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

1) Í tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2006/17/EB frá 8. febrúar 2006 frá 8. febrúar 2006 um framkvæmd tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 2004/23/EB að því er varðar tiltekna, tæknilegar kröfur varðandi gjöf, öflun og prófun vefja og frumna úr mönnum ⁽²⁾ er þess krafist að gjafar, sem búa á eða koma frá hánýgengissvæðum [áður *svæðum þar sem tíðni smits af völdum HTLV-veiru, afbrigðis I, er há*] eða eiga rekkjuna eða foreldra sem koma frá slíkum svæðum, gangist undir HTLV-I-mótefnaprófun. Bæði æxlunarfrumugjafar, í samræmi við III. viðauka við tilskipun 2006/17/EB, og aðrir gjafar, í samræmi við II. viðauka við þá tilskipun, skulu gangast undir þessa prófun.

2) Nýlegar rannsóknaniðurstöður frá Sóttvarnastofnun Evrópu og fengin reynsla hafa leitt í ljós að afar erfitt er að ákvarða, með hliðsjón af núverandi vísindabekkingu, hvað skuli teljast hánýgengissvæði smits af völdum HTLV-veiru, afbrigðis I. Þessari prófunarkröfu er því ekki beitt á samræmdan hátt.

3) „Nýgengi“ er mælikvarði á hve oft ný tilfelli sjúkdóma eða ástands koma upp en „algengi“ er hlutfall þýðis sem er haldið tilteknum sjúkdómi á tilteknum tíma. Í raun eru gögn varðandi algengi aðgengilegri en gögn varðandi nýgengi. Þar að auki er algengi mikilvægari mælikvarði en nýgengi við mat á áhrifum langvinns sjúkdóms innan samfélags og til að meta þær þarfir sem fylgja í kjölfarið. Því þykir rétt að í stað tilvísana til hás nýgengis komi

4) Samkvæmt lið 4.2 í III. viðauka við tilskipun 2006/17/EB skulu blóðsýni tekin þegar gjöf fer fram, bæði þegar um er að ræða gjöf frá maka á æxlunarfrumum (ekki til beinnar notkunar) og frá öðrum aðilum.

5) Að því er varðar gjöf frá maka á æxlunarfrumum þá sýna nýlegar rannsóknaniðurstöður að krafa um prófun með reglulegu millibili, sem nemur allt að 24 mánuðum, myndi ekki lækka öryggisstig frumnanna, sem um er að ræða, svo lengi sem viðeigandi öryggis- og gæðakerfi eru fyrir hendi í vefjamiðstöðvum sem nota tækni til að hjálpa við frjóvgun í samræmi við 16. gr. tilskipunar 2004/23/EB. Treysta má á niðurstöður síðustu prófunar á sama gjafa meðan þessi tímabil standa yfir.

6) Prófun við hverja gjöf eykur ekki öryggi æxlunarfrumna sem maki gefur maka og fengin reynsla á vettvangi sýnir að þessi krafa er kostnaðarsöm og óþjál fyrir bæði sjúklinga og heilbrigðiskerfi. Til að vinna að því öryggismarkmiði, sem um er að ræða, á hóflegri hátt er því rétt að leyfa aðildarríkjunum að gera kröfu um prófun með reglulegu millibili, sem þau mega ákvarða og má nema allt að 24 mánuðum, í stað þess að prófun fari fram við hverja gjöf.

7) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit nefndarinnar sem komið var á fót með 29. gr. tilskipunar 2004/23/EB.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Ákvæðum II. og III. viðauka við tilskipun 2006/17/EB er breytt í samræmi við viðaukann við þessa tilskipun.

2. gr.

1. Aðildarríkin skulu samþykka nauðsynleg lög og stjórnsýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 17. júní 2014. Þau skulu þegar í stað senda framkvæmdastjórninni texta þessara ákvæða.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 327, 27.11.2012, bls. 24. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 138/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB L 102, 7.4.2004, bls. 48.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 38, 9.2.2006, bls. 40.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau eru birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 26. nóvember 2012.

*Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,
forseti.*

José Manuel BARROSO

VIÐAUKI

Ákvæðum II. og III. viðauka við tilskipun 2006/17/EB er breytt sem hér segir:

1) Í stað liðar 1.2 í II. viðauka komi eftirfarandi:

„1.2. Gjafar, sem búa á eða koma frá háalgengissvæðum eða eiga rekkjunauta eða foreldra sem koma frá slíkum svæðum, skulu gangast undir HTLV-I-mótefnaprófun.“

2) Ákvæðum III. viðauka er breytt sem hér segir:

a) í stað liðar 2.4 komi eftirfarandi:

„2.4. Gjafar, sem búa á eða koma frá háalgengissvæðum eða eiga rekkjunauta eða foreldra sem koma frá slíkum svæðum, skulu gangast undir HTLV-I-mótefnaprófun.“

b) í stað liðar 3.3 komi eftirfarandi:

„3.3. Gjafar, sem búa á eða koma frá háalgengissvæðum eða eiga rekkjunauta eða foreldra sem koma frá slíkum svæðum, skulu gangast undir HTLV-I-mótefnaprófun.“

c) í stað liðar 4.2 komi eftirfarandi:

„4.2. Þegar um er að ræða gjafir frá öðrum en maka skal taka blóðsýni þegar hver gjöf fer fram.

Þegar um er að ræða gjafir frá mökum (ekki til beinnar notkunar) skal taka blóðsýni innan þriggja mánaða áður en fyrsta gjöf fer fram. Þegar um er að ræða frekari gjafir frá sama gjafa til maka skal taka frekari blóðsýni samkvæmt landslöggjöf en eigi síðar en 24 mánuðum eftir síðustu sýnatöku.“

TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 2012/38/ESB

2013/EES/46/13

frá 23. nóvember 2012

um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta virka efninu *cis*-trikos-9-en við í I. viðauka við hana (*)

FRAMKVÆMDASTJÖRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB frá 16. febrúar 1998 um markaðssetningu sæfiefna⁽¹⁾, einkum annarri undirgrein 2. mgr. 16. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1451/2007 frá 4. desember 2007 um annan áfanga 10 ára vinnu-áætlunarinnar sem um getur í 2. mgr. 16. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB um markaðssetningu sæfiefna⁽²⁾ er skrá yfir virk efni sem meta skal með tilliti til hugsanlegrar færslu þeirra á skrá í I. viðauka, I. viðauka A eða I. viðauka B við tilskipun 98/8/EB. Sú skrá nær yfir *cis*-trikos-9-en
- 2) Samkvæmt reglugerð (EB) nr. 1451/2007 hefur *cis*-trikos-9-en verið metið í samræmi við 2. mgr. 11. gr. tilskipunar 98/8/EB fyrir notkun í sæfivöruflökki 19, fælliefni og löðunarefni, eins og flokkurinn er skilgreindur í V. viðauka við þá tilskipun.
- 3) Austurríki var tilnefnt sem skýrslugjafaraðildarríki og lagði skýrslu lögbærs yfirvalds, ásamt tilmælum, fyrir framkvæmdastjórnina 11. nóvember 2009 í samræmi við 4. og 6. mgr. 14. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007.
- 4) Aðildarríkin og framkvæmdastjórnin hafa endurskoðað skýrslu lögbæra yfirvaldsins. Í samræmi við 4. mgr. 15. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007 voru niðurstöður endurskoðunarinnar teknar upp í matsskýrslu á fundi fastanefndarinnar um sæfivörur 25. maí 2012.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 326, 24.11.2012, bls. 13. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 139/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 123, 24.4.1998, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 325, 11.12.2007, bls. 3.

5) Mat hefur leitt í ljós að gera má ráð fyrir að sæfivörur, sem eru notaðar sem löðunarefni og innihalda *cis*-trikos-9-en, uppfylli kröfurnar sem mælt er fyrir um í 5. gr. tilskipunar 98/8/EB. Því þykir rétt að færa *cis*-trikos-9-en á skrá í I. viðauka við þá tilskipun.

6) Ekki hefur verið tekin afstaða til allrar hugsanlegrar notkunar og sviðsmynda af váhrifum á vettvangi Evrópusambandsins. Til dæmis hafa notkun utanhúss og váhrif matvæla og fódurs ekki verið metin. Það er því viðeigandi að krefjast þess að aðildarríkin meti þá notkun eða þær sviðsmyndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hópa manna og umhverfishólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu, sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins, og við veitingu leyfis fyrir sæfivörum skulu þau sjá til þess að viðeigandi ráðstafanir séu gerðar eða sérstök skilyrði sett til að draga úr þeirri áhættu, sem greinst hefur, svo að viðunandi teljist.

7) Í ljósi mögulegra, óbeinna váhrifa á menn af völdum neyslu á matvælum sem verða vegna þeirrar notkunar sem tekin er fram í matinu er rétt að krefjast þess, þar sem við á, að gengið sé úr skugga um hvort þörf sé á að fastsetja ný hámarksgildi leifa eða breyta gildandi hámarksgildum leifa samkvæmt reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 frá 6. maí 2009 um málsmeðferð Bandalagsins við ákvörðun viðmiðunargilda fyrir leifar lyfjafræðilega virkra efna í matvælum úr dýraríkinu, um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2377/90 og um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2001/82/EB og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004⁽³⁾ eða reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 396/2005 frá 23. febrúar 2005 um hámarksgildi fyrir varnarefnaleifar í eða á matvælum og fóðri úr plöntu- og dýraríkinu og um breytingu á tilskipun ráðsins 91/414/EBE⁽⁴⁾. Samþykkingu skal ráðstafanir til að tryggja að ekki sé farið yfir gildandi hámarksgildi leifa.

8) Ákvæðum þessarar tilskipunar skal beitt á sama tíma í öllum aðildarríkjum til að tryggja jafna meðferð fyrir sæfivörur úr sæfivöruflökki 19, sem innihalda virka efnið *cis*-trikos-9-en, á markaði Sambandsins og einnig til að greiða fyrir því að markaðurinn fyrir sæfivörur starfi rétt.

⁽³⁾ Stjtið. ESB L 152, 16.6.2009, bls. 11.

⁽⁴⁾ Stjtið. ESB L 70, 16.3.2005, bls. 1.

- 9) Áður en virkt efni er skráð í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB skal veita hæfilegan frest svo að aðildarríkin og hagsmunaaðilar geti búið sig undir að uppfylla þær nýju kröfur sem af þessu hljótaskast og til að tryggja að umsækjendur, sem hafa tekið saman málsskjöl, geti notið til fulls ávinnings af tíu ára gagnaverndartímabilinu sem hefst á skráningardegi í samræmi við ii. lið c-liðar 1. mgr. 12. gr. tilskipunar 98/8/EB.
- 10) Að lokinni færslu á skrá skal veita aðildarríkjunum hæfilegan frest til að hrinda í framkvæmd 3. mgr. 16. gr. tilskipunar 98/8/EB.
- 11) Því ber að breyta tilskipun 98/8/EB til samræmis við það.
- 12) Í samræmi við sameiginlega pólitíska yfirlýsingu aðildarríkja og framkvæmdastjórnarinnar frá 28. september 2011 um skýringaskjöl ⁽⁵⁾ hafa aðildarríki skuldbundið sig, í rökstuddum tilvikum, til að láta tilkynningunni um lögleiðingarráðstafanir sínar fylgja eitt eða fleiri skjöl sem skýra út sambandið milli innihalds tilskipunar og samsvarandi hluta landsbundinna lögleiðingagæringa.
- 13) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um sæfivörur.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Ákvæðum I. viðauka við tilskipun 98/8/EB er breytt í samræmi við viðaukann við þessa tilskipun.

2. gr.

1. Aðildarríkin skulu samþykkja og birta nauðsynleg lög og stjórnarsýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 30. september 2013.

Þau skulu beita þessum ákvæðum frá og með 1. október 2014.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau verða birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 23. nóvember 2012.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Forseti.

José Manuel BARROSO

⁽⁵⁾ Stjtið. ESB C 369, 17.12.2011, bls. 14.

VIÐAUKI

Eftirfarandi færsla bætist við í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB:

Nr.	Almennt heiti	IUPAC-heiti Auðkennisnúmer	Lágmarks- hreinleiki virks efnis í sæfivörum við setningu á markað	Dagsetning færslu á skrá	Lokadagur til að uppfylla ákvaði 3. mgr. 16. gr. (nema um sé að ræða sæfivörur sem innihalda fleiri en eitt virkt efni en þá er lokadagur til að uppfylla ákvaði 3. mgr. 16. gr. sá dagur sem tilgreindur er í síðustu ákvörðuninni um að færa á skrá sem varðar virku efnin)	Færsla á skrá gildir til og með	Sæfivöru- flokkur	Sértæk ákvæði (*)
„59“	<i>cis</i> -trikos-9-en (múskallur)	<i>cis</i> -trikos-9-en, (Z)-trikos-9-en EB-nr.: 248-505-7 CAS-nr.: 27519-02-4	801 g/kg	1. október 2014	30. september 2016	30. september 2024	19	Áhættumatid á vettvangi Sambandsins náði ekki til allrar hugsanlegrar notkunar og sviðsmynda af váhrifum; tiltekin notkun og sviðsmyndir af váhrifum, s.s. notkun utanhúss og váhrif matvæla og fæðurs, voru undanskilin. Þegar aðildarríkin meta umsókn um leyfi fyrir sæfivöru í samræmi við 5. gr. og VI. viðauka skulu þau meta, þegar við á fyrir tiltekna sæfivöru, þá notkun eða þær sviðsmyndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hópamanna og umhverfshólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins. Þegar um er að ræða sæfivörur sem innihalda <i>cis</i>-trikos-9-en, sem getur leitt af sér efnaleifar í matvælum eða fæðri, skulu aðildarríkin ganga úr skugga um hvort þörf sé á að fastsetja ný eða breyta gildandi hámarksgildum leifa í samræmi við reglugerð (EB) nr. 470/2009 eða reglugerð (EB) nr. 396/2005 og gripa til hvers kyns viðeigandi ráðstafana til að draga úr áhættu sem tryggja að ekki sé farið yfir gildandi hámarksgildi leifa.“

(*) Við framkvæmd sameiginlegru meginefnanna í VI. viðauka skal vera unnt að nálgast efni og niðurstöður matsskýrslanna á vefsetri framkvæmdastjórnarmnar: <http://ec.europa.eu/comm/environment/biocides/index.htm>

TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 2012/40/ESB

2013/EES/46/14

frá 26. nóvember 2012

um leiðréttingu á I. viðauka við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB um markaðssetningu sæfiefna (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB frá 16. febrúar 1998 um markaðssetningu sæfiefna⁽¹⁾, einkum annarri undirgrein 2. mgr. 16. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2009/91/EB frá 31. júlí 2009 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta virka efninu tvínatriumtetrabórati við í I. viðauka við hana⁽²⁾ er tvínatriumtetrabóratið skilgreint með þremur CAS-númerum fyrir þrjú mismunandi form efnisins. CAS-númerin byggjast á skýrslu sem Holland lagði fyrir framkvæmdastjórnina 7. júlí 2006 og sem fastanefnd um sæfivörur studdi 20. febrúar 2009.
- 2) Holland hefur upplýst framkvæmdastjórnina um að CAS-númerið fyrir pentahýdratformið í upprunalegu skýrslunni sé rangt og lagt endurskoðaða skýrslu fyrir framkvæmdastjórnina, en samkvæmt henni er rétt CAS-númer fyrir þetta form 12179-04-3. Fastanefndin um sæfivörur veitti endurskoðuðu skýrslunni stuðning sinn 25. maí 2012.
- 3) Því ber að breyta I. viðauka við tilskipun 98/8/EB til samræmis við þetta.
- 4) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um sæfivörur.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Ákvæðum I. viðauka við tilskipun 98/8/EB er breytt í samræmi við viðaukann við þessa tilskipun.

2. gr.

1. Aðildarríkin skulu samþykkja nauðsynleg lög og stjórn-sýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 31. mars 2013. Þau skulu þegar í stað senda framkvæmdastjórninni texta þessara ákvæða.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau eru birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 26. nóvember 2012.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar;

Forseti.

José Manuel BARROSO

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 327, 27.11.2012, bls. 26. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegru EES-nefndarinnar nr. 139/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 123, 24.4.1998, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 201, 1.8.2009, bls. 39.

VIÐAUKI

Í stað þriðja dálks í færslu nr. 24 í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB komi eftirfarandi:

IUPAC-heiti
Auðkennisnúmer

„Tvínatríumtetrabórat

EB-nr.: 215-540-4

CAS-númer (vatnsfrítt): 1330-43-4

CAS-númer (pentahýdrat): 12179-04-3

CAS-númer (dekahýdrat): 1303-96-4“

TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 2012/41/ESB

2013/EES/46/15

frá 26. nóvember 2012

um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að rýmka færsluna um virka efnið nónansýru í I. viðauka við tilskipunina svo að færslan nái yfir sæfivöruflokk 2 (*)

FRAMKVÆMDASTJÖRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB frá 16. febrúar 1998 um markaðssetningu sæfiefna⁽¹⁾, einkum annarri undirgrein 2. mgr. 16. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1451/2007 frá 4. desember 2007 um annan áfanga 10 ára vinnu-áætlunarinnar sem um getur í 2. mgr. 16. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB um markaðssetningu sæfiefna⁽²⁾ er skrá yfir virk efni sem meta skal með tilliti til hugsanlegrar færslu þeirra á skrá í I. viðauka, I. viðauka A eða I. viðauka B við tilskipun 98/8/EB. Sú skrá nær yfir nónansýru.
- 2) Í tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2011/13/ESB frá 8. febrúar 2011 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta virka efninu nónansýru við í I. viðauka við hana⁽³⁾ var nónansýra tilgreind sem virkt efni í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB fyrir notkun í sæfivöruflokki 19, fæliefni og löðunarefni, eins og flokkurinn er skilgreindur í V. viðauka við tilskipun 98/8/EB.
- 3) Samkvæmt reglugerð (EB) nr. 1451/2007 hefur nónansýra nú verið metin í samræmi við 2. mgr. 11. gr. tilskipunar 98/8/EB fyrir notkun í sæfivöruflokki 2, sótthreinsandi efni og aðrar sæfivörur (áður *sæfiefni*) til einkanota og til nota innan heilsugæslunnar, eins og flokkurinn er skilgreindur í V. viðauka við þá tilskipun.
- 4) Austurríki var tilnefnt sem skýrslugjafaraðildarríki og lagði skýrslu lögbærs yfirvalds, ásamt tilmælum, fyrir framkvæmdastjórnina 6. ágúst 2010 í samræmi við 4. og 6. mgr. 14. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007.
- 5) Aðildarríkin og framkvæmdastjórnin hafa endurskoðað skýrslu lögbæra yfirvaldsins. Í samræmi við 4. mgr. 15. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007 voru niðurstöður endurskoðunarinnar teknar upp í matsskýrslu á fundi fastanefndarinnar um sæfivörur sem haldinn var 25. maí 2012.
- 6) Mat hefur leitt í ljós að gera má ráð fyrir að sæfivörur, sem eru notaðar sem sótthreinsiefni til einkanota og til

nota innan heilsugæslunnar og aðrar sæfivörur, eins og þær eru skilgreindar í V. viðauka við tilskipun 98/8/EB, og innihalda nónansýru, uppfylli kröfurnar sem mælt er fyrir um í 5. gr. tilskipunar 98/8/EB. Því er rétt að rýmka færsluna um nónansýru í I. viðauka við þá tilskipun svo að færslan nái yfir sæfivöruflokk 2.

- 7) Ekki hefur verið tekin afstaða til allrar hugsanlegrar notkunar á vettvangi Evrópusambandsins. Það er því viðeigandi að krefjast þess að aðildarríkin meti þá notkun eða þær sviðsmyndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hópa manna og umhverfishólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu, sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins, og við veitingu leyfis fyrir sæfivörum skulu þau sjá til þess að viðeigandi ráðstafanir séu gerðar eða sérstök skilyrði sett til að draga úr þeirri áhættu, sem greinst hefur, svo að viðunandi teljist.
- 8) Í ljósi ertandi eiginleika efnisins þykir rétt að gera þá kröfu að dregið verði sem mest úr váhrifum við notkun, sem er ekki í atvinnuskyni, með hönnun umbúðanna nema hægt sé að sýna fram á það í umsókninni um leyfi fyrir vörunni að unnt sé að draga á annan hátt úr áhættu fyrir heilbrigði manna þannig að áhættan verði ekki meiri en svo að við megi una.
- 9) Ákvæðum þessarar tilskipunar skal beitt á sama tíma í öllum aðildarríkjum til að tryggja jafna meðferð fyrir sæfivörur úr sæfivöruflokki 2, sem innihalda virka efnið nónansýru, á markaði Sambandsins og einnig til að greiða fyrir því að markaðurinn fyrir sæfivörur starfi rétt.
- 10) Áður en virkt efni er skráð í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB skal veita hæfilegan frest svo að aðildarríkin og hagsmunaaðilar geti búið sig undir að uppfylla þær nýju kröfur sem þetta hefur í för með sér og til að tryggja að umsækjendur, sem hafa tekið saman málsskjöl, geti notið til fulls ávinnings af tíu ára gagnaverndartímabilinu sem hefst á skráningardegi í samræmi við ii. lið c-liðar 1. mgr. 12. gr. tilskipunar 98/8/EB.
- 11) Að lokinni færslu á skrá skal veita aðildarríkjunum hæfilegan frest til að hrinda í framkvæmd 3. mgr. 16. gr. tilskipunar 98/8/EB.
- 12) Því ber að breyta tilskipun 98/8/EB til samræmis við það.
- 13) Í samræmi við sameiginlega pólitíska yfirlýsingu aðildarríkja og framkvæmdastjórnarinnar frá 28. september 2011 um skýringaskjöl⁽⁴⁾, hafa aðildarríki skuldbundið sig, í rökstuddum tilvikum, til að láta tilkynningunni um

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 327, 27.11.2012, bls. 28. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 139/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

(1) Stjtið. EB L 123, 24.4.1998, bls. 1.

(2) Stjtið. ESB L 325, 11.12.2007, bls. 3.

(3) Stjtið. ESB L 34, 9.2.2011, bls. 52.

(4) Stjtið. ESB C 369, 17.12.2011, bls. 14.

lögleiðingarráðstafanir sínar fylgja eitt eða fleiri skjöl sem skýra út sambandið milli innihalds tilskipunar og samsvarandi hluta landsbundinna lögleiðingagæringa.

- 14) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um sæfivörur.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Ákvæðum I. viðauka við tilskipun 98/8/EB er breytt í samræmi við viðaukann við þessa tilskipun.

2. gr.

1. Aðildarríkin skulu samþykkja og birta nauðsynleg lög og stjórnsýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 30. september 2013.

Þau skulu beita þessum ákvæðum frá og með 1. október 2014.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau eru birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 26. nóvember 2012.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Forseti.

José Manuel BARROSO

VIÐAUKI

Eftirfarandi bætist við færslu „nr. 41“ í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB:

Nr.	Almennt heiti	IUPAC-heiti Auðkennisnúmer	Lágmarks- hreinleiki virks efnis í sæfivörum við setningu á markað	Dagsetning færslu á skrá	Lokadagur til að uppfylla ákvaði 3. mgr. 16. gr. (nema inni haldin fleiri en eitt virkt efni en þá er lokadagur til að uppfylla ákvaði 3. mgr. 16. gr. sá dagur sem tilgreindur er í síðustu ákvörðuninni um að færa á skrá sem varðar virku efni)	Færsla á skrá gildir til og með	Sæfivöru- flokkur	Sértæk ákvæði (*)
				„1. október 2014“	30. september 2016	30. september 2024	2	Þegar aðildarríkin meta umsókn um leyfi fyrir sæfivöru í samræmi við 5. gr. og VI. viðauka skulu þau meta, þegar við á fyrir tiltekna sæfivöru, þá notkun eða þær sviðsmýndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hópa manna og umhverfshólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins. Aðildarríkin skulu tryggja að leyfi fyrir sæfivörum til annarrar notkunar en í atvinnuskyni séu háð þeim skilyrðum að umbúðirnar séu hannaðar til að draga sem mest úr váhrifum sem notendur verða fyrir, nema hægt sé að sýna fram á það í umsókn um leyfi fyrir vörum að unnt sé að draga á annan hátt úr áhættu þannig að áhættan verði ekki meiri en svo að við megi una.“

(*) Við framkvæmd sameiginlegu megimeghanna í VI. viðauka skal vera unnt að nálgast efni og niðurstöður matsskýrshanna á vefsetri framkvæmdastjórnarmar: <http://ec.europa.eu/comm/environment/biocides/index.htm>

TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 2012/42/ESB

2013/EES/46/16

frá 26. nóvember 2012

um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta virka efninu vetnissýnið við í I. viðauka við hana (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB frá 16. febrúar 1998 um markaðssetningu sæfiefna⁽¹⁾, einkum annarri undirgrein 2. mgr. 16. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1451/2007 frá 4. desember 2007 um annan áfanga 10 ára vinnu-áætlunarinnar sem um getur í 2. mgr. 16. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB um markaðssetningu sæfiefna⁽²⁾ er skrá yfir virk efni sem meta skal með tilliti til hugsanlegrar færlu þeirra á skrá í I. viðauka, I. viðauka A eða I. viðauka B við tilskipun 98/8/EB. Sú skrá nær yfir vetnissýnið.
- 2) Samkvæmt reglugerð (EB) nr. 1451/2007 hefur verið gerð úttekt á vetnissýnið í samræmi við 2. mgr. 11. gr. tilskipunar 98/8/EB til notkunar í eftirfarandi sæfivöruflokka: sæfivöruflokkur 8, viðarvarnarefni, sæfivöruflokkur 14, nagdýraeitur og sæfivöruflokkur 18, skordýraeitur, mítlasæfar og vörur til að halda öðrum liðdýrum í skefjum, eins og flokkarnir eru skilgreindir í V. viðauka við þá tilskipun.
- 3) Lýðveldið Tékkland var tilnefnt sem skýrslugjafaraðildarríki og lagði fram þrjár skýrslur lögbærs yfirvalds ásamt tilmælum til framkvæmdastjórnarinnar, 24. janúar 2008, í samræmi við 4. og 6. mgr. 14. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007.
- 4) Aðildarríkin og framkvæmdastjórnin hafa endurskoðað skýrslur lögbæra yfirvaldsins. Í samræmi við 4. mgr. 15. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007 voru niðurstöður endurskoðunarinnar teknar upp í þrjár matsskýrslur á fundi fastanefndarinnar um sæfivörur 25. maí 2012.
- 5) Úttektirnar hafa leitt í ljós að gera má ráð fyrir að sæfivörur, sem eru notaðar sem viðarvarnarefni, nagdýraeitur, skordýraeitur, mítlasæfar og vörur til að halda öðrum liðdýrum í skefjum og sem innihalda vetnissýnið, uppfylli kröfurnar sem mælt er fyrir um í 5. gr. tilskipunar 98/8/EB. Því þykir rétt að færa vetnissýnið á skrá í I. viðauka við þá tilskipun.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 327, 27.11.2012, bls. 31. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegru EES-nefndarinnar nr. 139/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

(¹) Stjtið. EB L 123, 24.4.1998, bls. 1.

(²) Stjtið. ESB L 325, 11.12.2007, bls. 3.

- 6) Ekki hefur verið tekin afstaða til allrar hugsanlegrar notkunar á vettvangi Evrópusambandsins. Það er því viðeigandi að krefjast þess að aðildarríkin meti þá notkun eða þær sviðsmyndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hópa manna og umhverfishólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu, sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins, og við veitingu leyfis fyrir sæfivörum skulu þau sjá til þess að viðeigandi ráðstafanir séu gerðar eða sérstök skilyrði sett til að draga úr þeirri áhættu, sem greinst hefur, svo að viðunandi teljist.
- 7) Í ljósi þess hve eitrad og eldfimt virka efnið er og í ljósi þeirra ályktana sem dregnar voru í tengslum við áhættumatið er rétt að krefjast þess að sæfivörurnar séu eingöngu leyfðar til notkunar af fagfólki sem hefur til þess hlotið viðeigandi þjálfun og að settar séu öruggar verklagsreglur fyrir notendur og nærstadda á meðan á svælingu og loftun stendur, þ.m.t. eftirfarandi kröfur: við notkun á sæfivörum skal nota viðeigandi persónuhlífar, þ.m.t. sjálfstæðan öndunarbúnað og loftþéttn (e. *gas-tight*) fatnað, eftir því sem við á, banna skal endurkomu inn á svælingsvæði þangað til búið er að lækka styrk í andrúmsloftinu með loftræstingu þannig að hann sé öruggur fyrir notendur og nærstadda, koma skal í veg fyrir að váhrif eftir loftræstingu og á meðan á henni stendur fari yfir örugg gildi fyrir notendur og nærstadda með því að koma á bannsvæði sem er undir eftirliti, fyrir svælingu skal annað hvort fjarlægja öll matvæli og allt gropið efni sem gæti mögulega sogið í sig virka efnið, að undanskildum við sem fyrirhugað er að meðhöndla, af svælingsvæðinu eða vernda það frá ísogi með viðeigandi ráðstöfunum, og vernda skal rýmið sem á að svæla frá íkviknun fyrir slysi.
- 8) Ákvæðum þessarar tilskipunar skal beitt á sama tíma í öllum aðildarríkjunum til að tryggja jafna meðferð fyrir sæfivörur úr sæfivöruflokkum 8, 14 og 18, sem innihalda virka efnið vetnissýnið, á markaði Sambandsins og einnig til að greiða fyrir því að markaðurinn fyrir sæfivörur starfi rétt.
- 9) Áður en virkt efni er skráð í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB skal veita hæfilegan frest svo að aðildarríkin og hagsmunaaðilar geti búið sig undir að uppfylla þær nýju kröfur sem þetta hefur í för með sér og til að tryggja að umsækjendur, sem hafa tekið saman málsskjöl, geti notið til fulls ávinnings af tíu ára gagnaverndartímabilinu sem hefst á skráningardegi í samræmi við ii. lið c-liðar 1. mgr. 12. gr. tilskipunar 98/8/EB.
- 10) Að lokinni færlu á skrá skal veita aðildarríkjunum hæfilegan frest til að hrinda í framkvæmd 3. mgr. 16. gr. tilskipunar 98/8/EB.

- 11) Því ber að breyta tilskipun 98/8/EB til samræmis við það.
- 12) Í samræmi við sameiginlega pólitíska yfirlýsingu aðildarríkja og framkvæmdastjórnarinnar frá 28. september 2011 um skýringaskjöl ⁽³⁾, hafa aðildarríki skuldbundið sig, í rökstuddum tilvikum, til að láta tilkynningunni um lögleiðingarráðstafanir sínar fylgja eitt eða fleiri skjöl sem skýra út sambandið milli innihalds tilskipunar og samsvarandi hluta landsbundinna lögleiðingagerna.
- 13) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um sæfivörur.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Ákvæðum I. viðauka við tilskipun 98/8/EB er breytt í samræmi við viðaukann við þessa tilskipun.

2. gr.

1. Aðildarríkin skulu samþykkja og birta nauðsynleg lög og stjórnsýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 30. september 2013.

Þau skulu beita þessum ákvæðum frá og með 1. október 2014.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau eru birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 26. nóvember 2012.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Forseti.

José Manuel BARROSO

⁽³⁾ Stjtið. ESB C 369, 17.12.2011, bls. 14.

VIÐAUKI

Eftirfarandi færsla bætist við í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB:

Nr.	Almennt heiti	IUPAC-heiti Auðkennisnúmer	Lágmarks- hreinleiki virks efnis í sæfivörum við setningu á markað	Dagsetning færslu á skrá	Lokadagur til að uppfylla ákvaði 3. mgr. 16. gr. (nema um sé að ræða sæfivörur sem innihalda fleiri en eitt virkt efni en þá er lokadagur til að uppfylla ákvaði 3. mgr. 16. gr. sá dagur sem tilgreindur er í síðustu ákvörðuninni um að færa á skrá sem varðar virku efni)	Færsla á skrá gildir til og með	Sæfivöru- flokkur	Sértæk ákvæði(*)
„60	vetnisýaníð	vetnisýaníð EB-nr.: 200-821-6 CAS-nr.: 74-90-8	976 g/kg	1. október 2014	30. september 2016	30. september 2024	8, 14 og 18	Þegar aðildarríkin meta umsókn um leyfi fyrir sæfivöru í samræmi við 5. gr. og VI. viðauka skulu þau meta, þegar við á fyrir tiltekna sæfivöru, þá notkun eða þær sviðsmyndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hópa manna og umhverfshólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins. Aðildarríkin skulu sjá til þess að leyfi fyrir sæfivörum til notkunar sem svælfni séu háð eftirfarandi skilyrðum: 1) sæfivöru má eingöngu afhenda fagfólki sem fengið hefur viðeigandi þjálfun í að nota það og því einu er heimilt að nota sæfivöruna, 2) koma skal á öruggum verklagsreglum varðandi svælingu og loftun fyrir notendur og nærstadda, 3) við notkun á sæfivörum skal nota viðeigandi persónuhlífar, þ.m.t. sjálfsæðan öndunarbúnað og loftþéttan fatnað, eftir því sem við á, 4) banna skal endurkomu inn á svælingarsvæði þangað til búið er að lækka styrk í andrúmsloftinu með loftræstingu þannig að hann sé öruggur fyrir notendur og nærstadda, 5) koma skal í veg fyrir að váhrif eftir loftræstingu og á meðan á henni stendur fari yfir örugg gildi fyrir notendur og nærstadda með því að koma á bannsvæði sem er undir eftirliti, 6) fyrir svælingu skal annað hvort fjarlægja öll matvæli og allt gropið efni sem gæti mögulega sogið í sig virka efnið, að undanskildum við sem fyrirhugað er að meðhöndla, af svælingarsvæðinu eða vernda það frá ísogi með viðeigandi ráðstöfunum, og vernda skal rýmið sem á að svæla frá íviknun fyrir slysi.“

(*) Við framkvæmd sameiginlegru meginreglnanna í VI. viðauka skal vera unnt að nálgast efni og niðurstöður matsskýrslanna á vefsetri framkvæmdastjórnarmar: <http://ec.europa.eu/comm/environment/biocides/index.htm>

TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 2012/43/ESB

2013/EES/46/17

frá 26. nóvember 2012

um breytingu á tilteknum fyrirsögnum í I. viðauka við tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB frá 16. febrúar 1998 um markaðssetningu sæfiefna⁽¹⁾, einkum 4. mgr. 11. gr. og 2. mgr. 16. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1451/2007 frá 4. desember 2007 um annan áfanga 10 ára vinnuáætlunarinnar, sem um getur í 2. mgr. 16. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB um markaðssetningu sæfiefna⁽²⁾, er kveðið á um ítarlegar reglur varðandi mat á fyrirliggjandi virkum efnunum. Í 2. mgr. 15. gr. reglugerðarinnar er kveðið á um jafningjarýni sérfræðinga frá aðildarríkjunum áður en framkvæmdastjórnin tekur ákvarðanir um færslu á skrá í I. viðauka.
- 2) Samkvæmt i-lið 2. mgr. 10. gr. reglugerðar 98/8/EB skal skráning virks efnis í I. viðauka vera, eftir því sem við á, háð kröfum um lágmarkshreinleika og eðli og hámarksinnihald tiltekinnna óhreininda.
- 3) Fyrsta færslan á skrá í I. viðauka var ákveðin með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2006/140/EB frá 20. desember 2006 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta við virka efninu súlfúrylfluóríði í I. viðauka við hana⁽³⁾. Í þeirri tilskipun eru fyrirsagnir I. viðauka við tilskipun 98/8/EB skilgreindar. Meðal þeirra fyrirsagna er „Lágmarkshreinleiki virks efnis í sæfiefninu (nú sæfivörunni) við setningu á markað“.
- 4) Í tengslum við jafningjarýnina sem kveðið er á um í 2. mgr. 15. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007 hafa aðildarríkin þróað aðferð til að ákvarða líkindi efnasamsetninga og hættulega eiginleika milli efna sem falla undir sömu skilgreiningu en hafa annan uppruna í framleiðslu eða framleiðsluferlinu, svokallað „tæknilegt jafngildi.“ Hreinleiki er einungis einn þeirra þátta sem geta haft afgerandi

áhrif á þá ákvörðun. Enn fremur hefur minni hreinleiki virks efnis ekki nauðsynlega áhrif á hættulega eiginleika þess.

- 5) Því er rétt að í stað fyrirliggjandi tilvísunar til lágmarks-hreinleika í fyrirsögnum I. viðauka við tilskipun 98/8/EB komi tilvísun til lágmarkshreinleika virks efnis, sem var notað við mat í samræmi við 11. gr. þeirrar tilskipunar, og benda á að virka efnið í sæfivörunni sem sett er á markað má vera af ólíkum hreinleika, að því tilskildu að það reynist tæknilega jafngilt efninu sem var metið.
- 6) Fyrsta línán í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB sem var komið á með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2006/140/EB inniheldur einnig fyrirsögnina „Lokadagur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. (nema um sé að ræða sæfiefni sem innihalda fleiri en eitt virkt efni en þá er lokadagur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. sá dagur sem er tilgreindur í síðustu ákvörðuninni um að færa á skrá sem varðar virku efnin)“.
- 7) Samkvæmt 1. mgr. 4. gr. tilskipunar 98/8/EB gefst aðildarríki, sem tekur við umsókn um gagnkvæma viðurkenningu vegna fyrirliggjandi leyfis, 120 daga frestur til að veita leyfi fyrir sæfivörunni með gagnkvæmri viðurkenningu. Ef hins vegar fyrsta leyfið fyrir sæfivöru er veitt innan við 120 dögum fyrir lokadaginn til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. tilskipunarinnar fyrir þessa sæfivöru, getur aðildarríki sem tekur við fullgerðri umsókn um gagnkvæma viðurkenningu þess leyfis ekki virt frestinn til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. tilskipunarinnar fyrir þessa sæfivöru, ef það notar 120 daga tímabilið sem kveðið er á um í 1. mgr. 4. gr. tilskipunarinnar, jafnvel þegar fullgerð umsókn um gagnkvæma viðurkenningu var lögð fram án tafar eftir veitingu fyrsta leyfisins.
- 8) Því er rétt, að því er varðar sæfivöru sem hlutu fyrsta leyfið innan við 120 dögum fyrir upprunalegan lokadag til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. tilskipunar 98/8/EB, að framlengja frestinn fyrir aðildarríkin til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. tilskipunar með gagnkvæmri viðurkenningu á fyrsta leyfinu í allt að 120 daga eftir að fullgerð umsókn um gagnkvæma viðurkenningu hefur verið lögð fram, að því tilskildu að fullgerða umsóknin um gagnkvæma viðurkenningu hafi verið lögð fram innan 60 daga frá veitingu fyrsta leyfisins.
- 9) Enn fremur, þegar aðildarríki óskar eftir undanþágu frá gagnkvæmri viðurkenningu fyrir leyfi í samræmi við 4. mgr. 4. gr. tilskipunarinnar áður en frestur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. tilskipunar 98/8/EB rennur út, er því aðildarríki hugsanlega ómögulegt að uppfylla

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 327, 27.11.2012, bls. 34. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 139/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB L 123, 24.4.1998, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 325, 11.12.2007, bls. 3.

⁽³⁾ Stjtið. ESB L 414, 30.12.2006, bls. 78.

ákvæði 3. mgr. 16. gr. tilskipunarinnar áður en fresturinn rennur út, og er reglufylgni háð þeirri dagsetningu þegar ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar um málið er samþykkt í samræmi við aðra undirgrein 4. mgr. 4. gr. tilskipunarinnar. Í þeim tilvikum skal því fella frestinn niður tímabundið í hæfilegan tíma eftir að ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar hefur verið samþykkt.

- 10) Varðandi sæfivörur sem eitt eða fleiri aðildarríki hafa óskað eftir undanþágu fyrir frá gagnkvæmri viðurkenningu í samræmi við 4. mgr. 4. gr. tilskipunar 98/8/EB er því rétt að framlengja frestinn til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. tilskipunarinnar með gagnkvæmri viðurkenningu á fyrsta leyfi í 30 daga eftir að ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar hefur verið samþykkt.
- 11) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um sæfivörur.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Ákvæðum I. viðauka við tilskipun 98/8/EB er breytt í samræmi við viðaukann við þessa tilskipun.

2. gr.

1. Aðildarríkin skulu samþykkja nauðsynleg lög og stjórnsýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi

síðar en 31. mars 2013. Þau skulu þegar í stað senda framkvæmdastjórninni texta þessara ákvæða.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau eru birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 26. nóvember 2012.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

Forseti.

José Manuel BARROSO

VIDAUKI

Í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB verði fyrsta línan, sem inniheldur fyrirsagnirnar fyrir allar færslur, svohljóðandi:

„Nr.	Almennt heiti	IUPAC-heiti Aðkennisnúmer	Lágmarkshreimleiki virka efnisins (*),	Dagsetning færslu á skrá	Lokadagur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr., nema þegar ein af undanþágumun, sem tilgreindar eru í neðarmálsgrein við þessa fyrirsögn, gildir(**)	Færsla á skrá gildir til og með	Sæfivörnu- flokkur	Sértæk ákvæði“ (***)
(*)	Hreimleiki sem er tilgreindur í þessum dákli var lágmarkshreimleiki virka efnisins sem var metið í samræmi við 11. gr. Virka efnið í sæfivörpunni sem sett er á markað má vera af jafngildum eða öllum hreimleika e það reynist tæknilega jafngilt efniinu sem var metið.							
(**)	Varðandi sæfivörur sem innihalda fleiri en eitt virkt efni sem fellur undir 2. mgr. 16. gr., er frestur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr., og lögd var fram fullgert umsókn um gagnkvæma viðurkenningu í samræmi við 1. mgr. 4. gr. innan 60 daga frá veitingu fyrsta leyfisins, skal framlengja fresting til að uppfylla 3. mgr. 16. gr. í tengslum við þá umsókn í 120 daga frá móttöku fullgerrar umsóknar um gagnkvæma viðurkenningu. Varðandi sæfivörur sem aðilarfélög hefur óskað eftir að fá undanþágu fyrir frá gagnkvæmri viðurkenningu í samræmi við 4. mgr. 4. gr., er fresturinn til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. framlengdur í 30 daga frá samþykki ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar í samræmi við aðra undirgrein 4. mgr. 4. gr.							
(****)	Við framkvæmd sameiginlegu meginreglnanna í VI. viðauka skal vera unnt að nálgast efni og niðurstöður matsskýrslanna á vefsetri framkvæmdastjórnarinnar: http://ec.europa.eu/comm/environment/biocides/index.htm							

TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 2013/3/ESB

2013/EES/46/18

frá 14. febrúar 2013

um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að rýmka færsluna um virka efnið píametoxam í I. viðauka við tilskipunina svo að færslan nái yfir vöruflokk 18 (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB frá 16. febrúar 1998 um markaðssetningu sæfiefna⁽¹⁾, einkum annarri undirgrein 2. mgr. 16. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1451/2007 frá 4. desember 2007 um annan áfanga 10 ára vinnuáætlunarinnar sem um getur í 2. mgr. 16. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB um markaðssetningu sæfiefna⁽²⁾ er skrá yfir virk efni sem meta skal með tilliti til hugsanlegrar færslu þeirra á skrá í I. viðauka, I. viðauka A eða I. viðauka B við tilskipun 98/8/EB. Sú skrá nær yfir píametoxam.
- 2) Í tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2008/77/ESB frá 25. júlí 2008 um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta virka efni píametoxami við í I. viðauka við hana⁽³⁾ var píametoxam tilgreint sem virkt efni í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB fyrir notkun í vöruflokki 8, viðarvarnarefni, eins og flokkurinn er skilgreindur í V. viðauka við tilskipun 98/8/EB.
- 3) Samkvæmt reglugerð (EB) nr. 1451/2007 hefur píametoxam nú verið metið í samræmi við 2. mgr. 11. gr. tilskipunar 98/8/EB fyrir notkun í vöruflokki 18, skordýraeitur, mítlasæfar og vörur til að halda öðrum liðdýrum í skefjum, eins og flokkurinn er skilgreindur í V. viðauka við þá tilskipun.
- 4) Spánn var tilnefndur sem skýrslugjafaraðildarríki og lagði skýrslu lögbærs yfirvalds, ásamt tilmælum, fyrir framkvæmdastjórnina 2. mars 2009 í samræmi við 4. og 6. mgr. 14. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007.

- 5) Aðildarríkin og framkvæmdastjórnin hafa endurskoðað skýrslu lögbæra yfirvaldsins. Í samræmi við 4. mgr. 15. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007 voru niðurstöður endurskoðunarinnar teknar upp í matsskýrslu á fundi fastanefndarinnar um sæfivörur 21. september 2012.
- 6) Mat hefur leitt í ljós að gera má ráð fyrir að sæfivörur, sem eru notaðar sem skordýraeitur, mítlasæfar og vörur til að halda öðrum liðdýrum í skefjum og sem innihalda píametoxam, uppfylli kröfurnar sem mælt er fyrir um í 5. gr. tilskipunar 98/8/EB. Því er rétt að rýmka færsluna um píametoxam í I. viðauka við þá tilskipun svo að færslan nái yfir vöruflokk 18.
- 7) Ekki hefur verið tekin afstaða til allrar hugsanlegrar notkunar á vettvangi Evrópusambandsins. Til dæmis hefur hvorki notkun utanhúss né notkun þeirra sem nota efnið ekki í atvinnuskyni verið metin. Það er því viðeigandi að aðildarríkin meti þá notkun eða sviðsmyndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hópa manna og umhverfishólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu, sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins, og við veitingu leyfis fyrir vörum skulu þau sjá til þess að viðeigandi ráðstafanir séu gerðar eða sérstök skilyrði sett til að draga úr tilgreindri áhættu svo að viðunandi teljist.
- 8) Í ljósi þeirrar óviðunandi áhættu sem er tilgreind við þá notkun í atvinnuskyni að bera vöruna á með pensli er rétt að krefjast þess að vörunar séu ekki heimilaðar til slíkrar notkunar, nema gögn séu lögð fram sem sýna fram á að varan uppfylli kröfur bæði 5. gr. og VI. viðauka við tilskipun 98/8/EB, ef nauðsyn krefur með beitingu viðeigandi ráðstafana til að draga úr áhættu.
- 9) Í ljósi þeirrar áhættu sem er tilgreind fyrir vatnavistkerfi og vistkerfi á landi þegar vörur eru losaðar um skólphreinsistöð eða beint í yfirborðsvatn er rétt að krefjast þess að vörur séu ekki heimilaðar til slíkrar notkunar, nema gögn séu lögð fram sem sýna fram á að varan uppfylli kröfur bæði 5. gr. og VI. viðauka við tilskipun 98/8/EB, ef nauðsyn krefur með beitingu viðeigandi ráðstafana til að draga úr áhættu.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 44, 15.2.2013, bls. 6. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegru EES-nefndarinnar nr. 139/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 123, 24.4.1998, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 325, 11.12.2007, bls. 3.

⁽³⁾ Stjtið. ESB L 198, 26.7.2008, bls. 41.

- 10) Í ljósi þeirrar áhættu sem er tilgreind við ýmsar notkunaraðstæður ef ekki eru notaðar persónuhlífar er rétt að krefjast þess að vörur, sem ætlaðar eru til notkunar í atvinnuskyni, séu aðeins notaðar með slíkum hlífum nema hægt sé að sýna fram á það í umsókninni um leyfi fyrir vörunni að unnt sé að draga á annan hátt úr áhættu fyrir notendur, sem nota efnið í atvinnuskyni, þannig að áhættan verði ekki meiri en svo að við megi una.
- 11) Í ljósi mögulegra, óbeinna váhrifa á menn af völdum neyslu á matvælum sem verða vegna þeirrar notkunar sem tekin er fram í matinu er rétt að krefjast þess, þar sem við á, að gengið sé úr skugga um hvort þörf sé á að fastsetja ný hámarksgildi leifa eða breyta gildandi hámarksgildum leifa samkvæmt reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 frá 6. maí 2009 um málsmeðferð Bandalagsins við ákvörðun viðmiðunargilda fyrir leifar lyfjafræðilega virkra efna í matvælum úr dýraríkinu, um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2377/90 og um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2001/82/EB og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004⁽⁴⁾ eða reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 396/2005 frá 23. febrúar 2005 um hámarksgildi fyrir varnarefnaleifar í eða á matvælum og föðri úr plöntu- og dýraríkinu og um breytingu á tilskipun ráðsins 91/414/EEB⁽⁵⁾. Samþykkja skal ráðstafanir til að tryggja að ekki sé farið yfir gildandi hámarksgildi leifa.
- 12) Í ljósi þeirrar áhættu sem tilgreind er fyrir umhverfið þykir rétt að krefjast þess að leyfi fyrir vöru séu háð viðeigandi ráðstöfunum til að draga úr áhættu fyrir býflugur.
- 13) Ákvæðum þessarar tilskipunar skal beitt á sama tíma í öllum aðildarríkjum til að tryggja jafna meðferð fyrir sæfivörur, sem innihalda virka efnið píametoxam, á markaði Sambandsins og einnig til að greiða fyrir því að markaðurinn fyrir sæfivörur starfi rétt.
- 14) Áður en virkt efni er skráð í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB skal veita hæfilegan frest svo að aðildarríkin og hagsmunaaðilar geti búið sig undir að uppfylla þær nýju kröfur sem af þessu hljótask og til að tryggja að umsækjendur, sem hafa tekið saman málsskjöl, geti notið til fulls ávinnings af tíu ára gagnaverndartímabilinu sem hefst á skráningardegi í samræmi við ii. lið c-liðar 1. mgr. 12. gr. tilskipunar 98/8/EB.
- 15) Að lokinni færslu á skrá skal veita aðildarríkjunum hæfilegan frest til að hrinda í framkvæmd 3. mgr. 16. gr. tilskipunar 98/8/EB.
- 16) Því ber að breyta tilskipun 98/8/EB til samræmis við það.

- 17) Í samræmi við sameiginlega pólitíska yfirlýsingu aðildarríkja og framkvæmdastjórnarinnar frá 28. september 2011 um skýringaskjöl ⁽⁶⁾ hafa aðildarríki skuldbundið sig, í rökstuddum tilvikum, til að láta tilkynningunni um lögleiðingarráðstafanir sínar fylgja eitt eða fleiri skjöl sem skýra út sambandið milli innihalds tilskipunar og samsvarandi hluta landsbundinna lögleiðingagerna.
- 18) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um sæfivörur.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Ákvæðum I. viðauka við tilskipun 98/8/EB er breytt í samræmi við viðaukann við þessa tilskipun.

2. gr.

1. Aðildarríkin skulu samþykkja og birta nauðsynleg lög og stjórnsýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 31. janúar 2014.

Þau skulu beita þessum ákvæðum frá og með 1. febrúar 2015.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau eru birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 14. febrúar 2013.

*Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,
forseti.*

José Manuel BARROSO

⁽⁴⁾ Stjótið. ESB L 152, 16.6.2009, bls. 11.

⁽⁵⁾ Stjótið. ESB L 70, 16.3.2005, bls. 1.

⁽⁶⁾ Stjótið. ESB C 369, 17.12.2011, bls. 14.

VIÐAUKI

Eftirfarandi bætist við 14. færslu í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB:

Nr.	Almennt heiti	IUPAC-heiti Auðkennisnúmer	Lágmarkshreinleiki virka efnisins(*)	Dagsetning færslu á skrá	Lokadagur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. nema þegar ein af undanþágunum, sem tilgreindar eru í neðanmálsgreim við þessa fyrirsögn, gildir(**)	Færsla á skrá gildir til og með	Vöruflokkur	Sértæk ákvæði(***)
			„980 g/kg	1. febrúar 2015	31. janúar 2017	31. janúar 2025	18	í áhættumatinu, sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins, var ekki fjallað um alla hugsanlega notkun; tiltekin notkun, s.s. notkun utanhúss og notkun þeirra sem ekki nota efnið í atvinnuskyni, var undanskilin. Þegar aðildarríkin meta umsókn um leyfi fyrir vöru í samræmi við 5. gr. og VI. viðauka skulu þau meta, þegar við á fyrir tiltekna vöru, þá notkun eða þær sviðsmyndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hópa manna og umhverfshólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins. Ekki skal heimila vörur til þeirrar notkunar að bera þær á með pensli nema gögn hafi verið lögð fram sem sýna fram á að varan uppfylli kröfur 5. gr. og VI. viðauka, ef nauðsyn krefur með beitingu viðeigandi ráðstafana til að draga úr áhættu. Þegar um er að ræða vörur sem innihalda píametoxam, sem getur leitt af sér efnaleifar í matvælum eða föðri, skulu aðildarríkin ganga úr skugga um hvort þörf sé á að fastsetja ný eða breyta gildandi hámarksgildum leifa í samræmi við reglugerð (EB) nr. 470/2009 eða reglugerð (EB) nr. 396/2005 og gripa til hvers kyns viðeigandi ráðstafana til að draga úr áhættu sem tryggja að ekki sé farið yfir gildandi hámarksgildi leifa. Vörur, sem notaðar eru þannig að losun um skóphreinsistöð eða beint í yfirborðsvatn er óumflýjanleg, skulu ekki heimilaðar nema gögn séu lögð fram sem sýna fram á að varan uppfylli kröfurnar í 5. gr. og VI. viðauka, ef nauðsyn krefur með beitingu viðeigandi ráðstafana til að draga úr áhættu.

Nr.	Almennt heiti	IUPAC-heiti Auðkenningarnúmer	Lágmarkshreinleiki virka efnisins(*)	Dagsetning færslu á skrá	Lokadagur til að uppfylla ákvaði 3. mgr. 16. gr., nema þegar ein af undanþágunum, sem tilgreindar eru í neðanmálgrein við þessa fyrirsögn, gildir(**)	Færsla á skrá gildir til og með	Vöruflokkur	Sértaek ákvæði(***)
								Aðildarríkin skulu sjá til þess að leyfi séu háð eftirfarandi skilyrðum: 1) Við notkun á vörum, sem eru leyfðar til notkunar í atvinnuskyni, skal nota viðeigandi persónuhlífar nema hægt sé að sýna fram á það í umsókn um leyfi fyrir vörinni að unnt sé að draga á annan hátt úr áhættu fyrir notendur sem nota efnið í atvinnuskyni þannig að áhættan verði ekki meiri en svo að við megi una. 2) Gera skal ráðstafanir til að vernda býflugur, eftir því sem við á.

(*) Hreinleiki sem er tilgreindur í þessum dálki var lágmarkshreinleiki virka efnisins sem var metið í samræmi við 11. gr. Virka efnið í vörinni sem sett er á markað má vera af jafngildum eða ólíkum hreinleika ef það reynist tæknilega jafngilt efninu sem var metið.

(**) Varðandi vörur sem innihalda fleiri en eitt virkt efni sem fellur undir 2. mgr. 16. gr., er frestur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. sá dagur þegar síðasta virka efnið í vörinni er fært á skrá í þessum viðauka. Varðandi vörur sem voru fyrst leyfðar innan við 120 dögum fyrir lokadaginn til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr., og lögð var fram fullgerð umsókn um gagnkvæma viðurkenningu í samræmi við 1. mgr. 4. gr. innan 60 daga frá veitingu fyrsta leyfisins, skal framlangja frestinn til að uppfylla 3. mgr. 16. gr. í tengslum við þá umsókn í 120 daga frá móttöku fullgerðrar umsóknar um gagnkvæma viðurkenningu. Varðandi vörur sem aðildarríki hefur óskað eftir að fá undanþágu fyrir frá gagnkvæmri viðurkenningu í samræmi við 4. mgr. 4. gr., er fresturinn til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. framlangdur í 30 daga frá samþykki ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar í samræmi við aðra undirgrein 4. mgr. 4. gr.

(***) Við framkvæmd sameiginlegu meginreglnanna í VI. viðauka skal vera unnt að nálgast efni og niðurstöður matsskýrslanna á vefsetri framkvæmdastjórnarinnar: <http://ec.europa.eu/comm/environment/biocides/index.htm>

TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 2013/4/ESB

2013/EES/46/19

frá 14. febrúar 2013

um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta virka efninu dídekýldímetylammóníumklóríði við í I. viðauka við hana (*)

FRAMKVÆMDASTJORN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB frá 16. febrúar 1998 um markaðssetningu sæfiefna⁽¹⁾, einkum annarri undirgrein 2. mgr. 16. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1451/2007 frá 4. desember 2007 um annan áfanga 10 ára vinnu-áætlunarinnar sem um getur í 2. mgr. 16. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB um markaðssetningu sæfiefna⁽²⁾ er skrá yfir virk efni sem meta skal með tilliti til hugsanlegrar fæslu þeirra á skrá í I. viðauka, I. viðauka A eða I. viðauka B við tilskipun 98/8/EB. Sú skrá nær yfir dídekýldímetylammóníumklóríð.
- 2) Samkvæmt reglugerð (EB) nr. 1451/2007 hefur dídekýldímetylammóníumklóríð verið metið í samræmi við 2. mgr. 11. gr. tilskipunar 98/8/EB fyrir notkun í vöruflokki 8, viðarvarnarefni, eins og flokkurinn er skilgreindur í V. viðauka við þá tilskipun.
- 3) Ítalía var tilnefnd sem skýrslugjafaraðildarríki og lagði skýrslu lögbærs yfirvalds, ásamt tilmælum, fyrir framkvæmdastjórnina 14. ágúst 2007 í samræmi við 5. og 7. mgr. 10. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007.
- 4) Aðildarríkin og framkvæmdastjórnin hafa endurskoðað skýrslu lögbæra yfirvaldsins. Í samræmi við 4. mgr. 15. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007 voru niðurstöður endurskoðunarinnar teknar upp í matsskýrslu á fundi fastanefndarinnar um sæfivörur 21. september 2012.
- 5) Mat hefur leitt í ljós að gera má ráð fyrir að sæfivörur, sem eru notaðar sem viðarvarnarefni og innihalda dídekýldímetylammóníumklóríð, uppfylli kröfurnar sem mælt er fyrir um í 5. gr. tilskipunar 98/8/EB. Því þykir rétt að færa dídekýldímetylammóníumklóríð, til notkunar í vöruflokki 8, á skrá í I. viðauka við þá tilskipun.

- 6) Ekki hefur verið tekin afstaða til allrar hugsanlegrar notkunar og sviðsmynda af váhrifum á vettvangi Evrópusambandsins. Til dæmis hefur hvorki notkun þeirra sem nota efnið ekki í atvinnuskyni né váhrif á matvæli eða fóður verið metin. Það er því viðeigandi að krefjast þess að aðildarríkin meti þá notkun eða þær sviðsmyndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hópa manna og umhverfishólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu, sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins, og við veitingu leyfis fyrir vörum skulu þau sjá til þess að viðeigandi ráðstafanir séu gerðar eða sérstök skilyrði sett til að draga úr þeirri áhættu sem greinst hefur svo að viðunandi teljist.
- 7) Í ljósi þeirrar áhættu fyrir heilbrigði manna sem greinst hefur er rétt að krefjast þess að settar séu öruggar verklagsreglur, að notaðar séu viðeigandi persónuhlífar við notkun þessara vara og að vörurnar séu ekki notaðar á við, sem börn gætu komist í beina snertingu við, nema hægt sé að sýna fram á það í umsókn um leyfi fyrir vörunni að unnt sé að draga á annan hátt úr áhættu þannig að hún verði ekki meiri en svo að við megi ena.
- 8) Í ljósi þeirrar áhættu sem tilgreind er fyrir umhverfið er rétt að krefjast þess að notkun í iðnaði eða notkun í atvinnuskyni fari fram inni á lokuðu svæði eða á ógegndræpu, hörðu undirlagi sem lokað er af með varnargarði, að nýmeðhöndlað timbur skuli geymt eftir meðhöndlun á ógegndræpu, hörðu undirlagi til þess að koma í veg fyrir að efnið sígi beint út í jarðveg eða vatn og að safna skuli til endurnotkunar eða förgunar öllu sem fer til spillis við notkun vara sem eru notaðar sem viðarvarnarefni og sem innihalda dídekýldímetylammóníumklóríð.
- 9) Í ljós kom óviðunandi áhætta fyrir umhverfið við aðstæður þar sem viður, sem var meðhöndlaður með dídekýldímetylammóníumklóríði, var alltaf óvarinn fyrir veðrun eða blotnaði oft (notkunarflokkur 3 eins og hann er skilgreindur af Efnahags- og framfarastofnuninni⁽³⁾), var notaður í mannvirki utanhúss nálægt eða yfir vatni („bryggju“ aðstæður í notkunarflokki 3 eins og hann er skilgreindur af Efnahags- og framfarastofnuninni⁽⁴⁾) eða var í snertingu við ferskvatn (notkunarflokkur 4b eins og hann er skilgreindur af Efnahags- og framfarastofnuninni⁽⁵⁾). Því er rétt að krefjast þess að ekki skuli leyfa vörur til að meðhöndla við, sem ætlaður er til slíkrar notkunar, nema gögn séu lögð fram sem sýna fram á að varan uppfylli kröfur bæði 5. gr. og VI. viðauka við tilskipun 98/8/EB, ef nauðsyn krefur með beitingu viðeigandi ráðstafana til að draga úr áhættu.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 44, 15.2.2013, bls. 10. Henni var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 139/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 123, 24.4.1998, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 325, 11.12.2007, bls. 3.

⁽³⁾ OECD series on emission scenario documents, Number 2, Emission Scenario Document for Wood Preservatives (röð skjala Efnahags- og framfarastofnunarinnar varðandi losunarsviðsmyndir, nr. 2, losunarsviðsmynd fyrir viðarvarnarefni), 2. hluti, bls. 64.

⁽⁴⁾ Sama heimild.

⁽⁵⁾ Sama heimild.

- 10) Ákvæðum þessarar tilskipunar skal beitt á sama tíma í öllum aðildarríkjum til að tryggja jafna meðferð fyrir sæfivörur úr vöruflokki 8, sem innihalda virka efnið dídekýldímetylammóníumklóríð, á markaði Sambandsins og einnig til að greiða fyrir því að markaðurinn fyrir sæfivörur starfi rétt.
- 11) Áður en virkt efni er skráð í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB skal veita hæfilegan frest svo að aðildarríkin og hagsmunaaðilar geti búið sig undir að uppfylla þær nýju kröfur sem af þessu hljótask og til að tryggja að umsækjendur, sem hafa tekið saman málsskjöl, geti notið til fulls ávinnings af tíu ára gagnaverndartímabilinu sem hefst á skráningardegi í samræmi við ii. lið c-liðar 1. mgr. 12. gr. tilskipunar 98/8/EB.
- 12) Að lokinni færslu á skrá skal veita aðildarríkjunum hæfilegan frest til að hrinda í framkvæmd 3. mgr. 16. gr. tilskipunar 98/8/EB.
- 13) Því ber að breyta tilskipun 98/8/EB til samræmis við það.
- 14) Í samræmi við sameiginlega pólitíska yfirlýsingu aðildarríkja og framkvæmdastjórnarinnar frá 28. september 2011 um skýringaskjöl⁽⁶⁾ hafa aðildarríki skuldbundið sig, í rökstuddum tilvikum, til að láta tilkynningunni um lögleiðingarráðstafanir sínar fylgja eitt eða fleiri skjöl sem skýra út sambandið milli innihalds tilskipunar og samsvarandi hluta landsbundinna lögleiðingagerna.
- 15) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um sæfivörur.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Ákvæðum I. viðauka við tilskipun 98/8/EB er breytt í samræmi við viðaukann við þessa tilskipun.

2. gr.

1. Aðildarríkin skulu samþykkja og birta nauðsynleg lög og stjórnsýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 31. janúar 2014.

Þau skulu beita þessum ákvæðum frá og með 1. febrúar 2015.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau eru birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 14. febrúar 2013.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

forseti.

José Manuel BARROSO

⁽⁶⁾ Stjtið. ESB L 369, 17.12.2011, bls. 14.

VIÐAUKI

Eftirfarandi færsla bætist við í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB:

Nr.	Almennt heiti	IUPAC-heiti Auðkennisnúmer	Lágmarks- hreinleiki virka efnisins(*)	Dagsetning færslu á skrá	Lokadagur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr., nema þegar ein af undanþágunum, sem tilgreindar eru í neðanmálsgrein við þessa fyrirsögn, gildir(**)	Færsla á skrá gildir til og með	Vöruflokkur	Sértæk ákvæði(***)
„61	Dídekýl- dímetýl- ammóníum- klóríð DDAC	N,N-dídekýl-N,N- dímetýlammóníum- klóríð EB-nr.: 230-525-2 CAS-nr.: 7173-51-5	Þurrvigir: 870 g/kg	1. febrúar 2015	31. janúar 2017	31. janúar 2025	8	Áhættumatíð á vettvangi Sambandsins náði ekki til allrar hugsanlegrar notkunar og sviðsmynda af váhrifum; tiltekin notkun og sviðsmyndir af váhrifum, s.s. notkun sem er ekki í atvinnuskyni og váhrif á matvæli eða fóður, voru undanskilin. Þegar aðildarríkin meta umsókn um leyfi fyrir vöru í samræmi við 5. gr. og VI. viðauka skulu þau meta, þegar við á fyrir tiltekna vöru, þá notkun eða þær sviðsmyndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hóp manna og umhverfshólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins. Aðildarríkin skulu sjá til þess að leyfi séu háð eftirfarandi skilyrðum: 1) Innleiða skal öruggar verklagsreglur fyrir notendur í iðnaði eða vegna notkunar í atvinnuskyni og við notkun á vörum skal nota viðeigandi persónuhlífar nema hægt sé að sýna fram á það í umsókninni um leyfi fyrir vörum að unnt sé að draga á annan hátt úr áhættu þannig að hún verði ekki meiri en svo að við megi una. 2) Vöruna skal ekki nota til að meðhöndla við sem börn gætu komist í beina sneringu við nema hægt sé að sýna fram á það í umsókninni um leyfi fyrir vörum að unnt sé að draga úr áhættu þannig að hún verði ekki meiri en svo að við megi una. 3) Á merkimiðum og öryggisblöðum fyrir vörur sem leyfðar hafa verið til notkunar, ef þau eru í boði, skal koma fram að notkun í iðnaði eða notkun í atvinnuskyni skal fara fram inni á lokuðu svæði eða á ógegndræpu, hörðu undirlagi sem lokað er af með varnargarði og að nýmeðhöndlað timbur skuli geymt eftir meðhöndlun á ógegndræpu, hörðu undirlagi til þess að koma í veg fyrir að efnid sigr beint út í jarðveg eða vatn og að safna skuli til endurnotkunar eða förgunar öllu sem fer til spillis við notkun vörunnar.

Nr.	Almennt heiti	IUPAC-heiti Auðkennisnúmer	Lágmarks- hreinleiki virka efnisins(*)	Dagsetning færslu á skrá	Lokadagur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. nema þegar ein af undanþágunum, sem tilgreindar eru í neðanmálsgrein við þessa fyrirsögn, gildir(**)	Færsla á skrá gildir til og með	Vöruflokkur	Sértæk ákvæði(***)
								4) Ekki skal leyfa vörur til að meðhöndla við, sem verður í snertingu við ferskvatn eða notaður í mannvirki utanhúss nálaegt eða yfir vatni, sem verður alltaf óvarinn fyrir veðrun eða blotnar oft, nema gögn hafi verið lögð fram sem sýna fram á að varan uppfylli skilyrði 5. gr. og VI. viðauka, ef nauðsyn krefur með beitingu viðeigandi ráðstafana til að draga úr áhættu.“

(*) Hreinleiki sem er tilgreindur í þessum dálki var lágmarkshreinleiki virka efnisins sem var metið í 11. gr. Virka efnioð í vörinni sem sett er á markað má vera af jafngildum eða ólíkum hreinleika ef það reynist tæknilega jafngilt efninu sem var metið.

(**) Varðandi vörur sem innihalda fleiri en eitt virkt efni sem fellur undir 2. mgr. 16. gr., er frestur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. sá dagur þegar síðasta virka efnioð í vörinni er færi á skrá í þessum viðauka. Varðandi vörur sem voru fyrst leyfðar innan við 120 dögum fyrir lokadaginn til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. og lögð var fram fullgerð umsókn um gagnkvæma viðurkenningu í samræmi við 1. mgr. 4. gr. innan 60 daga frá veitingu fyrsta leyfisins, skal framlengja frestinn til að uppfylla 3. mgr. 16. gr. í tengslum við þá umsókn í 120 daga frá móttöku fullgerðrar umsóknar um gagnkvæma viðurkenningu. Varðandi vörur sem aðildarríki hefur óskað eftir að fá undanþágu fyrir frá gagnkvæmri viðurkenningu í samræmi við 4. mgr. 4. gr., er fresturinn til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. framlengdur í 30 daga frá samþykki ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar í samræmi við aðra undirgrein 4. mgr. 4. gr.

(***) Við framkvæmd sameiginlegru meginreglnanna í VI. viðauka skal vera umt að nálgast efni og niðurstöður matskýrshanna á vefsetri framkvæmdastjórnarinnar: <http://ec.europa.eu/comm/environment/biocides/index.htm>

TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 2013/5/ESB

2013/EES/46/20

frá 14. febrúar 2013

um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta virka efninu pýríproxýfeni við í I. viðauka við hana (*)

FRAMKVÆMDASTJÖRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB frá 16. febrúar 1998 um markaðssetningu sæfiefna⁽¹⁾, einkum annarri undirgrein 2. mgr. 16. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1451/2007 frá 4. desember 2007 um annan áfanga 10 ára vinnu-áætlunarinnar sem um getur í 2. mgr. 16. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB um markaðssetningu sæfiefna⁽²⁾ er skrá yfir virk efni sem meta skal með tilliti til hugsanlegrar færlu þeirra á skrá í I. viðauka, I. viðauka A eða I. viðauka B við tilskipun 98/8/EB. Sú skrá nær yfir pýríproxýfen.
- 2) Samkvæmt reglugerð (EB) nr. 1451/2007 hefur pýríproxýfen verið metið í samræmi við 2. mgr. 11. gr. tilskipunar 98/8/EB fyrir notkun í vörflokk 18, skordýraeitur, mítlasæfar og vörur til að halda öðrum liðdýrum í skefjum, eins og flokkurinn er skilgreindur í V. viðauka við þá tilskipun.
- 3) Holland var tilnefnt sem skýrslugjafaraðildarríki og lagði skýrslu lögbærs yfirvalds, ásamt tilmælum, fyrir framkvæmdastjórnina 2. október 2009 í samræmi við 5. og 7. mgr. 10. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007.
- 4) Aðildarríkin og framkvæmdastjórnin hafa endurskoðað skýrslu lögbæra yfirvaldsins. Í samræmi við 4. mgr. 15. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007 voru niðurstöður endurskoðunarinnar teknar upp í matsskýrslu á fundi fastanefndarinnar um sæfivörur 21. september 2012.
- 5) Mat hefur leitt í ljós að gera má ráð fyrir að sæfivörur, sem eru notaðar sem skordýraeitur, mítlasæfar og vörur til að halda öðrum liðdýrum í skefjum og innihalda pýríproxýfen, uppfylli kröfurnar sem mælt er fyrir um í 5. gr. tilskipunar 98/8/EB. Því þykir rétt að færa pýríproxýfen, til notkunar í vörflokk 18, á skrá í I. viðauka við þá tilskipun.
- 6) Ekki hefur verið tekin afstaða til allrar hugsanlegrar notkunar og sviðsmynda af váhrifum á vettvangi Evrópusambandsins, einkum þar sem aðeins var metin notkun í atvinnuskyni. Það er því viðeigandi að krefjast þess að aðildarríkin meti þá notkun eða þær sviðsmyndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hópa manna og umhverfishólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu, sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins, og við veitingu leyfis fyrir vörum skulu þau sjá til þess að viðeigandi ráðstafanir séu gerðar eða sérstök skilyrði sett til að draga úr þeirri áhættu sem greinst hefur svo að viðunandi teljist.
- 7) Í ljósi niðurstaðna í matsskýrslunni varðandi möguleg, óbein váhrif á menn af völdum neyslu á matvælum sem verða vegna þeirrar notkunar sem tekin er fram í matinu er rétt að krefjast þess, þar sem við á, að gengið sé úr skugga um hvort þörf sé á að fastsetja ný hámarksgildi leifa eða breyta gildandi hámarksgildum leifa samkvæmt reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 frá 6. maí 2009 um málsmeðferð Bandalagsins við ákvörðun viðmiðunargilda fyrir leifar lyfjafræðilega virkra efna í matvælum úr dýraríkinu, um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2377/90 og um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2001/82/EB og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004⁽³⁾ eða reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 396/2005 frá 23. febrúar 2005 um hámarksgildi fyrir varnarefnaleifar í eða á matvælum og föðri úr plöntu- og dýraríkinu og um breytingu á tilskipun ráðsins 91/414/EEB⁽⁴⁾. Samþykkja skal ráðstafanir til að tryggja að ekki sé farið yfir gildandi hámarksgildi leifa.
- 8) Í ljósi þeirra ályktana sem dregnar voru í tengslum við áhættumatið skal við notkun á vörum, sem eru leyfðar til notkunar í atvinnuskyni, nota viðeigandi persónuhlífar nema hægt sé að sýna fram á það í umsókn um leyfi fyrir vörunni að unnt sé að draga á annan hátt úr áhættu fyrir starfsmenn og stjórnendur þannig að áhættan verði ekki meiri en svo að við megí una.
- 9) Í ljósi þeirrar áhættu sem er tilgreind fyrir umhverfið er rétt að krefjast þess að vörur séu ekki leyfðar til beinnar notkunar á yfirborðsvatn nema hægt sé að sýna fram á það í umsókn um leyfi fyrir vörunni að unnt sé að draga úr áhættu fyrir vatnavistkerfi og vistkerfi á landi og grunnvatn, þannig að áhættan verði ekki meiri en svo að við megí una og að sérhvert leyfi fyrir vörum, sem eru ætlaðar til notkunar í sörpmeðhöndlunarstöðvum, sé háð viðeigandi ráðstöfunum til að draga úr áhættu til að forðast mengun svæðisins fyrir utan sörpmeðhöndlunarstaðinn.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 44, 15.2.2013, bls. 14. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegrar EES-nefndarinnar nr. 139/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 123, 24.4.1998, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 325, 11.12.2007, bls. 3.

⁽³⁾ Stjtið. ESB L 152, 16.6.2009, bls. 11.

⁽⁴⁾ Stjtið. ESB L 70, 16.3.2005, bls. 1.

- 10) Ákvæðum þessarar tilskipunar skal beitt á sama tíma í öllum aðildarríkjum til að tryggja jafna meðferð fyrir sæfivörur úr vöruflokki 18, sem innihalda virka efnið píríproxýfen, á markaði Sambandsins og einnig til að greiða fyrir því að markaðurinn fyrir sæfivörur starfi rétt.
- 11) Áður en virkt efni er skráð í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB skal veita hæfilegan frest svo að aðildarríkin og hagsmunaaðilar geti búið sig undir að uppfylla þær nýju kröfur sem af þessu hljótask og til að tryggja að umsækjendur, sem hafa tekið saman málsskjöl, geti notið til fulls ávinnings af tíu ára gagnaverndartímabilinu sem hefst á skráningardegi í samræmi við ii. lið c-liðar 1. mgr. 12. gr. tilskipunar 98/8/EB.
- 12) Að lokinni færslu á skrá skal veita aðildarríkjunum hæfilegan frest til að hrinda í framkvæmd 3. mgr. 16. gr. tilskipunar 98/8/EB.
- 13) Því ber að breyta tilskipun 98/8/EB til samræmis við það.
- 14) Í samræmi við sameiginlega pólitíska yfirlýsingu aðildarríkja og framkvæmdastjórnarinnar frá 28. september 2011 um skýringaskjöl⁽⁵⁾ hafa aðildarríki skuldbundið sig, í rökstuddum tilvikum, til að láta tilkynningunni um lögleiðingarráðstafanir sínar fylgja eitt eða fleiri skjöl sem skýra út sambandið milli innihalds tilskipunar og samsvarandi hluta landsbundinna lögleiðingagerninga.
- 15) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um sæfivörur.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Ákvæðum I. viðauka við tilskipun 98/8/EB er breytt í samræmi við viðaukann við þessa tilskipun.

2. gr.

1. Aðildarríkin skulu samþykkja og birta nauðsynleg lög og stjórnsýslufyrirmæli til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 31. janúar 2014.

Þau skulu beita þessum ákvæðum frá og með 1. febrúar 2015.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau eru birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 14. febrúar 2013.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

forseti.

José Manuel BARROSO

⁽⁵⁾ Stjtið. ESB L 369, 17.12.2011, bls. 14.

VIÐAUKI

Eftirfarandi færsla bætist við í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB:

Nr.	Almennt heiti	IUPAC-heiti Auðkennisnúmer	Lágmarks- hreinleiki virka efnisins ^(*)	Dagsetning færslu á skrá	Lokadagur til að uppfylla ákvaði 3. mgr. 16. gr. nema þegar ein af undanþágunum, sem tilgreindir eru í neðanmálsgrein við þessa fyrirsögn, gildir ^(*)	Færsla á skrá gildir til og með	Vöruflokkur	Sértæk ákvæði ^(**)
„62	Pýríproxýfen	4-fenoxýfénýl (RS)- 2-(2-pýridýloxý) própýleter EB-nr.: 429-800-1 CAS-nr.: 95737-68-1	970 g/kg	1. febrúar 2015	31. janúar 2017	31. janúar 2025	18	Áhættumatið á vettvangi Sambandsins náði ekki til allrar hugsanlegrar notkunar og sviðsmynda af váhrifum; tilekin notkun og sviðsmyndir af váhrifum, s.s. notkun sem er ekki í atvinnuskyni, voru undanskilin. Þegar aðildarríkin meta umsókn um leyfi fyrir vöru í samræmi við 5. gr. og VI. viðauka skulu þau meta, þegar við á fyrir tiltekna vöru, þá notkun eða þær sviðsmyndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hópamanna og umhverfshólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins. Þegar um er að ræða vörur sem innihalda píríproxýfen, sem getur leitt af sér efnaleifar í matvælum eða föðri, skulu aðildarríkin ganga úr skugga um hvort þörf sé á að fastsetja ný eða breyta gildandi hámarksgildum leifa í samræmi við reglugerð (EB) nr. 470/2009 eða reglugerð (EB) nr. 396/2005 og grípa til hvers kyns viðeigandi ráðstafana til að draga úr áhættu sem tryggja að ekki sé farið yfir gildandi hámarksgildi leifa. Aðildarríkin skulu sjá til þess að leyfi séu háð eftirfarandi skilyrðum: 1) Við notkun á vörum, sem eru leyfðar til notkunar í atvinnuskyni, skal nota viðeigandi persónuhlífar nema hægt sé að sýna fram á það í umsókn um leyfi fyrir vörinni að unnt sé að draga á annan hátt úr áhættu þannig að hún verði ekki meiri en svo að við megi una. 2) Ekki skal leyfa vörur til beinnar notkunar á yfirborðsvatn nema hægt sé að sýna fram á það í umsókn um leyfi fyrir vörinni að unnt sé að draga úr áhættu þannig að hún verði ekki meiri en svo að við megi una.

Nr.	Almennt heiti	IUPAC-heiti Auðkennisnúmer	Lágmarks- hreinleiki virka efnisins ^(*)	Dagsetning færslu á skrá	Lokadagur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. nema þegar ein af undanþágunum, sem tilgreindar eru í neðanmálsgrein við þessa fyrirsögn, gildir ^(**)	Færsla á skrá gildir til og með	Vöruflokkur	Sértæk ákvæði ^(***)
								3) Vörur, sem er ætlaðar til notkunar í sorpmeðhöndlunarstöðvum, skulu háðar viðeigandi ráðstöfunum til að draga úr áhættu til að forðast mengun svæðisins fyrir utan sorpmeðhöndlunarstaðinn. “

(^{*}) Hreinleiki sem er tilgreindur í þessum dálki var lágmarkshreinleiki virka efnisins sem var metið í vörinni sem sett er á markað má vera af jafngildum eða ólíkum hreinleika ef það reynist teknilega jafngilt efninu sem var metið.

(^{**}) Vörubandi vörur sem innihalda fleiri en eitt virkt efni sem fellur undir 2. mgr. 16. gr., er frestur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. sá dagur þegar síðasta virka efnið í vörinni er fært á skrá í þessum viðauka. Vörubandi vörur sem voru fyrst leyfðar innan við 120 dögum fyrir lokadaginn til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr., og lögð var fram fullgerð umsókn um gagnkvæma viðurkenningu í samræmi við 1. mgr. 4. gr. innan 60 daga frá veitingu fyrsta leyfisins, skal framlengja frestinn til að uppfylla 3. mgr. 16. gr. í tengslum við þá umsókn í 120 daga frá móttöku fullgerðrar umsóknar um gagnkvæma viðurkenningu. Vörubandi vörur sem aðildarríki hefur óskað eftir að fá undanþágu fyrir frá gagnkvæmri viðurkenningu í samræmi við 4. mgr. 4. gr., er fresturinn til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. framlengdur í 30 daga frá samþykki ákvörðunar framkvæmdastjórnarmannar í samræmi við aðra undirgrein 4. mgr. 4. gr.

(^{***}) Við framkvæmd sameiginlegu meginefnanna í VI. viðauka skal vera unnt að nálgast efni og niðurstöður matsskýrshanna á vefsetri framkvæmdastjórnarmannar: <http://ec.europa.eu/comm/environment/biocides/index.htm>

TILSKIPUN FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR 2013/6/ESB

2013/EES/46/21

frá 20. febrúar 2013

um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB í því skyni að bæta virka efninu díflúbensúróni við í I. viðauka við hana (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB frá 16. febrúar 1998 um markaðssetningu sæfiefna ⁽¹⁾, einkum annarri undirgrein 2. mgr. 16. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1451/2007 frá 4. desember 2007 um annan áfanga 10 ára vinnuáætlunarinnar sem um getur í 2. mgr. 16. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB um markaðssetningu sæfiefna ⁽²⁾ er skrá yfir virk efni sem meta skal með tilliti til hugsanlegrar færslu þeirra á skrá í I. viðauka, I. viðauka A eða I. viðauka B við tilskipun 98/8/EB. Sú skrá nær yfir N-[[[(4-klórfeñyl)aminó]karbónýl]-2,6-díflúorbensamíð sem er samheiti fyrir díflúbensúrón.
- 2) Samkvæmt reglugerð (EB) nr. 1451/2007 hefur díflúbensúrón verið metið í samræmi við 2. mgr. 11. gr. tilskipunar 98/8/EB fyrir notkun í vöruflokki 18, skordýraeitur, mítlasæfar og vörur til að halda öðrum liðdýrum í skefjum, eins og flokkurinn er skilgreindur í V. viðauka við þá tilskipun.
- 3) Svíþjóð var tilnefnd sem skýrslugjafaraðildarríki og lagði skýrslu lögbærs yfirvalds, ásamt tilmælum, fyrir framkvæmdastjórnina 19. nóvember 2007 í samræmi við 5. og 7. mgr. 10. gr. reglugerðar framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 2032/2003 frá 4. nóvember 2003 um annan áfanga 10 ára vinnuáætlunarinnar sem um getur í 2. mgr. 16. gr. tilskipunar Evrópuþingsins og ráðsins 98/8/EB um markaðssetningu sæfiefna, og um breytingu á reglugerð (EB) nr. 1896/2000 ⁽³⁾.
- 4) Aðildarríkin og framkvæmdastjórnin hafa endurskoðað skýrslu lögbæra yfirvaldsins. Í samræmi við 4. mgr. 15. gr. reglugerðar (EB) nr. 1451/2007 voru niðurstöður endurskoðunarinnar teknar upp í matsskýrslu á fundi fastanefndarinnar um sæfivörur 21. september 2012.

- 5) Mat hefur leitt í ljós að gera má ráð fyrir að sæfivörur, sem eru notaðar sem skordýraeitur, mítlasæfar og vörur til að halda öðrum liðdýrum í skefjum og innihalda díflúbensúrón, uppfylli kröfurnar sem mælt er fyrir um í 5. gr. tilskipunar 98/8/EB. Því þykir rétt að færa díflúbensúrón, til notkunar í vöruflokki 18, á skrá í I. viðauka við þá tilskipun.

- 6) Ekki hefur verið tekin afstaða til allrar hugsanlegrar notkunar og sviðsmynda af váhrifum á vettvangi Evrópusambandsins. Til dæmis hefur notkun utanhúss, notkun sem er ekki í atvinnuskyni og váhrif á búfé ekki verið metin. Það er því viðeigandi að krefjast þess að aðildarríkin meti þá notkun eða þær sviðsmyndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hópa manna og umhverfishólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu, sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins, og við veitingu leyfis fyrir vörum skulu þau sjá til þess að viðeigandi ráðstafanir séu gerðar eða sérstök skilyrði sett til að draga úr þeirri áhættu sem greinst hefur svo að viðunandi teljist.

- 7) Í ljósi niðurstaðna í matsskýrslunni varðandi möguleg, óbein váhrif á menn af völdum neyslu á matvælum sem verða vegna þeirrar notkunar sem tekin er fram í matinu er rétt að krefjast þess, þar sem við á, að gengið sé úr skugga um hvort þörf sé á að fastsetja ný hámarksgildi leifa eða breyta gildandi hámarksgildum leifa samkvæmt reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 470/2009 frá 6. maí 2009 um málsmæðferð Bandalagsins við ákvörðun viðmiðunargilda fyrir leifar lyfjafræðilega virkra efna í matvælum úr dýraríkinu, um niðurfellingu á reglugerð ráðsins (EBE) nr. 2377/90 og um breytingu á tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2001/82/EB og reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 ⁽⁴⁾ eða reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 396/2005 frá 23. febrúar 2005 um hámarksgildi fyrir varnarefnaleifar í eða á matvælum og föðri úr plöntu- og dýraríkinu og um breytingu á tilskipun ráðsins 91/414/EEC ⁽⁵⁾. Leggjja skal sérstaka áherslu á umbrotsefnið p-klóranylín sem hefur erfðaeiturhrif í glasi. Samþykkinga skal ráðstafanir til að tryggja að ekki sé farið yfir gildandi hámarksgildi leifa.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 48, 21.2.2013, bls. 10. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 139/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 123, 24.4.1998, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 325, 11.12.2007, bls. 3.

⁽³⁾ Stjtið. ESB L 307, 24.11.2003, bls. 1.

⁽⁴⁾ Stjtið. ESB L 152, 16.6.2009, bls. 11.

⁽⁵⁾ Stjtið. ESB L 70, 16.3.2005, bls. 1.

- 8) Í ljósi þeirra ályktana sem dregnar voru í tengslum við áhættumatið er rétt að krefjast þess að þeir sem nota vörur, sem innihalda díflúbensúrón, í atvinnuskyni noti viðeigandi persónuhlífar nema hægt sé að sýna fram á það í umsókn um leyfi fyrir vörunni að unnt sé að draga á annan hátt úr áhættu fyrir starfsmenn og stjórnendur þannig að áhættan verði ekki meiri en svo að við megi una.
- 9) Í ljósi þeirrar áhættu sem er tilgreind fyrir umhverfið er rétt að krefjast þess að vörur séu ekki leyfðar til notkunar í vatnskerfum og að vörur, sem leyft er að nota á húsdýráábúð, séu aðeins notaðar á þurran húsdýráábúð sem þarf að hafa farið gegnum algera, loftháða myltingu áður en hann er notaður á akurland, nema hægt sé að sýna fram á það í umsókn um leyfi fyrir vörunni að unnt sé að draga úr áhættu fyrir vatnavistkerfi og vistkerfi á landi, þannig að áhættan verði ekki meiri en svo að við megi una.
- 10) Ákvæðum þessarar tilskipunar skal beitt á sama tíma í öllum aðildarríkjum til að tryggja jafna meðferð fyrir sæfivörur úr vöruflokki 18, sem innihalda virka efnið díflúbensúrón, á markaði Sambandsins og einnig til að greiða fyrir því að markaðurinn fyrir sæfivörur starfi rétt.
- 11) Áður en virkt efni er skráð í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB skal veita hæfilegan frest svo að aðildarríkin og hagsmunaaðilar geti búið sig undir að uppfylla þær nýju kröfur sem af þessu hljótaskast og til að tryggja að umsækjendur, sem hafa tekið saman málsskjöl, geti notið til fulls ávinnings af tíu ára gagnaverndartímabilinu sem hefst á skráningardegi í samræmi við ii. lið c-liðar 1. mgr. 12. gr. tilskipunar 98/8/EB.
- 12) Að lokinni færslu á skrá skal veita aðildarríkjunum hæfilegan frest til að hrinda í framkvæmd 3. mgr. 16. gr. tilskipunar 98/8/EB.
- 13) Því ber að breyta tilskipun 98/8/EB til samræmis við það.
- 14) Í samræmi við sameiginlega pólitíska yfirlýsingu aðildarríkja og framkvæmdastjórnarinnar frá 28. september 2011 um skýringaskjöl⁽⁶⁾ hafa aðildarríki skuldbundið sig, í rökstuddum tilvikum, til að láta tilkynningunni um

lögleiðingarráðstafanir sínar fylgja eitt eða fleiri skjöl sem skýra út sambandið milli innihalds tilskipunar og samsvarandi hluta landsbundinna lögleiðingagæringa.

- 15) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari tilskipun, eru í samræmi við álit fastanefndarinnar um sæfivörur.

SAMÞYKKT TILSKIPUN ÞESSA:

1. gr.

Ákvæðum I. viðauka við tilskipun 98/8/EB er breytt í samræmi við viðaukann við þessa tilskipun.

2. gr.

1. Aðildarríkin skulu samþykkja og birta nauðsynleg lög og stjórnáðferðir til að fara að tilskipun þessari eigi síðar en 31. janúar 2014.

Þau skulu beita þessum ákvæðum frá og með 1. febrúar 2015.

Þegar aðildarríkin samþykkja þessi ákvæði skal vera í þeim tilvísun í þessa tilskipun eða þeim fylgja slík tilvísun þegar þau eru birt opinberlega. Aðildarríkin skulu setja nánari reglur um slíka tilvísun.

2. Aðildarríkin skulu senda framkvæmdastjórninni helstu ákvæði úr landslögum sem þau samþykkja um málefni sem tilskipun þessi nær til.

3. gr.

Tilskipun þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

4. gr.

Tilskipun þessari er beint til aðildarríkjanna.

Gjört í Brussel 20. febrúar 2013.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

forseti.

José Manuel BARROSO

⁽⁶⁾ Stjórnartíð. ESB L 369, 17.12.2011, bls. 14.

VÍÐAUKI

Eftirfarandi færsla bætist við í I. viðauka við tilskipun 98/8/EB:

Nr.	Almennt heiti	IU/PAC-heiti Auðkennisnúmer	Lágmarks- hreinleiki virka efnisins ^(*)	Dagsetning færslu á skrá	Lokadagur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr., nema þegar ein af undanþágunum, sem tilgreindar eru í neðanmálsgrein við þessa fyrirsögn, gildir ^(**)	Færsla á skrá gildir til og með	Vöruflokkur	Sértæk ákvæði ^(***)
„63	Diflúbensúrón	1-(4-klórfenýl)-3-(2,6-diflurbensóýl)úrea EB-nr.: 252-529-3 CAS-nr.: 35367-38-5	960 g/kg	1. febrúar 2015	31. janúar 2017	31. janúar 2025	18	Áhættumatíð á vettvangi Sambandsins náði ekki til allrar hugsanlegrar notkunar og sviðsmynda af váhrifum; tiltekin notkun og sviðsmyndir af váhrifum, s.s. notkun utandyra, notkun sem er ekki í atvinnuskyni og váhrif á búfé, voru undanskilin. Þegar aðildarríkin meta umsókn um leyfi fyrir vöru í samræmi við 5. gr. og VI. viðauka skulu þau meta, þegar við á fyrir tiltekna vöru, þá notkun eða þær sviðsmyndir af váhrifum og þá áhættu fyrir hópa manna og umhverfshólf sem ekki fékk tilhlýðilega umfjöllun í áhættumatinu sem fram fór á vettvangi Evrópusambandsins. Þegar um er að ræða vörur sem innihalda diflúbensúrón, sem getur leitt af sér efnaleifar í matvælum eða föðri, skulu aðildarríkin ganga úr skugga um hvort þörf sé á að fastseja ný eða breyta gildandi hámarksgildum leifa í samræmi við reglugerð (EB) nr. 470/2009 eða reglugerð (EB) nr. 396/2005, með sérstaka áherslu á umbrotsefnið p-klóránilín, sem hefur erfðáhrif í glasi, og gripa til hvers kyns viðeigandi ráðstafana til að draga úr áhættu sem tryggja að ekki sé farið yfir gildandi hámarksgildi leifa. Aðildarríkin skulu sjá til þess að leyfi séu háð eftirfarandi skilyrðum, nema hægt sé að sýna fram á það í umsókninni um leyfi fyrir vörunni að unnt sé að draga úr áhættu þannig að hún verði ekki meiri en svo að við megi una: 1) Þeir sem nota efnið í atvinnuskyni skulu nota viðeigandi persónuhlífar.

Nr.	Almennt heiti	IUPAC-heiti Auðkennisnúmer	Lágmarks- hreinleiki virka efnisins ^(*)	Dagsetning færslu á skrá	Lokadagur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. nema þegar ein af undanþágunum, sem tilgreindar eru í neðanmálsgrein við þessa fyrirsögn, gildir ^(**)	Færsla á skrá gildir til og með	Vöruflokkur	Sértæk ákvæði ^(***)
								2) Vöruupplýsingar skulu fela í sér þá kröfu að vörurnar séu aðeins notaðar á þurran húsdýraábúð og að fagfólk sjái til þess að húsdýraábúðurinn hafi farið gegnum algera, loftháða mylingu áður en hann er notaður á akurland. 3) Vörurnar skulu ekki notaðar í vatnskerfum.⁴

(*) Hreinleiki sem er tilgreindur í þessum dálki var lágmarkshreinleiki virka efnisins sem var metið í vörinni sem sett er á markað má vera af jafngildum eða ólíkum hreinleika ef það reynist tæknilega jafngilt efninu sem var metið.

(**) Vörðandi vörur sem innihalda fleiri en eitt virkt efni sem fellur undir 2. mgr. 16. gr., er frestur til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. sá dagur þegar síðasta virka efnið í vörinni er fært á skrá í þessum viðauka. Vörðandi vörur sem voru fyrst leyfðar innan við 120 dögum fyrir lokadaginn til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr., og lögð var fram fullgerð umsókn um gagnkvæma viðurkenningu í samræmi við 1. mgr. 4. gr. innan 60 daga frá veitingu fyrsta leyfisins, skal framlengja frestinn til að uppfylla 3. mgr. 16. gr. í tengslum við þá umsókn í 120 daga frá móttöku fullgerðrar umsóknar um gagnkvæma viðurkenningu. Vörðandi vörur sem aðildarríki hefur óskað eftir að fá undanþágu fyrir frá gagnkvæmri viðurkenningu í samræmi við 4. mgr. 4. gr., er fresturinn til að uppfylla ákvæði 3. mgr. 16. gr. framlengdur í 30 daga frá samþykki ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar í samræmi við aðra undirgrein 4. mgr. 4. gr.

(***) Við framkvæmd sameiginlegu meginreglnanna í VI. viðauka skal vera umt að nálgast efni og niðurstöður matsskýrshanna á vefbetri framkvæmdastjórnarinnar: <http://ec.europa.eu/comm/environment/biocides/index.htm>

REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (ESB) nr. 722/2012

2013/EES/46/22

frá 8. ágúst 2012

um tilteknar kröfur að því er varðar kröfurnar sem mælt er fyrir um í tilskipunum ráðsins 90/385/EBE og 93/42/EBE varðandi virk, ígræðanleg lækningatæki og lækningatæki þar sem vefir, upprunnir úr dýraríkinu, eru notaðir við framleiðsluna (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af tilskipun ráðsins 90/385/EBE frá 20. júní 1990 um samræmingu laga aðildarríkjanna um virk, ígræðanleg lækningatæki⁽¹⁾, einkum 10. gr. c,

með hliðsjón af tilskipun ráðsins 93/42/EB frá 14. júní 1993 um búnað um borð í skipum⁽²⁾, einkum 17. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Sérstækar reglur um lækningatæki, þar sem vefir, upprunnir úr dýraríkinu, eru notaðir við framleiðsluna, voru fyrst samþykktar með tilskipun framkvæmdastjórnarinnar 2003/32/EB frá 23. apríl 2003 um nákvæmar forskriftir varðandi kröfurnar sem mælt er fyrir um í tilskipun ráðsins 93/42/EBE að því er tekur til lækningatækja þar sem vefir, upprunnir úr dýraríkinu, eru notaðir við framleiðsluna⁽³⁾. Þessi tilskipun gildi eingöngu um lækningatæki sem falla undir gildissvið tilskipunar 93/42/EBE.
- 2) Til að viðhalda öflugu öryggi og heilsuvernd gegn áhættu á því að svampheilkvillar berist úr dýrum í sjúklinga eða annað fólk með lækningatækjum sem eru framleidd með eða úr ólífvænlegum dýravefjum eða afleiðum þeirra sem hafa verið gerð ólífvænleg, þ.m.t. sérsníðuð tæki og tæki til klínískra rannsókna, er nauðsynlegt að uppfæra reglurnar sem mælt er fyrir um í tilskipun 2003/32/EB, á grundvelli reynslunnar af beitingu þeirrar tilskipunar, og beita þeim einnig gagnvart virkum, ígræðanlegum lækningatækjum sem eru framleidd með eða úr ólífvænlegum vefjum, upprunnum úr dýraríkinu, sem falla undir gildissvið tilskipunar 90/385/EBE.
- 3) Með tilliti til þess að með þessari ráðstöfun er mælt fyrir um skýrar og ítarlegar reglur sem gefa aðildarríkjunum ekki færi á mismunandi lögleiðingu þá er reglugerð viðeigandi lagagerningur og skal koma í stað tilskipunar 2003/32/EB.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 212, 9.8.2012, bls. 3. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 141/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á II. viðauka (Tæknilegar reglugerðir, staðlar, prófanir og vottun) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 189, 20.7.1990, bls. 17.

⁽²⁾ Stjtið. EB L 169, 12.7.1993, bls. 1.

⁽³⁾ Stjtið. ESB L 105, 24.4.2003, bls. 18.

- 4) Áður en virk, ígræðanleg lækningatæki og lækningatæki í III. flokki, í samræmi við flokkunarreglurnar sem eru settar fram í IX. viðauka við tilskipun 93/42/EBE, eru sett á markað eða tekið í notkun skulu þau, hvort sem uppruni þeirra er í Evrópusambandinu eða þau eru flutt inn frá þriðju löndum, sett í samræmistat samkvæmt þeim aðferðum sem mælt er fyrir um í 1. mgr. 9. gr. tilskipunar 90/385/EBE og í 1. mgr. 11. gr. tilskipunar 93/42/EBE, eftir því sem við á. Í 1. viðauka við tilskipun 90/385/EBE og I. viðauka við tilskipun 93/42/EBE, eftir því sem við á, eru settar fram grunnkröfurnar sem virk, ígræðanleg lækningatæki og önnur lækningatæki skulu uppfylla í þessu tilliti.

- 5) Að því er varðar virk, ígræðanleg lækningatæki og önnur lækningatæki sem eru framleidd með eða úr dýravefjum, upprunnum úr dýraríkinu, er nauðsynlegt að samþykka nákvæmari forskriftir í tengslum við kröfurnar sem settar eru fram í 6. lið 1. viðauka við tilskipun 90/385/EBE og í liðum 8.1 og 8.2 í I. viðauka við tilskipun 93/42/EBE. Enn fremur er rétt að tilgreina tilteknar þætti sem tengjast áhættugreiningu og áhættustjórnun innan ramma aðferðanna við samræmistat sem um getur í 9. gr. tilskipunar 90/385/EBE annars vegar og 11. gr. tilskipunar 93/42/EBE hins vegar.

- 6) Með reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1069/2009 frá 21. október 2009 um heilbrigðisreglur að því er varðar aukaafurðir úr dýrum sem ekki eru ætlaðar til manneldis⁽⁴⁾ eru sett ákvæði um uppruna efna sem eru notuð í framleiðslu lækningatækja. Rétt þykir að mæla fyrir um viðbótarákvæði um notkun slíkra efna sem upphafsvefja til framleiðslu lækningatækja.

- 7) Evrópskar og alþjóðlegar vísindastofnanir, eins og t.d. Lyfjastofnun Evrópu⁽⁵⁾, Matvælaöryggisstofnun Evrópu⁽⁶⁾, fyrrverandi vísindastýrnfnd⁽⁷⁾ og fyrrverandi vísindanefnd um lyf og lækningatæki⁽⁸⁾, samþykktu nokkur álit, sem varða öryggi lækningatækja, um sérstök áhættuefni og um lágmörkun áhættunnar á útbreiðslu smitefna svampheilkvilla dýra.

⁽⁴⁾ Stjtið. ESB L 300, 14.11.2009, bls. 1.

⁽⁵⁾ Leiðbeiningar sem miða að því að draga, sem framast er kostur, úr áhættu á að smitefni smitandi svampheilkvilla í dýrum berist með manna- og dýralyfjum (Lyfjastofnun Evrópu/410/01 endursk. 3) (Stjtið. ESB C 73, 5.3.2011, bls. 1).

⁽⁶⁾ <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bse.htm>

⁽⁷⁾ http://ec.europa.eu/food/fs/bse/scientific_advice08_en.print.html

⁽⁸⁾ Sjá http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/opinions/scmpmd/index_en.htm

- 8) Aðildarríkin skulu sannreyna að tilgreindu aðilarnir, sem eru tilnefndir til að meta samræmi lækningatækja sem eru framleidd með eða úr dýravefjum, búi yfir nauðsynlegri sérfræðikunnáttu og nýjustu þekkingu til að framkvæma það verk.
- 9) Fresturinn, sem er veittur lögbærum yfirvöldum aðildarríkjanna til athugunar í tengslum við yfirlitsmatsskýrslu tilkynntu aðilanna, skal vera styttri fyrir lækningatæki, sem eru framleidd með upphafsefni sem aðalskrifstofa Evrópsku lyfjaskrárinnar hefur vottað, en þegar óvottað efni er notað. Í báðum tilvikum skal vera hægt að stytta stöðvunartímabilið.
- 10) Til að auðvelda snurðulausa umbreytingu yfir í nýju kröfurnar er rétt að kveða á um viðeigandi umbreytingartímabil þannig að hægt sé að halda áfram að setja virk, ígræðanleg lækningatæki, sem þegar falla undir EB-vottorð um hönnunareftirlit eða EB-gerðarprófunarvottorð, á markað eða taka þau í notkun.
- 11) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit nefndarinnar um lækningatæki sem komið var á fót skv. 2. mgr. 6. gr. tilskipunar 90/385/EBE.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

1. Í þessari reglugerð er mælt fyrir um sérstakar kröfur varðandi setningu lækningatækja á markað eða töku þeirra í notkun, þ.m.t. virkra, ígræðanlegra lækningatækja sem eru framleidd með eða úr dýravefjum, sem hafa verið gerðir ólífvænlegir, eða ólífvænlegum afurðum sem eru unnar úr dýravefjum.

2. Þessi reglugerð gildir um dýravefi, sem og um afleiður þeirra, sem koma úr nautgripum, sauðfê og geitum, hjartardýrum, elgum, minkum og köttum.

3. Kollagen, gelatín og tólg, sem eru notuð við framleiðslu lækningatækja, skulu a.m.k. uppfylla kröfur um að vera hæf til manneldis sem mælt er fyrir um í reglugerð (EB) nr. 1069/2009.

4. Eftirtalið skal undanþegið ákvæðum þessarar reglugerðar:

- a) tólgarafleiður, sem eru unnar við skilyrði sem eru a.m.k. jafnströng og þau sem mælt er fyrir um í 3. hluta I. viðauka,
- b) lækningatæki sem um getur í 1. mgr. og ekki er ætlað að komast í snertingu við mannslíkamann eða er aðeins ætlað að komast í snertingu við óskaddaða húð.

2. gr.

Í þessari reglugerð er merking eftirfarandi hugtaka sem hér segir en auk þess gilda skilgreiningarnar í tilskipun 90/385/EBE og tilskipun 93/42/EBE:

- a) „fruma“: smæsta byggingareining allra lífvera sem getur lifað sjálfstætt og endurnýjað sjálfa sig í hentugu umhverfi,
- b) „vefur“: hópur af frumum og/eða utanfrumuefni,
- c) „afleiða“: efni sem er fengið úr dýravef með einni eða fleiri meðferðum, umbreytingum eða vinnsluþrepum,
- d) „ólífvænlegur“: án möguleika á efnaskiptum eða fjölgun,
- e) „smitandi svampheilakvillar“: allar tegundir smitandi svampheilakvilla sem smitast, eins og skilgreint er í a-lið 1. mgr. 3. gr. reglugerðar Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 999/2001 ⁽⁹⁾,
- f) „smitefni smitandi svampheilakvilla“: óflokkaðir sjúkdómsvaldar sem geta borið með sér smitandi svampheila-kvilla,
- g) „skerðing, eyðing eða fjarlæging“: ferli þar sem dregið er úr magni smitefna smitandi svampheilakvilla, þeim eytt eða þeir fjarlægðir til að koma í veg fyrir sýkingu eða sjúkdómsvaldandi áhrif,
- h) „óvirkjun“: ferli þar sem dregið er úr getu smitefna smitandi svampheilakvilla til að sýkja eða hafa sjúkdómsvaldandi áhrif,
- i) „upprunaland“: landið eða löndin þar sem viðkomandi dýr er borið, alið og/eða því er slátrað,
- j) „upphafsefni“: hráefni eða aðrar afurðir úr dýrarikinu sem eru notaðar við framleiðslu tækjanna, sem um getur í 1. mgr. 1. gr., eða sem tækin eru framleidd úr.

3. gr.

1. Áður en umsókn um samræmismat skv. 9. gr. (1. mgr.) tilskipunar 90/385/EBE eða 11. gr. (1. mgr.) tilskipunar 93/42/EBE er lögð fram skal framleiðandi lækningatækja, sem um getur í 1. gr. (1. mgr.) þessarar reglugerðar, eða viðurkenndur fulltrúi hans beita fyrirkomulaginu við áhættugreiningu og áhættustjórnun sem sett er fram í I. viðauka við þessa reglugerð.

2. Að því er varðar sérsmíðuð tæki og tæki, sem ætluð eru til klínískra rannsókna, sem falla undir gildissvið 1. mgr. 1. gr. skal í yfirlýsingu framleiðandans eða viðurkennds fulltrúa hans og í upplýsingaskjölunum í samræmi við 6. viðauka við tilskipun 90/385/EBE eða VIII. viðauka við tilskipun 93/42/EBE, eftir því sem við á, einnig fjalla um samræmi við sérstöku kröfurnar sem eru settar fram í 1. hluta I. viðauka við þessa reglugerð.

4. gr.

1. Aðildarríkin skulu sannprófa að aðilar, sem eru tilkynntir skv. 11. gr. tilskipunar 90/385/EBE eða 16. gr. tilskipunar 93/42/EBE, búi yfir nýjustu þekkingu á lækningatækjunum,

⁽⁹⁾ Stjtið. ESB L 147, 5.7.2001, bls. 1.

sem um getur í 1. mgr. 1. gr., svo að þeir geti metið hvort tækin samrýmist ákvæðum tilskipunar 90/385/EBE eða tilskipunar 93/42/EBE, eftir því sem við á, og sértæku kröfunum sem mælt er fyrir um í I. viðauka við þessa reglugerð. Aðildarríkin skulu sannprófa reglulega að þessir aðilar viðhaldi tilskilinni, nýjustu þekkingu og sérfræðikunnáttu.

Ef þörf er á því, á grundvelli sannprófunarinnar, að aðildarríki breyti verkefnum tilkynnts aðila skal það aðildarríki tilkynna framkvæmdastjórninni og öðrum aðildarríkjum um það.

2. Aðildarríkin skulu tilkynna framkvæmdastjórninni og öðrum aðildarríkjum um niðurstöðu sannprófunarinnar, sem um getur í fyrsta málslið 1. mgr., fyrir 28. febrúar 2013.

5. gr.

1. Samræmismatsaðferðirnar fyrir lækningatæki, sem um getur í 1. mgr. 1. gr., skulu fela í sér mat á því hvort tækin samræmist grunnkröfum tilskipunar 90/385/EBE eða tilskipunar 93/42/EBE, eftir því sem við á, og sérstöku kröfunum sem mælt er fyrir um í I. viðauka við þessa reglugerð.

2. Tilkynntir aðilar skulu meta upplýsingaskjölin, sem framleiðandinn leggur fram, til að sannprófa að kostir tækisins vegi þyngra en eftirstæðir áhættuþættir. Sérstakt tillit skal taka til eftirfarandi:

- áhættugreiningar- og áhættustjórnunarferlis framleiðandans,
- rökstuðningsins fyrir notkun dýravefja eða afleiða þeirra, að teknu tilliti til möguleika á notkun áhættuminni vefja eða tilbúinna staðgönguefna,
- niðurstaðna rannsókna á eyðingu og óvirkjun eða niðurstaðna greiningar á viðeigandi heimildum,
- eftirlits framleiðandans með uppruna hráefna, fullnum vörum, framleiðsluferli, prófunum og undirverktökum,
- þörfinni á því að gera úttekt á þáttum, er varða uppruna og vinnslu dýravefja og afleiða þeirra, og ferlum til eyðingar eða óvirkjunar sýkla, þ.m.t. aðgerðir birgja.

3. Við mat á áhættugreiningu og áhættustjórnun innan ramma samræmismatsaðferðanna skulu tilkynntir aðilar taka tillit til hæfisvottorðs vegna smitandi svampheilakvilla sem aðalskrifstofa Evrópsku lyfjaskrárinnar gefur út, hér á eftir kallað „hæfisvottorð vegna smitandi svampheilakvilla“, fyrir upphafsefni, ef slíkt vottorð er fyrir hendi.

Þegar þörf er á viðbótarupplýsingum til að meta hæfi upphafsefna fyrir tiltekið lækningatæki geta tilkynntir aðilar gert kröfu um framlagningu viðbótarupplýsinga til að hægt sé að vinna matið sem er tilgreint í 1. og 2. mgr.

4. Áður en EB-hönnunarprófunarvottorð eða EB-gerðarprófunarvottorð er gefið út skulu tilkynntu aðilarnir, með milligöngu lögbærs yfirvalds síns, hér á eftir nefnt „lögbært samræmingaryfirvald“ upplýsa lögbær yfirvöld annarra aðildarríkja og framkvæmdastjórnina um matið, sem þeir hafa framkvæmt skv. 2. mgr., með yfirlitsmatsskýrslu í samræmi við II. viðauka við þessa reglugerð.

5. Lögbær yfirvöld aðildarríkjanna geta lagt fram athugasemdir um yfirlitsmatsskýrsluna, sem um getur í 4. mgr., innan eftirfarandi fresta:

- að því er varðar lækningatæki úr upphafsefnum sem hæfisvottorði vegna smitandi svampheilakvilla, eins og um getur í 3. mgr., hefur verið framvísað fyrir: innan fjögurra vikna frá deginum þegar tilkynnti aðilinn veitti lögbæra samræmingaryfirvaldinu upplýsingar í samræmi við 4. mgr.,
- að því er varðar lækningatæki úr upphafsefnum sem hæfisvottorði vegna smitandi svampheilakvilla hefur ekki verið framvísað fyrir: innan 12 vikna frá deginum þegar tilkynnti aðilinn veitti lögbæra samræmingaryfirvaldinu upplýsingar í samræmi við 4. mgr.

Lögbær yfirvöld aðildarríkjanna og framkvæmdastjórnin geta gert samkomulag um að stytta frestina sem settir eru fram í a- og b-liðum.

6. Tilkynntu aðilarnir skulu taka tilhlýðilegt tillit til athugasemda sem þeim berast í samræmi við 5. mgr. Þeir skulu gefa lögbæra samræmingaryfirvaldinu skýringu varðandi afstöðu sína, þ.m.t. tilhlýðilegan rökstuðning fyrir því að taka ekki til greina eina eða fleiri af athugasemdunum sem berast, og tilkynna því um endanlegar ákvarðanir sínar og samræmingaryfirvaldið skal svo gera þær aðgengilegar framkvæmdastjórninni og lögbæru yfirvöldunum sem athugasemdirnar komu frá.

7. Framleiðandinn skal safna upplýsingum um breytingar varðandi dýravefinn eða afleiður hans, sem eru notuð í tækið, eða um áhættu á smitandi svampheilakvilla í tengslum við tækið og meta þessar upplýsingar og leggja fyrir tilkynnta aðilann. Þegar slíkar upplýsingar benda til aukningar á heildaráhættunni á smitandi svampheilakvilla gilda ákvæði 1.-6. mgr.

6. gr.

Án þess að það hafi áhrif á 2. mgr. 7. gr. skulu aðildarríkin gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til að tryggja að lækningatækin, sem um getur í 1. mgr. 1. gr., séu aðeins sett á markað og/eða tekin í notkun ef þau eru í samræmi við ákvæði tilskipunar 90/385/EBE eða tilskipunar 93/42/EBE, eftir því sem við á, og sérstöku kröfunar sem mælt er fyrir um í þessari reglugerð.

7. gr.

1. Handhafar EB-vottorða um hönnunareftirlit eða EB-gerðarprófunarvottorða, sem gefin voru út fyrir 29. ágúst 2013 vegna virkra, ígræðanlegra lækningatækja sem um getur í 1. mgr. 1. gr., skulu sækja um EB-viðbótarvottorð um hönnunareftirlit eða EB-viðbótarvottorð um gerðarprófun hjá tilkynntum aðila sínum til staðfestingar á því að farið sé að sérstöku kröfunum sem mælt er fyrir um í I. viðauka við þessa reglugerð.

2. Fram til 29. ágúst 2014 skulu aðildarríkin samþykkja að virk, ígræðanleg lækningatæki, sem um getur í 1. mgr. 1. gr. og heyra undir EB-vottorð um hönnunareftirlit eða EB-gerðarprófunarvottorð sem gefið er út fyrir 29. ágúst 2013, séu sett á markað og tekin í notkun.

8. gr.

Tilskipun 2003/32/EB er felld úr gildi frá og með 29. ágúst 2013.

Líta ber á tilvísanir í niðurfelldu tilskipunina sem tilvísanir í þessa reglugerð.

9. gr.

Reglugerð þessi öðlast gildi á tuttugasta degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Hún kemur til framkvæmda frá 29. ágúst 2013, að undanskilinni 4. gr. sem kemur til framkvæmda á gildistökudegi þessarar reglugerðar.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 8. ágúst 2012.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar

forseti.

José Manuel BARROSO

I. VIÐAUKI

1. ÁHÆTTUGREINING OG ÁHÆTTUSTJÓRNUN

1.1. Rök fyrir notkun dýravefja eða afleiða þeirra

Framleiðandi skal, á grundvelli þess heildarfyrirkomulags sem hann notar við áhættugreiningu og áhættustýringu fyrir tiltekið lækningatæki, færa rök fyrir þeirri ákvörðun sinni að nota dýravefi eða afleiður þeirra, sem um getur í 1. gr. (þar sem dýrategund, vefir og uppruni eru tilgreind), að teknu tilliti til klínísks ávinnings, hugsanlegrar, eftirstæðrar áhættu og viðeigandi staðgönguefna (s.s. áhættuminni vefja eða tilbúinna staðgönguefna).

1.2. Ferli áhættumats

Framleiðandi tækja, sem eru framleidd með eða úr dýravefjum eða afleiðum þeirra, sem um getur í lið 1.1, skal beita viðeigandi og vel skjalfestri áhættugreiningar- og áhættustýringaráætlun, sem nær yfir alla viðeigandi þætti sem tengjast smitandi svampheilakvilla, til þess að tryggja öfluga vernd fyrir sjúklinga og notendur. Hann skal sanngreina hættur og leggja mat á áhættuþættina sem tengjast þessum vefjum eða afleiðum, taka saman skjöl um ráðstafanir sem hafa verið gerðar til að lágmarka smithættu og sýna fram á að eftirstæð áhætta í tengslum við tæki, sem er framleitt með eða úr slíkum vefjum eða afleiðum, sé viðunandi að teknu tilliti til fyrirhugaðrar notkunar og ávinningsins af tækinu.

Öryggi tækis, með tilliti til möguleikans á því að það beri með sér smitefni smitandi svampheilakvilla, er háð öllum þáttunum, sem lýst er í lið 1.2.1–1.2.8, og framleiðandinn skal greina þá og meta og hafa stjórn á þeim. Saman ákvarða þessar ráðstafanir öryggi tækisins.

Framleiðandinn skal að lágmarki taka til athugunar eftirfarandi lykilþrep:

- a) að velja upphafsefni (vefi eða afleiður) sem teljast heppileg að því er varðar hugsanlega mengun þeirra af smitefnum smitandi svampheilakvilla (sjá 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3 og 1.2.4), að teknu tilliti til frekari söfnunar, meðhöndlunar, flutnings, geymslu og vinnslu,
- b) að beita framleiðsluáferð til að fjarlægja eða óvirkja smitefni smitandi svampheilakvilla í vefjum eða afleiðum þeirra sem eru undir upprunaeftirliti (sjá 1.2.5),
- c) að viðhalda kerfi til söfnunar og mats á framleiðslu og fullunnum vörum að því er varðar breytingar sem geta haft áhrif á mat á því hversu vel þau þrep hæfi sem um getur í a- og b-lið.

Enn fremur skal framleiðandi taka tillit til eiginleika tækisins og fyrirhugaðrar notkunar þess (sjá 1.2.6, 1.2.7 og 1.2.8).

Við framkvæmd áhættugreiningar- og áhættustýringaráætlunarinnar skal framleiðandi taka tilhlýðilegt tillit til viðeigandi, birtra álita sem viðkomandi evrópskar eða alþjóðlegar vísindanefndir eða -aðilar, s.s. vísindastýrðirnefndin, Matvælaöryggisstofnun Evrópu, Lyfjastofnun Evrópu, Alþjóðadýraheilbrigðisstofnunin og Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin, hafa samþykkt.

1.2.1. *Dýr sem uppruni efnis*

Áhættan á smitandi svampheilakvilla tengist upprunategund, stofnum og eðli upphafsvefjarins. Þar eð smitandi svampheilakvilla safnast upp á nokkurra ára meðgöngutímabili er talið að það minnki áhættuna að velja efni úr ungum, heilbrigðum dýrum. Áhættusöm dýr, s.s. sjálfdaud dýr, dýr sem er slátrað í neyð og dýr sem grunur leikur á að séu með smitandi svampheilakvilla, skulu útilokuð sem uppruni efnis.

1.2.2. *Landfræðilegur uppruni*

Við mat á áhættu í upprunalandinu skal taka tillit til ákvörðunar framkvæmdastjórnarinnar 2007/453/EB frá 29. júní 2007 um að ákvarða stöðu aðildarríkja, þriðju landa eða tiltekinna svæða innan þeirra með tilliti til kúariðu út frá áhættu á sjúkdómnum ⁽¹⁰⁾.

1.2.3. *Eðli upphafsvefjar*

Framleiðandi skal taka tillit til flokkunar áhættuþátta í tengslum við mismunandi gerðir upphafsvefja eins og skilgreint er í viðmiðunarreglum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar um smitdreifingu smitandi

⁽¹⁰⁾ Stjtið. ESB L 172, 30.6.2007, bls. 84.

svampheilakvilla í vefjum (WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies, 2006), með áorðnum breytingum. Val á uppruna dýravefjar skal fara þannig fram að eftirliti með rekjanleika og heilleika upprunavefjar sé viðhaldið. Þegar við á skal dýralæknir skoða dýrin fyrir og eftir slátrun.

Auk þess gildir reglugerð (EB) nr. 1069/2009.

Án þess að það hafi áhrif á ákvæði eftirfarandi málsgreinar skal aðeins nota efni úr 3. flokki í samræmi við 10. gr. reglugerðar (EB) nr. 1069/2009.

Framleiðandinn skal ekki velja dýravef eða afleiður hans sem hafa verið sett í flokk með hugsanlega mjög smitandi efnunum með tilliti til smitandi svampheilakvilla nema í undantekningartilvikum þegar nauðsynlegt er að nota slík efni og tekið er tillit til mikils ávinnings sjúklingsins og þess að ekki er um annan upphafsvef að ræða.

Að því er varðar nautgripi, sauðfé og geitur skulu efni á listanum yfir sérstök áhættuefni, sem mælt er fyrir um í V. viðauka við reglugerð (EB) nr. 999/2001, teljast hugsanlega mjög smitandi með tilliti til smitandi svampheilakvilla.

1.2.4. *Eftirlit með slátrun og vinnslu til að koma í veg fyrir víxlmengun*

Framleiðandinn skal sjá til þess að áhættunni á víxlmengun við slátrun, söfnun, vinnslu, meðhöndlun, geymslu og flutning sé haldið í lágmarki.

1.2.5. *Óvirkjun eða fjarlæging smitefna smitandi svampheilakvilla*

1.2.5.1. Þegar um er að ræða tæki sem þola ekki að fara í gegnum óvirkjunar- eða eyðingarferli án þess að verða fyrir óviðunandi skemmdum þarf framleiðandinn aðallega að reiða sig á eftirlit með uppruna.

1.2.5.2. Þegar um er að ræða önnur tæki þarf framleiðandinn, ef hann setur fram fullyrðingar um að framleiðsluferli geti fjarlægt eða óvirkað smitefni smitandi svampheilakvilla, að rökstyðja þær með viðeigandi gögnum.

Unnt er að nota tilheyrandi upplýsingar úr viðeigandi, birtum vísindaskrifum til að rökstyðja fullyrðingar um óvirkjunar- og eyðingarþætti ef þau sértæku ferli, sem um getur í vísindaskrifunum, eru sambærileg þeim sem eru notuð fyrir viðkomandi tæki. Þessi leit og greining skal einnig ná til fyrirbyggjandi, vísindalegra álitsgerða sem evrópsk eða alþjóðleg vísindanefnd eða -aðili kann að hafa samþykkt. Nota skal þessar álitsgerðir sem tilvísun í þeim tilvikum þegar álit stangast á.

Ef heimildaleit dugar ekki til að rökstyðja fullyrðingarnar skal framleiðandinn gera sérstaka vísindalega óvirkjunar- eða eyðingarrannsókn, eins og við á, og þarf að hafa eftirfarandi atriði í huga:

- a) greindar hættur sem tengjast viðkomandi vef,
- b) auðkenningu tilheyrandi smitefnafyrirmynda,
- c) rök fyrir vali á tilteknum samsetningum smitefnafyrirmynda,
- d) auðkenningu á því þrepi og/eða áfanga sem er valinn fyrir fjarlægingu eða óvirkjun smitefna smitandi svampheilakvilla,
- e) upplýsingaskjöl um breytur (e. *parameter*) fyrir hverja gildingarrannsókn sem gerð er og varðar óvirkjun eða eyðingu smitandi svampheilakvilla,
- f) útreikning á skerðingarstuðlunum.

Framleiðandinn skal beita viðeigandi, skjalfestum verklagsreglum til að tryggja að giltu vinnslubreytnum sé beitt við venjubundna framleiðslu.

Í lokaskýrslu skulu koma fram breytur og viðmiðunarmörk í framleiðslunni sem hafa sérstaka þýðingu fyrir árangurinn af óvirkjunar- eða eyðingarferlinu.

1.2.6. *Magn dýravefja eða afleiða þeirra sem þarf til að framleiða eina einingu af lækningatækinu*

Framleiðandi skal meta hversu mikið af öðrum vefjum eða afleiðum þeirra, sem eru upprunnar úr dýraríkinu, þurfi til að framleiða eina einingu af lækningatækinu. Framleiðandi skal meta hvort framleiðsluferlið geti hugsanlega aukið innihald smitefna smitandi svampheilakvilla í upphafsvefjum úr dýrum eða í afleiðum þeirra.

1.2.7. *Vefir eða afleiður þeirra, upprunnar úr dýrarikinu, sem komast í snertingu við sjúklinga eða notendur*

Framleiðandinn skal taka tillit til:

- a) hámarks magns dýravefja eða afleiða þeirra sem komast í snertingu við sjúklinginn eða notanda þegar eitt lækningatæki er notað,
- b) svæðisins, sem vefurinn eða afleiðurnar komast í snertingu við, yfirborðs þess, gerðar (t.d. húð, slímhúð, heili) og ástands (t.d. heilbriggt eða skemmt),
- c) gerðar vefjanna eða afleiðanna sem komast í snertingu við sjúklinga eða notendur,
- d) hversu lengi tækið á að vera í snertingu við líkamann (þ.m.t. lífsundrandi áhrif (e. *bioresorption effect*)), og
- e) þess fjölda lækningatækja sem hægt er að nota í tiltekinni aðgerð eða, ef unnt er, á ævi sjúklings eða notanda.

1.2.8. *Íkomuleið*

Við áhættumatið skal framleiðandi taka tillit til íkomuleiðar eins og tilgreint er í vöruupplýsingunum.

1.3. **Endurskoðun á áhættumati**

Framleiðandinn skal koma á og viðhalda kerfisbundinni aðferð til að skoða upplýsingar sem fást um lækningatækið eða svipuð tæki í áfanganum eftir framleiðslu. Upplýsingarnar skulu metnar eftir hugsanlegu vægi þeirra með tilliti til öryggis, sérstaklega í einhverjum af eftirfarandi tilvikum:

- a) ef hætta greinist sem áður var óþekkt,
- b) ef sú áhætta, sem áætlað er að fylgi tiltekinni hættu, breytist eða er ekki lengur viðunandi,
- c) ef upphaflegt mat er ógilt á annan hátt.

Í þeim tilvikum, sem sett eru fram í a-, b- eða c-lið, skal framleiðandi nota niðurstöður matsins sem ilag í áhættustjórnunarferlið.

Í ljósi þessara nýju upplýsinga skal skoða viðeigandi áhættustjórnunarráðstafanir vegna tækisins (þ.m.t. rök fyrir vali á dýravef eða afleiðu hans). Ef möguleiki er á því að eftirstæð áhætta eða álit á því hvort hún sé viðunandi hafi breyst skal endurmeta og rökstyðja áhrif þess á þær áhættustjórnunarráðstafanir sem áður voru framkvæmdar.

Skjal festa skal niðurstöður þessa mats.

2. **MAT TILKYNNTRA AÐILA**

Að því er varðar lækningatækin sem um getur í 1. mgr. 1. gr. skulu framleiðendur láta tilkynntu aðilunum, sem um getur í 4. gr., í té allar viðeigandi upplýsingar til að unnt sé að meta áhættugreiningar- og áhættustýringaráætlun þeirra í samræmi við 2. mgr. 5. gr.

2.1. **Miðlun upplýsinga til tilkynnta aðilans um breytingar og nýjar upplýsingar**

Allar breytingar varðandi uppruna, söfnun, meðhöndlun, vinnslu og óvirkjun eða eyðingu, sem og allar nýjar upplýsingar um áhættu á smitandi svampheilakvilla sem framleiðandi safnar og eiga við um lækningatækið og gætu breytt niðurstöðu áhættumats framleiðandans, skulu tilkynntar til tilkynnta aðilans og þurfa að hljóta samþykki hans, eftir atvikum, áður en þær koma til framkvæmda.

2.2. **Endurnýjun vottorða**

Tilkynnti aðilinn skal, í tengslum við ákvörðun sína varðandi framlengingu EB-hönnunarprófunarvottorðs eða EB-gerðarprófunarvottorðs um að hámarki fimm ár í viðbót í samræmi við 8. mgr. 9. gr. tilskipunar 90/385/EEB eða 11. mgr. 11. gr. tilskipunar 93/42/EEB, eins og við á, skoða a.m.k. eftirfarandi þætti að því er varðar þessa reglugerð:

- a) uppfærðan rökstuðning fyrir notkun dýravefja eða afleiða þeirra, þ.m.t. samanburð við áhættuminni vefi eða tilbúin staðgönguefni,
- b) uppfærða áhættugreiningu,
- c) uppfært klínískt mat,
- d) uppfærð prófunargögn og/eða rök, t.d. í tengslum við núverandi samhæfða staðla,
- e) sanngreiningu á öllum breytingum sem hafa verið gerðar síðan upprunalega vottorðið var gefið út (eða endurnýjað síðast) og sem gætu haft áhrif á áhættuna á smitandi svampheilakvilla,
- f) sönnunargögn fyrir því að hönnunarskjölin séu enn í samræmi við nýjustu og fullkomnustu tækni með tilliti til áhættu á smitandi svampheilakvilla.

2.3. Aukin heildaráhætta á smitandi svampheilakvilla

Komist tilkynntur aðili að þeirri niðurstöðu, á grundvelli upplýsinga sem eru lagðar fram í samræmi við lið 2.1 eða 2.2, að heildaráhættan á smitandi svampheilakvilla hafi aukist í tengslum við tiltekið lækningatæki skal sá tilkynnti aðili fylgja verklaginu sem sett er fram í 5. gr.

3. STRÖNG VINNSLUFERLI FYRIR TÓLGARAFLEIÐUR EINS OG UM GETUR Í 4. MGR. 1. GR. ÞESSARAR REGLUGERÐAR

- Transesterun eða vatnsrof við ekki minna en 200 °C í a.m.k. 20 mínútur undir þrýstingi (framleiðsla á glýseróli, fitusýrum og fitusýruesterum),
- Sápumyndun með 12 M NaOH (framleiðsla á glýseróli og sápu)
 - við ekki minna en 95 °C í a.m.k. 3 klst.
 - við ekki minna en 140 °C undir þrýstingi í a.m.k. 8 mínútur eða við jafngild skilyrði,
- Eiming við 200 °C

II. VIÐAUKI

Yfirlitsmatsskýrsla í samræmi við 4. mgr. 5. gr. reglugerðar (EB) nr. 722/2012

Upplýsingar um tilkynnta aðilann sem leggur skýrsluna fram

1. Heiti tilkynnta aðilans	2. Númer tilkynnta aðilans	3. Land
4. Sendandi	5. Tengiliður	6. Sími
7. Bréfasími	8. Tölvupóstfang	9. Tilvísun viðskiptavinar (heiti framleiðanda og, ef við á, viðurkennds fulltrúa hans)

10. Staðfesting á því að lögbært yfirvald tilkynnta aðilans, sem leggur skýrsluna fram, hafi tilnefnt hann í samræmi við 11. gr. tilskipunar 90/385/EBE og 16. gr. tilskipunar 93/42/EBE, eins og við á, og 4. gr. reglugerðar (ESB) nr. 722/2012, til samræmismats á:

- ☐ virkum, ígræðanlegum lækningatækjum sem eru framleidd með eða úr vefjum, upprunnum úr dýraríkinu, sem falla undir reglugerð (ESB) nr. 722/2012,
- ☐ lækningatækjum sem eru framleidd með eða úr vefjum, upprunnum úr dýraríkinu, sem falla undir reglugerð (ESB) nr. 722/2012.

Gögn varðandi (virka, ígræðanlega) lækningatækið

11. a) ☐ Virkt, ígræðanlegt lækningatæki ☐ Annað lækningatæki 11. b) Lýsing á vöru og samsetning
12. Upplýsingar um fyrirhugaða notkun
13. Upphafsefni 13. a) Vottorð frá aðalskrifstofu Evrópsku lyfjaskrárinnar liggur fyrir ☐ Já ☐ Nei (Ef vottorð frá aðalskrifstofu Evrópsku lyfjaskrárinnar liggur fyrir skal leggja það fram með þessari yfirlitsmatsskýrslu) 13. b) Upplýsingar varðandi: – eðli upphafsvefjarins eða -vefjanna: – dýrategund eða -tegundir: – landfræðilegan uppruna:
14. Lýsing á helstu ráðstöfunum sem eru gerðar til að lágmarka sýkingaráhættu:
15. Áætluð áhætta á smitandi svampheilakvilla í tengslum við notkun á vörunni, með hliðsjón af líkum á því að varan mengist og af eðli og varanleika váhrifa á sjúklinga:
16. Rökstuðningur fyrir notkun dýravefja eða afleiða þeirra í lækningatækinu, þ.m.t. rök fyrir því að áætluð heildaráhætta á smitandi svampheilakvilla sé viðunandi, og mat á staðgönguefnum og á þeim klíniska ávinningi sem búið er við:
17. Fyrirkomulag úttektar á upprunafyrirtækjum og -birgjum þar sem framleiðandi tækisins fær efnið sem hann notar úr dýrum:

Yfirlýsing tilkynnta aðilans

18. Niðurstaða þessa mats:

Á grundvelli matsins á gögnum og matsferlisins er það bráðabirgðaniðurstaða okkar að umsóknin standist kröfur um samræmi við:

☐ Tilskipun ráðsins 90/385/EEB ☐ Tilskipun ráðsins 93/42/EEB

og reglugerð ráðsins (ESB) nr. 722/2012.

Dagsetning framlagningar

19. Þessi skýrsla var send lögbæra samræmingaryfirvaldinu í ... þann ... til upplýsingar fyrir lögbær yfirvöld annarra aðildarríkja og framkvæmdastjórnina og til að leita umsagna þeirra, ef einhverjar eru:

REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (ESB) nr. 245/2013

2013/EES/46/23

frá 19. mars 2013

um breytingu á reglugerð (EB) nr. 272/2009 að því er varðar skimun vökva, úðaefna og gels á flugvöllum í Evrópusambandinu (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 300/2008 frá 11. mars 2008 um sameiginlegar reglur um flugvernd í almenningssflugi og um niðurfellingu reglugerðar (EB) nr. 2320/2002 ⁽¹⁾, einkum 2. mgr. 4. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Framkvæmdastjórninni ber, skv. 2. mgr. 4. gr. reglugerðar (EB) nr. 300/2008, að samþykkja almennar ráðstafanir sem er ætlað að breyta veigalitlum þáttum sameiginlegra grunnkrafna, sem mælt er fyrir um í I. viðauka við þá reglugerð, með viðbótum við ákvæðin.
- 2) Í viðaukanum við reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 272/2009 frá 2. apríl 2009 um viðbætur við sameiginlegar grunnkröfur um flugvernd í almenningssflugi sem mælt er fyrir um í viðauka við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 300/2008 er mælt fyrir um almennar ráðstafanir til að bæta við almennar grunnkröfur um flugvernd í almenningssflugi ⁽²⁾. Í viðaukanum við reglugerð (EB) nr. 272/2009 er sérstaklega mælt fyrir um aðferðir, þ.m.t. tækni til að greina sprengiefni í fljótandi formi, með hliðsjón af því að heimila að vökvi, úðaefni og gel séu höfð meðferðis inn á haftasvæði flugverndar og um borð í loftfar.
- 3) Til að mögulegt sé að innleiða í áföngum skimunarkerfi sem greinir sprengiefni í fljótandi formi eru settar fram tvær dagsetningar í viðauka við reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 297/2010 frá 9. apríl 2010 um breytingu á reglugerð (EB) nr. 272/2009 um viðbætur við sameiginlegar grunnkröfur um flugvernd í almenningssflugi ⁽³⁾: 29. apríl 2011, að því er varðar skimun vökva, úðaefna og gels, sem keypt eru á flugvelli í þriðja landi eða um borð í loftfari flugrekanda utan Evrópusambandsins og 29. apríl 2013 að því er varðar skimun allra vökva, úðaefna og gels.
- 4) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 720/2011 frá 22. júlí 2011 um breytingu á reglugerð (EB) nr. 272/2009 um viðbætur við sameiginlegar grunnkröfur um flugvernd í almenningssflugi, að því er varðar að innleiða

í áföngum skimun vökva, úðaefna og gels á flugvöllum í Evrópusambandinu ⁽⁴⁾, var felld brott dagsetningin 29. apríl 2011 þar sem þróun í Evrópusambandinu og alþjóðleg þróun skömmu fyrir 29. apríl 2011 sýndi fram á að fáir flugvellir myndu með skilvirkum hætti geta boðið upp á aðstöðu til skimunar og að mögulega kynnu farþegar að vera í vafa um hvort heimilt væri að hafa vökva, úðaefni og gel, sem keypt eru á flugvelli í þriðja landi eða um borð í loftfari flugrekanda utan Evrópusambandsins, meðferðis inn á haftasvæði flugverndar og um borð í loftfar.

- 5) Þróun á sviði tækni eða reglusetningar, bæði á vettvangi Evrópusambandsins og á alþjóðavettvangi, getur haft áhrif á dagsetningarnar, sem mælt er fyrir um í reglugerð (EB) nr. 272/2009, og, ef við á, getur framkvæmdastjórnin lagt fram tillögur um endurskoðun, einkum að því er varðar virkni búnaðar og tillitssemi við farþega.
- 6) Framkvæmdastjórnin hefur starfað náið með öllum hlutaðeigandi aðilum til að meta stöðuna að því er varðar skimun vökva, úðaefna og gels á flugvöllum í Evrópusambandinu fyrir júlí 2012. Hluti af þessu starfi hefur falið í sér prófanir á framkvæmd skimunarbúnaðarins. Mat framkvæmdastjórnarinnar á stöðunni var sent Evrópuþinginu og ráðinu í júlí 2012 í formi skýrslu framkvæmdastjórnarinnar ⁽⁵⁾.
- 7) Á grundvelli þessa mats og einkum með hliðsjón af umtalsverðri rekstraráhættu, ef skyldubundið væri að skima fyrir sprengiefni í fljótandi formi í öllum vökvum, úðaefni og geli á öllum flugvöllum í Evrópusambandinu frá 29. apríl 2013, telur framkvæmdastjórnin að skipta skuli út þessari dagsetningu og aflétta takmörkunum í áföngum, sem tryggir að háu öryggisstigi og tillitssemi við farþega sé viðhaldið á öllum stigum eins og fram kemur í framkvæmdarreglunum.
- 8) Því ber að breyta viðaukanum við reglugerð (EB) nr. 272/2009 til samræmis við það.
- 9) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit stjórnsýslunefndarinnar um flugvernd í almenningssflugi.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

Viðaukanum við reglugerð (EB) nr. 272/2009 er breytt eins og fram kemur í viðaukanum við þessa reglugerð.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 77, 20.3.2013, bls. 5. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 145/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á XIII. viðauka (Flutningastarfsemi) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB L 97, 9.4.2008, bls. 72.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 91, 3.4.2009, bls. 7.

⁽³⁾ Stjtið. ESB L 90, 10.4.2010, bls. 1.

⁽⁴⁾ Stjtið. ESB L 193, 23.7.2011, bls. 19.

⁽⁵⁾ COM(2012) 404, 18.7.2012, hefur ekki verið birt.

2. gr.

Reglugerð þessi öðlast gildi daginn eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 19. mars 2013.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

forseti.

José Manuel BARROSO

VIÐAUKI

Viðaukanum við reglugerð (EB) nr. 272/2009 er breytt sem hér segir:

a) Í stað 2. liðar í A-hluta komi eftirfarandi:

„2. Að því er varðar skimun handfarangurs, hluta sem aðrir en farþegar bera á sér, pósts flugrekanda og rekstrarvara flugrekanda nema þegar setja á þau í lest loftfars, birgða til notkunar um borð og flugvallarbirgða:

- a) handleit,
- b) sjónræna skoðun,
- c) röntgenbúnað,
- d) búnað til greiningar sprengiefnis (EDS),
- e) sprengjuleitarhunda (EDD),
- f) snefilgreiningartæki fyrir sprengiefni (ETD) og
- g) búnað til greiningar sprengiefnis í fljótandi formi (LEDS).“

b) Í stað hluta B1 komi eftirfarandi:

„HLUTI B1

Vökvar, úðæfni og gel

Heimilt er að hafa vökva, úðæfni og gel meðferðis inn á haftasvæði flugverndar að því tilskildu að efnin hafi verið skimuð eða séu undanþegin skimun í samræmi við kröfur í framkvæmdarreglunum sem eru samþykktar skv. 3. mgr. 4. gr. reglugerðar (EB) nr. 300/2008.“

**FRAMKVÆMDARREGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (ESB)
nr. 246/2013****2013/EES/46/24****frá 19. mars 2013****um breytingu á reglugerð (ESB) nr. 185/2010 að því er varðar skimun vökva, úðafna og gels á
flugvöllum í Evrópusambandinu (*)**

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 300/2008 frá 11. mars 2008 um sameiginlegar reglur um flugvernd í almenningsslugi og um niðurfellingu reglugerðar (EB) nr. 2320/2002 ⁽¹⁾, einkum 2. mgr. 4. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Í samræmi við 3. mgr. 4. gr. reglugerðar (EB) nr. 300/2008 skal framkvæmdastjórnin samþykkja nákvæmar ráðstafanir um framkvæmd sameiginlegra grunnkröfum um flugvernd í almenningsslugi, sem mælt er fyrir um í I. viðauka þeirrar reglugerðar.
- 2) Í reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 272/2009 ⁽²⁾ um viðbætur við sameiginlegar grunnkröfur um flugvernd í almenningsslugi, með áorðnum breytingum, er mælt fyrir um aðferðir, þ.m.t. tækni til að greina sprengiefni í fljótandi formi, með hliðsjón af því að heimila að vökvi, úðafni og gel séu höfð meðferðis inn á haftasvæði flugverndar og um borð í loftfar.
- 3) Framkvæmdastjórnin getur, á grundvelli skýrslu ⁽³⁾ framkvæmdastjórnarinnar til Evrópuþingsins og ráðsins um mat á stöðunni, að því er varðar öryggisskimun vökva, úðafna og gels á flugvöllum í Evrópusambandinu og að teknu sérstöku tilliti til virkni búnaðar og tillitssemi við farþega, lagt fram tillögur um endurskoðun. Framkvæmdastjórnin telur viðeigandi að innleiða skyldubundna skimun fyrir sprengiefnum í fljótandi formi á flugvöllum og skimun vökva, úðafna og gels, sem keypt eru á flugvöllum eða um borð í loftfarinu og sem er komið fyrir í poka með innsigli sem sýnir hvort átt hafi verið við hann, sem og skimun vökva, úðafna og gels, sem nota á í flugferðinni í lækisfræðilegum tilgangi eða vegna kröfu um sérfaði, þ.m.t. barnamatur.
- 4) Framkvæmdastjórnin einsetur sér að aflétta að fullu takmörkunum sem gilda um að hafa vökva, úðafni og gel meðferðis. Á grundvelli fenginnar reynslu á framkvæmd

skimunar frá janúar 2014, skal framkvæmdastjórnin endurskoða stöðuna í árslok 2014 og skilgreina, í nánú samstarfi við alla hlutaðeigandi aðila, næstu skref til að ná þessu markmiði, ef mögulegt er innan næstu tveggja ára frá því að fyrsta skrefið er tekið.

- 5) Framkvæmdastjórnin skal fylgjast náið með tækniþróun greiningarkerfa fyrir sprengiefni í fljótandi formi, með það í huga að veita flugvöllum e.t.v. leyfi í framtíðinni til að nota skimunarkerfi, sem geta skimað fyrir fleiri hættum (s.s. sprengiefni í föstu og fljótandi formi), með skilvirkum hætti sem gerir jafnframt kleift að einfalda verklagið við skimun.
- 6) Því ber að breyta reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 185/2010 frá 4. mars 2010 um ítarlegar ráðstafanir til að framfylgja sameiginlegum grunnkröfum um flugvernd ⁽⁴⁾ til samræmis við það.
- 7) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit nefndarinnar um flugvernd í almenningsslugi.

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:*1. gr.*

Viðaukanum við reglugerð (ESB) nr. 185/2010 er breytt eins og fram kemur í viðaukanum við þessa reglugerð.

2. gr.

Eigi síðar en 30. júní 2013 skulu flugvellir, eða sú eining sem ber ábyrgð á skimun, gefa hlutaðeigandi yfirvöldum skýrslu um stöðuna á framkvæmd reglnanna um innleiðingu og notkun vökvaskimunarbúnaðar. Aðildarríkin skulu, eigi síðar en 1. september 2013, tilkynna framkvæmdastjórninni um það.

3. gr.

Reglugerð þessi öðlast gildi daginn eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Ákvæði 2. liðar í viðaukanum gildir frá 31. janúar 2014.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 77, 20.3.2013, bls. 8. Hénar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 145/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á XIII. viðauka (Flutningastarfsemi) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. ESB L 97, 9.4.2008, bls. 72.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 91, 3.4.2009, bls. 7.

⁽³⁾ COM(2012) 404, 18.7.2012, hefur ekki verið birt.

⁽⁴⁾ Stjtið. ESB L 55, 5.3.2010, bls. 1.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 19. mars 2013.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

forseti.

José Manuel BARROSO

VIÐAUKI

1. Viðaukanum við reglugerð (ESB) nr. 185/2010 er breytt sem hér segir:

a) Eftirfarandi c-liður bætist við í lið 4.0.4 í 4. kafla:

„c) „búnaður til greiningar sprengiefnis í fljótandi formi (LEDS)“: búnaður sem getur greint hættuleg efni og uppfyllir ákvæðin í lið 12.7 í viðaukanum við ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar C (2010) 774.“

b) Í stað g-liðar í lið 4.1.3.4 í 4. kafla komi eftirfarandi:

„g) er keypt á flugvelli, sem staðsettur er í þriðja landi, sem skráð er í fylgiskjali 4-D, að því tilskildu að vökvanum, úðæfninu eða gelinu sé komið fyrir í poka með innsigli sem sýnir hvort átt hafi verið við hann og í pokanum sé fullnægjandi sönnun þess efnis að vökvinn, úðæfnið eða gelið hafi verið keypt á flugsvæði viðkomandi flugvallar innan 36 klukkustunda. Veita má undanþágur frá þessum lið, í síðasta lagi til 30. janúar 2014.“

c) Í 4. kafla falli brott liðirnir 4.1.3.1 og 4.1.3.2.

d) Í stað liðar 12.7.1.1 í 12. kafla komi eftirfarandi:

„12.7.1.1 Búnaður til greiningar sprengiefnis í fljótandi formi skal geta greint og gefið það til kynna með viðvörðunarkerki ef tilgreint magn af hættulegum efnum er til staðar í vökvanum, úðæfninu og gelinu eða ef þau eru til staðar í meira magni.“

e) Í stað liðar 12.7.2 í 12. kafla komi eftirfarandi:

„12.7.2. Staðlar fyrir búnað til greiningar sprengiefnis í fljótandi formi (LEDS)

12.7.2.1. Þrír staðlar skulu gilda fyrir búnað til greiningar sprengiefnis í fljótandi formi. Mælt er fyrir um ítarlegar kröfur fyrir þessa staðla í sérstakri ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar.

12.7.2.2. Allur búnaður til greiningar sprengiefnis í fljótandi formi skal uppfylla staðal 1.

Heimilt er að nota búnað til greiningar sprengiefnis í fljótandi formi, sem uppfyllir staðal 1, í síðasta lagi til 30. janúar 2016.

12.7.2.3. Staðall 2 gildir um hvers konar búnað til greiningar sprengiefnis í fljótandi formi, sem settur er upp frá og með þeim degi sem þessi reglugerð öðlast gildi.

Hvers konar búnaður til greiningar sprengiefnis í fljótandi formi skal uppfylla staðal 2, í síðasta lagi frá 31. janúar 2016.

2. Frá og með 31. janúar 2014 er viðaukanum við reglugerð (ESB) nr. 185/2010 breytt sem hér segir:

a) Í stað liðar 4.1.2.2 í 4. kafla komi eftirfarandi:

„4.1.2.2. Við komu á haftasvæði flugverndar skal viðeigandi eining á öllum flugvöllum, skima a.m.k. vökva, úðæfni og gel, sem keypt eru á flugvelli eða um borð í loftfari og komið hefur verið fyrir í poka með innsigli sem sýnir hvort átt hafi verið við hann, þar sem í pokanum er að finna fullnægjandi sönnun þess efnis að vökvinn, úðæfnið eða gelið hafi verið keypt á flugsvæði flugvallar eða um borð í loftfari, sem og vökva, úðæfni og gel, sem nota á í ferðinni í læknisfræðilegum tilgangi eða vegna kröfu um sérfæði, þ.m.t. barnamatúr.

Vökvar, úðæfni og gel skulu fjarlægð úr handfangri áður en skimun fer fram og þau skimuð sérstaklega, aðskilin frá öðrum hlutum í handfangri, nema búnaðurinn, sem notaður er við skimun handfangurs, geti einnig skimað mörg, lokuð ílát, sem innihalda vökva, úðæfni og gel, sem eru í farangri.

Þegar vökvar, úðæfni og gel hafa verið fjarlægð úr handfangri skal farþeginn afhenda:

a) allan vökva, úðæfni og gel í aðskildum ílátum sem rúma að hámarki 100 ml, eða sambærilegt, í gagnsæjum, endurlokanlegum plastpoka sem rúmar að hámarki einn lítra þannig að nægilegt rými sé fyrir innihald plastpokans og hægt sé að loka pokanum tryggilega og

b) allan annan vökva, úðæfni og gel, þ.m.t. poka með innsigli sem sýnir hvort átt hafi verið við hann, sem innihalda vökva, úðæfni og gel.

Hlutaðeigandi yfirvöld, flugrekendur og flugvellir skulu veita farþegum viðeigandi upplýsingar í tengslum við skimun vökva, úðæfna og gels á flugvöllum sínum.“

b) Í stað liðar 4.1.3 í 4. kafla komi eftirfarandi:

„4.1.3. Skimun vökva, úðafna og gels

4.1.3.1. Vökvi, úðafni og gel, sem farþegar hafa meðferðis, eru undanþegin skimun með búnaði til greiningar sprengiefnis í fljótandi formi, við komu inn á haftasvæði flugverndar:

- a) ef vökvinn, úðafnið og gelið er í aðskildum ílátum sem rúma að hámarki 100 ml, eða sambærilegt, í gagnsæjum, endurlokanlegum plastpoka sem rúmar að hámarki einn lítra þannig að nægilegt rými sé fyrir innihald plastpokans og hægt sé að loka pokanum tryggilega eða
- b) ef vökvanum, úðafninu og gelinu er komið fyrir í sérstökum poka með innsigli sem sýnir hvort átt hafi verið við hann, þegar þau eru keypt á flugsvæði viðkomandi flugvallar,
- c) ef vökvinn, úðafnið og gelið, sem eru í poka með innsigli sem sýnir hvort átt hafi verið við hann, eru upprunnin frá öðrum flugvelli í Evrópusambandinu eða frá loftfari flugrekanda í Evrópusambandinu þar sem þau hafa verið endurlökuð í sérstakan poka með innsigli sem sýnir hvort átt hafi verið við hann, áður en farið er með vökvann, úðafnið og gelið frá haftasvæði flugverndar á flugvelli,
- d) ef vökvinn, úðafnið og gelið eru skimuð á flugsvæði með búnaði til greiningar sprengiefnis í fljótandi formi og síðan komið fyrir í sérstökum poka með innsigli sem sýnir hvort átt hafi verið við hann.

Undanþágurnar, sem um getur í c- og d-lið, falla úr gildi 31. desember 2015.

4.1.3.2. Sérstakir pokar með innsigli sem sýna hvort átt hafi verið við þá, sem um getur í b- til d-lið í lið 4.1.3.1, skulu:

- a) vera pokar með innsigli sem sýnir hvort átt hafi verið við þá og auðkenndir viðkomandi flugvelli,
- b) innihalda sönnun þess efnis að kaupin hafi átt sér stað eða vökvanum, úðafninu og gelinu endurlokað í sérstakan poka með innsigli á viðkomandi flugvelli innan síðustu þriggja klukkustunda,
- c) falla undir viðbótarákvæðin sem mælt er fyrir um í sérstakri ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar.

4.1.3.3. Skimun vökva, úðafna og gels skal einnig falla undir viðbótarákvæðin sem mælt er fyrir um í sérstakri ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar.“

c) Ákvæði fylgiskjals 4-D falli brott.

REGLUGERÐ FRAMKVÆMDASTJÓRNARINNAR (ESB) nr. 1256/2012

2013/EES/46/25

frá 13. desember 2012

um breytingu á reglugerð (EB) nr. 1126/2008 um innleiðingu tiltekinna alþjóðlegra reikningsskilastaðla í samræmi við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1606/2002 að því er varðar alþjóðlegan reikningsskilastaðal, IFRS-staðal 7 og alþjóðlegan reikningsskilastaðal, IAS-staðal 32 (*)

FRAMKVÆMDASTJÓRN EVRÓPUSAMBANDSINS
HEFUR,

með hliðsjón af sáttmálanum um starfshætti Evrópusambandsins,

með hliðsjón af reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1606/2002 frá 19. júlí 2002 um beitingu alþjóðlegra reikningsskilastaðla ⁽¹⁾, einkum 1. mgr. 3. gr.,

og að teknu tilliti til eftirfarandi:

- 1) Með reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (EB) nr. 1126/2008 ⁽²⁾ voru samþykktir tilteknir alþjóðlegir staðlar og túlkunar sem voru fyrir hendi 15. október 2008.
- 2) Þann 16. desember 2011 gaf Alþjóðareikningsskilaráðið (e. *IASB*) út breytingar á alþjóðlegum reikningsskilastaðli IFRS-staðli 7, *fjármálagerningar: upplýsingagjöf – samjöfnun fjáreigna og fjárskulda* og á alþjóðlegum reikningsskilastaðli IAS-staðli 32, *fjármálagerningar: framsetning - samjöfnun fjáreigna og fjárskulda*. Breytingarnar á IFRS-staðli 7 miða að því að gera kröfu um tölulegar upplýsingar til viðbótar, til að auðvelda notendum samanburð og samræmingu upplýsinganna samkvæmt alþjóðlegu reikningsskilastöðlunum og góðum reikningsskilavenjum (e. *GAAP*) Bandaríkjanna. Þar að auki breytti Alþjóðareikningsskilaráðið IAS-staðli 32 í því skyni að veita viðbótarleiðbeiningar til að draga úr ósamræmdri beitingu staðalsins í reynd.
- 3) Breytingarnar á IFRS-staðli 7, *fjármálagerningar: upplýsingagjöf – yfirlýsing fjáreigna* voru samþykktar með reglugerð framkvæmdastjórnarinnar (ESB) nr. 1205/2011 frá 22. nóvember 2011 um breytingu á reglugerð (EB) nr. 1126/2008 um innleiðingu tiltekinna, alþjóðlegra reikningsskilastaðla í samræmi við reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 1606/2002 að því er varðar alþjóðlegan reikningsskilastaðal, IFRS-staðal 7 ⁽³⁾ eftir að hafa verið samþykktar af stýrinednd um reikningsskil í júní 2011. Þó gleymdist að fella 13. lið í IFRS-staðli 7

á brott fyrir slysi. Þessi reglugerð skal bæta fyrir þá vanrækslu. Til að þetta ákvæði sé skilvirkt skal það gilda frá 1. júlí 2011. Ákvæðið um afturvirkni er nauðsynlegt til að tryggja réttarvissu viðkomandi útgefenda.

- 4) Með samráði við sérfræðingahóp (e. *TEG*) evrópsku ráðgjafarnefndarinnar um reikningsskil (e. *EFRAG*) er það staðfest að breytingarnar á IFRS-staðli 7 og IAS-staðli 32 uppfylla tæknileg skilyrði fyrir innleiðingu sem eru sett fram í 2. mgr. 3. gr. reglugerðar (EB) nr. 1606/2002.
- 5) Því ber að breyta reglugerð (EB) nr. 1126/2008 til samræmis við það.
- 6) Ráðstafanirnar, sem kveðið er á um í þessari reglugerð, eru í samræmi við álit stýrinedndarinnar um reikningsskil,

SAMÞYKKT REGLUGERÐ ÞESSA:

1. gr.

Viðaukanum við reglugerð (EB) nr. 1126/2008 er breytt sem hér segir:

- 1) alþjóðlegum reikningsskilastaðli, IFRS-staðli 7, *fjármálagerningar: upplýsingagjöf* er breytt eins og fram kemur í viðaukanum við þessa reglugerð,
- 2) alþjóðlegum reikningsskilastaðli, IAS-staðli 32, *fjármálagerningar: framsetning*, er breytt í samræmi við breytinguna á IFRS-staðli 7, eins og sett er fram í viðaukanum við þessa reglugerð,
- 3) IAS-staðli 32, *fjármálagerningar: framsetning*, er breytt í samræmi við viðaukann við þessa reglugerð,
- 4) fyrirsögnin á undan 13. lið og 13. liður í IFRS-staðli 7 falli brott í samræmi við breytingarnar á IFRS-staðli 7, *fjármálagerningar: upplýsingagjöf – yfirlýsing fjáreigna*, eins og þær voru samþykktar með reglugerð (ESB) nr. 1205/2011.

(*) Þessi EB-gerð birtist í Stjtið. ESB L 360, 29.12.2012, bls. 145. Hennar var getið í ákvörðun sameiginlegu EES-nefndarinnar nr. 152/2013 frá 15. júlí 2013 um breytingu á XXII. viðauka (Félagaréttur) við EES-samninginn, biður birtingar.

⁽¹⁾ Stjtið. EB L 243, 11.9.2002, bls. 1.

⁽²⁾ Stjtið. ESB L 320, 29.11.2008, bls. 1.

⁽³⁾ Stjtið. ESB L 305, 23.11.2011, bls. 16.

2. gr.

1. Félög skulu beita breytingunum á stöðlunum, sem vísað er til í 1. og 2. lið 1. gr., frá og með upphafsdagsetningu fyrsta fjárhagsárs þeirra sem hefst 1. janúar 2013 eða síðar.

2. Félög skulu beita breytingunum á stöðlunum, sem vísað er til í 3. lið 1. gr., eigi síðar en frá og með upphafsdagsetningu fyrsta fjárhagsárs þeirra sem hefst 1. janúar 2014 eða síðar.

3. Félög skulu beita breytingunum á stöðlunum, sem vísað er til í 4. lið 1. gr., frá og með upphafsdagsetningu fyrsta fjárhagsárs þeirra sem hefst 1. júlí 2011 eða síðar.

3. gr.

Reglugerð þessi öðlast gildi á þriðja degi eftir að hún birtist í *Stjórnartíðindum Evrópusambandsins*.

Reglugerð þessi er bindandi í heild sinni og gildir í öllum aðildarríkjunum án frekari lögfestingar.

Gjört í Brussel 13. desember 2012.

Fyrir hönd framkvæmdastjórnarinnar,

forseti.

José Manuel BARROSO

VIÐAUKI

ALÞJÓÐLEGIR REIKNINGSSKILASTAÐLAR

IFRS 7	Breytingar á IFRS-staðli 7, <i>fjármálagerningar: upplýsingagjöf – yfirfærsla fjáreigna og fjárskulda</i>
IAS 32	Breytingar á IAS-staðli 32, <i>fjármálagerningar: framsetning – yfirfærsla fjáreigna og fjárskulda</i>

Breytingar á IFRS-staðli 7, fjármálagerningar: upplýsingagjöf

Á eftir 13. lið er nýrri fyrirsögn og liðum 13A–13F bætt við.

Samjöfnun fjáreigna og fjárskulda

- 13A Upplýsingagjöfin í liðum 13B–13E kemur til viðbótar við aðrar kröfur um upplýsingagjöf skv. þessum alþjóðlega reikningsskilastaðli og hennar er krafist fyrir alla færða fjármálagerninga sem jafnaðir eru út í samræmi við 42. lið IAS-staðals 32. Þessi upplýsingagjöf gildir einnig um færða fjármálagerninga sem falla undir framfylgjanlegt rammasamkomulag um jöfnun fjáreigna og fjárskulda eða sambærilegs samkomulags, óháð því hvort þeir eru jafnaðir út í samræmi við 42. lið IAS-staðals 32.
- 13B Eining skal birta upplýsingar til að gera notendum reikningsskila hennar kleift að meta áhrif eða möguleg áhrif skuldajöfnunarsamninga á fjárhagsstöðu einingarinnar. Þetta felur í sér áhrif eða möguleg áhrif af réttinum til jöfnunar í tengslum við færðar fjáreignir einingarinnar og færðar fjárhagslegar skuldbindingar sem falla undir gildissvið liðar 13A.
- 13C Til að uppfylla markmiðið í lið 13B skal eining, við lok reikningsskilatímabilsins, greina frá eftirfarandi aðgreindum tölulegum upplýsingum fyrir færðar fjáreignir og færðar fjárhagslegar skuldbindingar sem falla undir gildissvið liðar 13A:
- a) vergri fjárhæð þessara færðu fjáreigna og færðu fjárhagslegu skuldbindinga,
 - b) fjárhæðunum sem eru jafnaðar út, í samræmi við viðmiðunina í 42. lið IAS-staðals 32, við ákvörðun á hreinni fjárhæð sem sett er fram í efnahagsreikningi,
 - c) hreinum fjárhæðum sem settar eru fram í efnahagsreikningi,
 - d) fjárhæðunum sem falla undir framfylgjanlegt rammasamkomulag um jöfnun fjáreigna og fjárskulda eða sambærilegt samkomulag sem annars teljast ekki í b-lið liðar 13C þ.m.t.:
 - i. fjárhæðum sem tengjast færðum fjármálagerningum sem uppfylla ekki sumar eða allar viðmiðanirnar fyrir samjöfnun í 42. lið IAS-staðals 32, og
 - ii. fjárhæðum sem tengjast fjárhagslegum tryggingum (þ.m.t. veð í reiðufé) og
 - e) hreinum fjárhæðum eftir að fjárhæðin í d-lið hefur verið dregin frá fjárhæðinni í c-lið hér að ofan.
- Upplýsingarnar, sem krafist er í þessum lið, skulu settar fram með aðskildum hætti í töflu fyrir fjáreignir og fjárskuldir, nema önnur framsetning eigi betur við.
- 13D Heildarfjárhæðin, sem greint er frá í samræmi við d-lið liðar 13C, fyrir fjármálagerning skal takmarkast við fjárhæðina í c-lið liðar 13C fyrir þann fjármálagerning.
- 13E Eining skal birta lýsingu í upplýsingunum um réttinn til skuldajöfnunar í tengslum við færðar fjáreignir einingarinnar og færðar fjárhagslegar skuldbindingar sem falla undir framfylgjanlegt rammasamkomulag um jöfnun fjáreigna og fjárskulda eða sambærilegt samkomulag sem greint er frá í samræmi við d-lið liðar 13C, þ.m.t. eðli þessara réttinda.
- 13F Ef upplýsingarnar sem krafist er með liðum 13B–13E eru birtar í fleiri en einni skýringu við reikningsskilin, skal einingin setja millivísun á milli þessara skýringa.

GILDISTÖKUDAGUR OG BRÁÐABIRGÐAÁKVÆÐI

Lið 44R er bætt við.

- 44R *Upplýsingagjöf – samjöfnun fjáreigna og fjárskulda* (breytingar á IFRS-staðli 7) gefinn út í desember 2011, bætir við liðum IN9, 13A–13F og B40–B53. Eining skal beita þessum breytingum að því er varðar árleg tímabil sem hefjast þann 1. janúar 2013 eða síðar og árshluta innan þessara árlegu tímabila. Eining skal leggja fram upplýsingarnar sem breytingarnar krefjast afturvirkir.

Á eftir lið B39 er nýjum fyrirsögnum og liðum B40–B53 bætt við.

Samjöfnun fjáreigna og fjárskulda**(liðir 13A–13F)***Gildissvið (liður 13A)*

B40 Upplýsinganna, í liðum 13B–13E, er krafist fyrir alla færða fjármálagerninga sem jafnaðir eru út í samræmi við lið 42 í IAS-staðli 32. Að auki falla fjármálagerningar undir gildissvið upplýsingaskyldunnar í liðum 13B–13E ef þeir falla undir framfylgjanlegt rammisamkomulag um jöfnun fjáreigna og fjárskulda eða sambærilegt samkomulag sem nær yfir sambærilega fjármálagerninga og viðskipti, óháð því hvort fjármálagerningarnir eru jafnaðir út í samræmi við lið 42 í IAS-staðli 32.

B41 Sambærilega samkomulagið, sem um getur í liðum 13A og B40, felur í sér samninga um afleidda greiðslujöfnun, GMRA-samninga um endurhverf verðbréfakaup (e. *global master repurchase agreements*), GMSLA-samninga um verðbréfalánveitingar (e. *global master securities lending agreements*), og réttindi í tengslum við fjárhagslegar tryggingarráðstafanir. Sambærilegu fjármálagerningarnir og viðskiptin sem um getur í lið B40 fela í sér afleiður, sölu og endurhverf verðbréfakaup, bakfærða samninga um sölu og endurhverfa verðbréfasölu, samninga um verðbréfalántöku og lánveitingar. Dæmi um fjármálagerninga sem falla ekki undir gildissvið liðar 13A eru lán og innlán viðskiptavina við sömu stofnun (nema þau séu jöfnuð saman í efnahagsreikningnum), og fjármálagerningar sem einungis falla undir tryggingasamninga.

Upplýsingagjöf fyrir tölulegar upplýsingar um færðar peningalegar eignir og færðar fjárskuldbindingar innan gildissviðs liðar 13A (liður 13C).

B42 Fjármálagerningar, sem upplýsingar eru gefnar um í samræmi við lið 13C, geta fallið undir ólíkar kröfur um mat (t.d. er heimilt að meta viðskiptaskuld, sem tengist endurhverfum verðbréfakaupum, sem afskrifað kostnaðarverð á meðan afleiða er metin á gangvirði). Eining skal telja gerninga með í færðum fjárhæðum og lýsa mismuninum á niðurstöðum mælinganna í upplýsingunum sem tengjast þeim.

Upplýsingagjöf um heildarfjárhæð færðra peningalegra eigna og færðra fjárskuldbindinga í samræmi við lið 13A (a-liður liðar 13C).

B43 Fjárhæðirnar sem farið er fram á í a-lið liðar 13C varða færða fjármálagerninga sem jafnaðir eru út í samræmi við 42. lið í IAS-staðli 32. Fjárhæðirnar sem farið er fram á í a-lið liðar 13C varða einnig færða fjármálagerninga sem falla undir framfylgjanlegt rammisamkomulag um jöfnun fjáreigna og fjárskulda eða sambærilegt samkomulagt óháð því hvort þær uppfylli viðmiðunina fyrir samjöfnun. Upplýsingagjöfin sem farið er fram á í a-lið liðar 13C tengist þó ekki færðum fjárhæðum sem leiða af tryggingasamningum sem uppfylla ekki viðmiðunina um samjöfnun í 42. lið í IAS-staðli 32. Þess í stað er farið fram á að upplýsingar um slíkar fjárhæðir séu veittar í samræmi við d-lið liðar 13C.

Upplýsingagjöf um fjárhæðir sem jafnaðar eru út í samræmi við viðmiðunina í 42. lið í IAS-staðli 32 (b-liður liðar 13C)

B44 Í b-lið liðar 13C er þess krafist að einingar veiti upplýsingar um fjárhæðirnar sem jafnaðar eru út, í samræmi við 42. lið í IAS-staðli 32, við ákvörðun á hreinni fjárhæð sem sett er fram í efnahagsreikningi. Upplýsingar um bæði fjárhæðir færðra fjáreigna og færðra fjárskulda sem falla undir skuldajöfnun samkvæmt sama samkomulagi skulu veittar bæði í upplýsingunum um fjáreignina eða fjárskuldina. Fjárhæðirnar sem greint er frá (t.d. í töflu) takmarkast við fjárhæðirnar sem falla undir skuldajöfnun. Eining getur t.d. haft færða afleidda eign og færða afleiðuskuld sem uppfylla viðmiðanirnar um samjöfnun í 42. lið í IAS-staðli 32. Ef verg fjárhæð afleiddu eignarinnar er hærri en verg fjárhæð afleiðuskuldarinnar, skal taflan með upplýsingunum um fjáreignina fela í sér alla fjárhæð afleiddu eignarinnar (í samræmi við a-lið liðar 13C) og alla fjárhæð afleiðuskuldarinnar (í samræmi við b-lið liðar 13C). Þótt upplýsingataflan um fjáreignina feli í sér alla fjárhæð afleiðuskuldarinnar (í samræmi við a-lið liðar 13C) mun hún einungis fela í sér fjárhæð afleiddu eignarinnar (í samræmi við b-lið liðar 13C) sem er jafn há og fjárhæð afleiðuskuldarinnar.

Upplýsingagjöf um hreinar fjárhæðir sem settar eru fram í efnahagsreikningi (c-liður liðar 13C)

B45 Búi eining yfir fjármálagerningum sem falla undir veitingu þessara upplýsinga (eins og fram kemur í lið 13A), þó þeir uppfylli ekki viðmiðunina um samjöfnun í 42. lið í IAS-staðli 32, jafngilda fjárhæðirnar, sem farið er fram á að upplýsingar séu veittar um skv. c-lið liðar 13C, þeim fjárhæðum sem farið er fram á að upplýsingar séu veittar um skv. a-lið liðar 13C.

B46 Fjárhæðirnar, sem veita skal upplýsingar um skv. c-lið liðar 13C, skulu stemmdar af með fjárhæðunum fyrir einstakar sérlínur sem settar eru fram í efnahagsreikningnum. Ákvarði eining t.d. að samsöfnun eða aðgreining

einstakra fjárhæða í sérlinu sem sett er fram í reikningsskilum veiti frekari viðkomandi upplýsingar, verður hún að stemma af samsöfnuðu eða aðgreindu fjárhæðirnar, sem greint er frá í c-lið liðar 13C, aftur til einstakra fjárhæða í sérlinum sem settar eru fram í efnahagsreikningnum.

Upplýsingagjöf um fjárhæðir sem falla undir framfylgjanlegt rammisamkomulag um jöfnun fjáreigna og fjárskulda eða sambærilegt samkomulag sem ekki er að finna í b-lið liðar 13C (d-liður liðar 13C)

B47 Í d-lið liðar 13C er gerð krafa um að einingar veiti upplýsingar um fjárhæðir sem falla undir framfylgjanlegt rammisamkomulag um jöfnun fjáreigna og fjárskulda eða sambærilegt samkomulag sem ekki er að finna í b-lið liðar 13C. Í i.-lið d-liðar liðar 13C er vísað til fjárhæða sem tengjast færðum fjármálagerningum sem uppfylla ekki sumar eða allar viðmiðanir um skuldajöfnun í 42. lið í IAS-staðli 32 (t.d. núgildandi réttindi um samjöfnun sem uppfylla ekki viðmiðunina í b-lið 42. liðar í IAS-staðli 32 eða skilyrtan rétt til skuldajöfnunar sem er einungis framfylgjanlegur og nýtanlegur ef um vanskil er að ræða, eða einungis ef um ógjaldfærni eða gjaldprot mótaðila er að ræða).

B48 Ákvæði ii.-liðar d-liðar liðar 13C vísa til fjárhæða í tengslum við fjárhagslegar tryggingarráðstafanir, þ.m.t. veð í reiðufé hvort heldur sem það er móttekið eða veðsett. Eining skal veita upplýsingar um gangvirði þessara fjármálagerninga sem hafa verið veðsettir eða móttæknir sem trygging. Fjárhæðirnar sem greint er frá í samræmi við ii.-lið d-liðar liðar 13C skulu varða raunverulegar tryggingar sem móttæknar eru eða veðsettar og eru ekki til komnar vegna viðskiptaskuldar eða viðskiptakröfu sem færð er til endurgreiðslu eða móttöku á slíkri tryggingu.

Takmarkanir á fjárhæðir sem veittar eru upplýsingar um í d-lið liðar 13C (liður 13D)

B49 Þegar greint er frá fjárhæðum í samræmi við d-lið liðar 13C, verður eining að taka tillit til áhrifanna af yfirtryggingu fyrir hvern fjármálagerning. Í því skyni verður einingin fyrst að draga fjárhæðina sem greint er frá í samræmi við i.-lið d-liðar liðar 13C frá fjárhæðinni sem greint er frá í samræmi við c-lið liðar 13C. Einingin skal því næst takmarka, í samræmi við ii.-lið d-liðar liðar 13C, fjárhæðirnar sem greint er frá, við fjárhæðina sem eftir er í c-lið liðar 13C fyrir tengda fjármálagerninginn. Ef hægt er að framfylgja réttinum til tryggingar þvert á fjármálagerninga, getur slíkur réttur verið innifalinn í upplýsingagjöfinni sem veitt er í samræmi við lið 13D.

Upplýsingagjöf um réttinn til skuldajöfnunar sem fellur undir rammisamkomulag um jöfnun fjáreigna og fjárskulda eða sambærilegt samkomulag (liður 13E)

B50 Eining skal lýsa tegundum réttinda til skuldajöfnunar og sambærilegs samkomulags sem greint er frá í samræmi við d-lið liðar 13C, þ.m.t. eðli þessara réttinda. Eining skal t.d. lýsa skilyrtum rétti sínum. Fyrir fjármálagerninga, sem falla undir réttinn til skuldajöfnunar, og tengjast ekki framtíðarátburðum en uppfylla ekki eftirstandandi viðmiðanir í 42. lið í IAS-staðli 32, skal einingin lýsa ástæðunni(ástæðunum) fyrir því að viðmiðunin er ekki uppfyllt. Einingin skal, fyrir hverja tryggingu sem móttækin er eða sett að veði, lýsa skilyrðum tryggingasamningsins (t.d. þegar tryggingasamningurinn er takmarkaður).

Upplýsingagjöf eftir tegundum fjármálagerninga eða eftir mótaðila

B51 Hægt er að flokka birtingu tölulegra upplýsinga, skv. a- til e-liðum liðar 13C, eftir tegundum fjármálagerninga eða viðskipta (t.d. afleiður, endurkaup og endurhverf verðbréfasala eða samningar um verðbréfalántöku og verðbréfalánveitingar).

B52 Að öðrum kosti getur eining flokkað birtingu tölulegra upplýsinga sem krafist er skv. a- til e-liðum liðar 13C eftir tegundum fjármálagerninga og birtingu tölulegra upplýsinga sem krafist er skv. c- til e-liðum liðar 13C eftir mótaðilum. Ef eining veitir tilskildar upplýsingar fyrir hvern einn mótaðila er þess ekki krafist að einingin auðkenni mótaðilana með nafni. Tilnefning mótaðila (mótaðili A, mótaðili B, mótaðili C o.s.frv.) skal þó vera með samræmdum hætti frá ári til árs fyrir árin sem sett eru fram til að viðhalda samanburðarhæfi. Taka skal birtingu tölulegra upplýsinga til athugunar þannig að hægt sé að veita nánari upplýsingar um tegundir mótaðila. Veiti mótaðili upplýsingar um fjárhæðirnar í c- til e-liðum liðar 13C, skal veita upplýsingar um fjárhæðirnar sem eru mikilvægar á einstaklingsbundinn hátt með tilliti til heildarfjárhæðar mótaðila á aðskilinn hátt og safna skal eftirstandandi einstökum fjárhæðum mótaðila sem ekki eru mikilvægar saman í eina sérlinu.

Annað

B53 Kröfurnar sem gerðar eru um sérstöku upplýsingarnar í liðum 13C–13E eru lágmarkskröfur. Til að uppfylla markmiðið í lið 13B gæti eining þurft að bæta við það viðbótarupplýsingum (tölulegum), með hliðsjón af skilmálum framfylgjanlega rammisamkomulagsins um jöfnun fjáreigna og fjárskulda og tengdum samningum, þ.m.t. eðli réttarins til skuldajöfnunar og áhrif eða möguleg áhrif hans á fjárhagsstöðu einingarinnar.

*Viðbætur***Breyting á IAS-staðli 32, fjármálagerningar: framsetning**

Ákvæðum 43. liðar er breytt.

- 43 Í þessum staðli er gerð krafa um framsetningu fjáreigna og fjárskulda á hreinum grunni þegar slík framsetning endurspeglar væntanlegt framtíðarsjóðstreymi einingar af uppgreiðslu tveggja eða fleiri fjármálagerninga. Þegar eining á rétt á að taka á móti eða greiða eina, hreina fjárhæð og hefur í hyggju að gera svo á hún í raun aðeins eina fjáreign eða fjárskuld. Við aðrar aðstæður eru fjáreignir og fjárskuldir settar fram sérstaklega í samræmi við eiginleika þeirra sem verðmæti eða skuldbindingar einingarinnar. Eining skal veita upplýsingarnar sem farið er fram á í liðum 13B–13E í IFRS-staðli 7, fyrir færða fjármálagerninga sem falla undir gildissvið liðar 13A í IFRS-staðli 7.

Samjöfnun fjáreigna og fjárskulda**Breytingar á IAS-staðli 32, fjármálagerningar: framsetning****GILDISTÖKUDAGUR OG BRÁÐABIRGÐAÁKVÆÐI**

Bætt er við lið 97L.

- 97L Með *samjöfnun fjáreigna og fjárskulda* (breytingar á IAS-staðli 32) sem gefinn var út í desember 2011, var liður AG38 felldur brott og liðum AG38A–AG38F bætt við. Eining skal beita þessum breytingum að því er varðar árleg tímabil sem hefjast 1. janúar 2014 eða síðar. Eining skal beita þessum breytingum afturvirk. Heimilt er að taka breytingarnar upp fyrr. Ef eining beitir breytingunum fyrir þá dagsetningu skal hún greina frá því og einnig frá þeim upplýsingum sem krafist er í *upplýsingagjöf – samjöfnun fjáreigna og fjárskulda* (breytingar á IFRS-staðli 7) sem gefinn var út í desember 2011.

Leiðbeiningar um beitingu

Liður AG38 er felldur á brott strax á eftir fyrirsögninni „Samjöfnun fjáreigna og fjárskulda (liðir 42–50)“.

Fyrirsögnunum og liðum AG38A–AG38F er bætt við.

Viðmiðun um að eining „hafi eins og sakir standa lögvarinn rétt til að jafna saman færðum fjárhæðum“ (a-liður 42. liðar)

AG38A Réttur til jöfnunar getur verið til staðar eins og sakir standa eða hann getur verið háður framtíðaratburði (t.d. getur verið að réttur skapist einungis eða hann orðið nýtanlegur ef einhver framtíðaratburður á sér stað, t.d. vanskil, ógjaldfærni eða gjaldþrot eins mótaðilans). Jafnvel þó réttur til jöfnunar sé ekki háður framtíðaratburði, getur verið að hann sé einungis framfylgjanlegur samkvæmt lögum þegar um venjubundin viðskipti er að ræða, eða ef um vanskil, ógjaldfærni eða gjaldþrot eins eða allra mótaðila er að ræða.

AG38B Til að uppfylla viðmiðunina í a-lið 42. liðar skal eining hafa eins og sakir standa lagalega framfylgjanlegan rétt til jöfnunar. Það felur í sér að rétturinn til jöfnunar:

- a) má ekki vera háður framtíðaratburði og
- b) verður að vera framfylgjanlegur samkvæmt lögum í öllum eftirfarandi aðstæðum:
 - i. þegar um venjubundin viðskipti er að ræða,
 - ii. þegar um vanskil er að ræða og
 - iii. ógjaldfærni eða gjaldþroteiningarinnar eða allra mótaðila er að ræða.

AG38C Eðli og umfang réttarins til jöfnunar, þ.m.t. öll skilyrði sem fylgja honum og hvort að hann er enn til staðar ef um vanskil, ógjaldfærni eða gjaldþrot er að ræða, getur verið breytilegt frá einni lögsögu til annarrar. Af þessum sökum, er ekki hægt að gera ráð fyrir því að rétturinn til jöfnunar sé sjálfkrafa til staðar utan venjubundinna viðskipta. Sem dæmi geta lög um gjaldþrot og ógjaldfærni í einni lögsögu bannað eða takmarkað réttinn til jöfnunar, í einhverjum tilvikum, þegar um gjaldþrot eða ógjaldfærni er að ræða.

AG38D Taka þarf tillit til laganna sem gilda um tengsl milli aðilanna (t.d. samningsákvæði, lögín sem gilda um samninginn, eða lög um vanskil, ógjaldfærni eða gjaldþrot, sem gilda um aðilana) við ákvörðunina á því hvort rétturinn til jöfnunar er framfylgjanlegur þegar um ógjaldfærni eða gjaldþrot einingarinnar og allra mótaðila er að ræða í venjubundnum viðskiptum (eins og tilgreint er í b-lið liðar AG38B).

Viðmiðun um að eining „ætlað annaðhvort að gera upp á hreinum grunni eða innleysa eignina og greiða skuldina samtímis“ (b-liður 42. liðar)

AG38E Til að uppfylla viðmiðunina í b-lið 42. liðar verður eining annaðhvort að áforma að gera upp á hreinum grunni eða innleysa eignina og greiða skuldina samtímis. Þrátt fyrir að eining kunni að hafa rétt til að gera upp getur hún ennþá innleyst eignina og greitt skuldina sitt í hvoru lagi.

AG38F Geti eining gert upp fjárhæðir á þann hátt að niðurstaðan jafngildi í reynd uppgjöri á hreinum grunni, uppfyllir einingin viðmiðunina um uppgjör á hreinum grunni í b-lið 42. liðar. Þetta gerist ef, og einungis ef, vergt uppgjörferli felur í sér þætti sem útiloka eða verða til þess að láns- og greiðsluhæfisáætla verði óveruleg, eða að viðskiptakröfur og viðskiptaskuldir séu meðhöndlaðar í einu uppgjörferli eða -hring. Sem dæmi myndi vergt uppgjörferli sem hefur öll eftirfarandi einkenni uppfylla viðmiðunina um uppgjör á hreinum grunni í b-lið 42. liðar:

- a) fjáreignir og fjárskuldbindingar, sem teljast hæfar til jöfnunar, eru lagðar fram samtímis til meðhöndlunar,
- b) aðilarnir eru skuldbundnir til að uppfylla uppgjörskröfuna, þegar fjáreignirnar og fjárskuldbindingarnar eru lagðar fram til meðhöndlunar,
- c) það er enginn möguleiki á því að sjóðstreymi sem leiðir frá eignum og skuldum breytist þegar búið er að leggja það fram til meðhöndlunar (nema að meðhöndlunin mistakist—sjá d-lið hér að neðan),
- d) eignir og skuldir sem eru tryggðar með verðbréfum eru gerðar upp með yfirfærslu verðbréfa eða sambærilegu kerfi (t.d. afhending á móti greiðslu) þannig að ef yfirfærsla verðbréfa mistekst, þá mistekst einnig meðhöndlun tengdra viðskiptakrafna eða viðskiptaskulda sem tengjast verðbréfunum (og öfugt),
- e) allar færslur sem mistakast, eins og tilgreint er í d-lið koma aftur til meðhöndlunar þar til þær eru uppgerðar,
- f) uppgjörlið er framkvæmt af sömu uppgjörstofnuninni (t.d. uppgjörsbanka, seðlabanka eða verðbréfa-miðstöð) og
- g) lánsheimildir innan dags eru til staðar sem veita fullnægjandi yfirdráttarfjárhæðir til að heimila meðferð greiðslna á greiðsludegi fyrir hvern og einn aðila og nær öruggt er að lánsheimildin innan dags verði veitt ef kallað er eftir henni.