

Pregătirea rezumatelor toxicologice în
IUCLID și calcularea DNEL-urilor
Ghid practic 14

ABC

AVIZ JURIDIC

Prezentul document conține orientări referitoare la REACH, explicând obligațiile prevăzute de REACH și modul în care acestea trebuie îndeplinite. Cu toate acestea, utilizatorilor li se atrage atenția asupra faptului că textul Regulamentului REACH reprezintă unica referință juridică autentică și că informațiile din acest document nu reprezintă consiliere juridică. Agenția Europeană pentru Produse Chimice nu își asumă responsabilitatea pentru conținutul acestui document.

Versiunea	Modificări
Versiunea 1	Prima ediție – iulie 2012

Ghid practic 14:**Pregătirea rezumatelor toxicologice în IUCLID și calcularea DNEL-urilor**

Referință: ECHA-12-B-15-RO
ISBN-13: 978-92-9217-744-7
ISSN: 1831-6719
Data publicării: iulie 2012
Limba: RO

© Agenția Europeană pentru Produse Chimice, 2012
Pagina de titlu © Agenția Europeană pentru Produse Chimice

Declinarea responsabilității: Aceasta este traducerea de lucru a unui document publicat în versiune originală engleză. Documentul original este disponibil pe situl internet al ECHA.

Reproducerea este autorizată cu condiția menționării integrale a sursei sub forma: „Sursa: Agenția Europeană pentru Produse Chimice, <http://echa.europa.eu/>” și cu condiția notificării în scris a Unității pentru comunicare a ECHA (publications@echa.europa.eu).

Acest document va fi disponibil în următoarele 22 de limbi:

bulgară, spaniolă, cehă, daneză, germană, estonă, greacă, engleză, franceză, italiană, letonă, lituaniană, maghiară, malteză, olandeză, polonă, portugheză, română, slovacă, slovenă, finlandeză și suedeză.

Dacă aveți întrebări sau observații în legătură cu acest document, vă rugăm să le transmiteți folosind formularul de solicitare de informații (citând referința documentului și data emiterii). Formularul de cerere de informații poate fi accesat pe pagina de contact a ECHA, la adresa: http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp

Agencia Europeană pentru Produse Chimice

Adresa de corespondență: C.P. 400, FI-00121 Helsinki, Finlanda
Adresa de vizitare: Annankatu 18, Helsinki, Finlanda

Cuprins

1. INTRODUCERE	7
2. REZUMATUL CERINȚELOR PREVĂZUTE ÎN ANEXA 1 LA REACH	8
3. FLUXUL DE LUCRU	9
4. DE LA REZUMATELE DETALIAȚE ALE STUDIILOR LA REZUMATUL EFECTULUI ...	10
4.1 Toxicocinetică, metabolism și distribuție (7.1)	10
4.1.1 Descriere succintă a informațiilor-cheie	10
4.1.2 Valoarea-cheie pentru evaluarea securității chimice	11
4.1.2.1 Potențialul de bioacumulare	11
4.1.2.2 Nivelurile de absorbție	11
4.1.3 Discuții.....	11
4.2 Toxicitatea acută (7.2)	11
4.2.1 Concluzia privind efectul.....	12
4.2.2 Selectarea efectului (selectarea rezumatului detaliat al studiului)	13
4.2.3 Justificarea selectării.....	13
4.2.4 Nivelul efectului	14
4.2.5 Calitatea întregii baze de date.....	14
4.2.6 Descriere succintă a informațiilor-cheie	14
4.2.7 Discuții.....	14
4.2.8 Justificarea clasificării sau neclasificării.....	15
4.3 Iritare/corodare (7.3)	15
4.3.1 Concluzia privind efectul.....	16
4.3.2 Selectarea efectului (selectarea rezumatului detaliat al studiului)	16
4.3.3 Justificarea selectării.....	16
4.3.4 Nivelul efectului	17
4.3.5 Descriere succintă a informațiilor-cheie	17
4.3.6 Discuții.....	17
4.3.7 Justificarea clasificării sau neclasificării.....	17
4.4 Sensibilizare (7.4)	17
4.4.1 Concluzia privind efectul.....	18
4.4.2 Selectarea efectului (selectarea rezumatului detaliat al studiului)	19
4.4.3 Justificarea selectării.....	19
4.4.4 Descriere succintă a informațiilor-cheie	19
4.4.5 Discuții.....	20
4.4.6 Justificarea clasificării sau neclasificării.....	20
4.5 Toxicitate la doze repetate (7.5)	20
4.5.1 Concluzia privind efectul.....	21
4.5.2 Selectarea efectului (selectarea rezumatului detaliat al studiului)	22
4.5.3 Justificarea selectării.....	22
4.5.4 Nivelul efectului	22

4.5.5 Tip de testare	23
4.5.6 Specie.....	23
4.5.7 Calitatea întregii baze de date.....	24
4.5.8 Organul-țintă	24
4.5.9 Descriere succintă a informațiilor-cheie	24
4.5.10 Discuții.....	24
4.5.11 Justificarea clasificării sau neclasificării.....	24
4.6 Toxicitate genetică (7.6)	24
4.6.1 Concluzia privind efectul.....	25
4.6.2 Selectarea efectului (selectarea rezumatului detaliat al studiului)	26
4.6.3 Justificarea selectării.....	27
4.6.4 Descriere succintă a informațiilor-cheie	27
4.6.5 Discuții.....	27
4.6.6 Justificarea clasificării sau neclasificării.....	27
4.7 Cancerigenitate (7.7).....	27
4.7.1 Concluzia privind efectul.....	28
4.7.2 Selectarea efectului (selectarea rezumatului detaliat al studiului)	29
4.7.3 Justificarea selectării.....	29
4.7.4 Nivelul efectului	29
4.7.5 Tip de testare	30
4.7.6 Specie.....	30
4.7.7 Calitatea întregii baze de date.....	30
4.7.8 Organul-țintă	30
4.7.9 Descriere succintă a informațiilor-cheie	30
4.7.10 Discuții.....	30
4.7.11 Justificarea clasificării sau neclasificării.....	30
4.8 Toxicitate pentru reproducere (7.8)	30
4.8.1 Concluzia privind efectul.....	31
4.8.2 Selectarea efectului	32
4.8.3 Justificarea selectării.....	32
4.8.4 Nivelul efectului	32
4.8.5 Tip de testare	32
4.8.6 Specie.....	32
4.8.7 Calitatea întregii baze de date.....	32
4.8.8 Descriere succintă a informațiilor-cheie	33
4.8.9 Discuții.....	33
4.8.10 Justificarea clasificării sau neclasificării.....	33
5. DE LA REZUMATELE EFECTELOR LA REZUMATUL INFORMAȚIILOR TOXICOLOGICE	34
5.1 Cel mai sensibil efect	35
5.2 Calcularea DNEL	35

5.2.1 Efectele care contribuie la calcularea DNEL-urilor	36
5.2.2 Privire generală asupra informațiilor privind DNEL-urile care trebuie raportate în IUCLID	37
5.2.3 Metoda de calcul a DNEL	38
5.2.3.1 Punctul incipient al descriptorului de doză	38
5.2.4 Raportarea factorilor de evaluare	39
6. DE LA REZUMATUL TOXICOLOGIC LA EVALUAREA EXPUNERII ȘI A PERICOLELOR	43
6.1 Privire de ansamblu asupra tipurilor de evaluări ale securității chimice.	43
6.2 Nu este necesară caracterizarea riscurilor	44
6.3 Caracterizare cantitativă a riscurilor	44
6.4 Caracterizarea semicantitativă a riscurilor	44
6.5 Caracterizarea calitativă a riscurilor	44

Listă de figuri

Figura 1: Fluxul de lucru pentru rezumatele toxicologice	9
Figura 2: Exemplu din rezumatul efectului din IUCLID pentru toxicocinetică	10
Figura 3: Listă IUCLID de selecție pentru bioacumulare	11
Figura 4: Exemplu dintr-un rezumat al efectului din IUCLID pentru toxicitate acută	12
Figura 5: IUCLID pentru concluzia privind efectul de toxicitate acută	13
Figura 6: Listă IUCLID de selecție pentru nivelul efectului de toxicitate acută	14
Figura 7: Exemplu dintr-un rezumat al efectului din IUCLID pentru iritare	15
Figura 8: Listă IUCLID de selecție pentru concluzia privind efectul	16
Figura 9: Listă IUCLID de selecție pentru nivelul efectului de iritare/corodare a pielii/a ochilor	17
Figura 10: Exemplu de rezumat al efectului din IUCLID pentru sensibilizare pielii	18
Figura 11: Listă IUCLID de selecție pentru concluzia privind efectul de sensibilizare	19
Figura 12: Exemplu dintr-un rezumat al efectului din IUCLID pentru toxicitate la doze repetate	21
Figura 13: Listă IUCLID de selecție pentru concluzia privind efectul de toxicitate la doze repetate	21
Figura 14: Listă IUCLID de selecție pentru nivelul efectului de toxicitate la doze repetate	22
Figura 15: Listă IUCLID de selecție a tipurilor de testare pentru toxicitate la doze repetate	23
Figura 16: Listă IUCLID de selecție a speciilor pentru toxicitate la doze repetate	23
Figura 17: Exemplu dintr-un rezumat al efectului din IUCLID pentru toxicitate genetică	25
Figura 18: Listă IUCLID de selecție pentru concluzia privind efectul de toxicitate genetică	25
Figura 19: Exemplu dintr-un rezumat al efectului de cancerigenitate din IUCLID când niciun studiu nu este disponibil	28
Figura 20: Listă IUCLID de selecție pentru concluzia privind efectul de cancerigenitate	28
Figura 21: Listă de selecție IUCLID pentru nivelul efectului de cancerigenitate	29
Figura 22: Exemplu dintr-un rezumat IUCLID al efectului de toxicitate pentru reproducere	31
Figura 23: Listă IUCLID de selecție pentru concluzia privind evaluarea pericolelor	34
Figura 24: Listă IUCLID de selecție pentru cel mai sensibil efect	35
Figura 25: Exemplu dintr-un rezumat toxicologic IUCLID („Informații toxicologice”) pentru calcularea DNEL	38

1. INTRODUCERE

Pentru a demonstra utilizarea în condiții de siguranță a substanțelor, solicitanții înregistrării trebuie să îndeplinească cerințele privind informațiile, astfel cum sunt stipulate în articolele 10 și 12 din Regulamentul nr. 1907/2006/CE (Regulamentul REACH), în corelație cu anexele I, VI, VII-X și XI la acesta.

Prezentul document furnizează informații cu privire la modalitatea de completare a rezumatelor toxicologice în secțiunea 7 din IUCLID și modalitatea de calculare a nivelurilor fără efect (DNEL-uri). DNEL-ul (nivelul calculat fără efect) este nivelul de expunere peste care oamenii nu ar trebui să fie expuși. În IUCLID sunt incluse două niveluri de rezumate toxicologice:

- Rezumatele efectelor individuale: rezumatul IUCLID al efectului (endpoint summary - EPS) prezintă pentru un efect toxicologic individual informațiile selectate spre a fi introduse în evaluarea pericolelor. Acesta se bazează pe rezumatele (detaliate) ale studiilor pentru efectul respectiv (a se consulta secțiunile 7.1 - 7.12).
- Rezumatul informațiilor toxicologice: rezumatul informațiilor toxicologice (rezumatul IUCLID al efectului, intitulat „Informații toxicologice”) din secțiunea 7 integrează rezumatele efectelor specifice și prezintă concluzia extrasă din evaluarea pericolelor pentru fiecare grup-țintă (lucrător, populație generală), cale de expunere (prin ingestie orală, prin inhalare, dermică, oculară) și tip de efect (pe termen lung sau pe termen scurt, local sau sistemic). Concluzia poate fi exprimată sub formă de prag cantitativ (de exemplu, DNEL sau DMEL) sau sub formă de indicator calitativ al pericolului.

În plus, acest document explică, de asemenea, modul în care concluziile rezultate din evaluarea pericolelor influențează domeniul de aplicare al evaluării expunerii și tipul de caracterizare a riscurilor.

Trebuie remarcat faptul că acest ghid practic nu vizează pregătirea rezumatelor detaliate ale studiilor și a rezumatelor studiilor în IUCLID. Pentru informații suplimentare, consultați Ghidul practic 3: Raportarea rezumatelor detaliate ale studiilor.

Acest ghid practic nu vizează următoarele evaluări:

- calcularea DNEL-ului dermic local;
- calcularea DMEL-ului;
- raportarea datelor privind efectul la om și utilizarea acestor date pentru concluziile privind efectul;
- rezumatul efectului în cazul sensibilizării respiratorii;
- calcularea DNEL-urilor pentru toxicitate sistemică acută.

Pentru instrucțiuni mai cuprinzătoare privind modalitatea de calculare a DNEL-urilor, vă rugăm să consultați **Ghidul pentru cerințele de informații și evaluarea securității chimice, Capitolul R.8: Caracterizarea relației dintre doză [concentrație] și răspuns pentru sănătatea umană**

2. REZUMATUL CERINȚELOR PREVĂZUTE ÎN ANEXA 1 LA REACH

Anexa I la Regulamentul REACH definește modul cum trebuie efectuată evaluarea pericolelor pentru sănătatea umană. Această evaluare cuprinde patru etape: 1) evaluarea informațiilor „nonumane”; 2) evaluarea informațiilor privind efectul la om; 3) clasificarea și etichetarea; și 4) calcularea DNEL-urilor.

Evaluarea informațiilor „nonumane” cuprinde:

- identificarea pericolelor pentru efectul în cauză, pe baza tuturor informațiilor „nonumane” disponibile;
- stabilirea relației dintre doza cantitativă (concentrație) și răspuns (efect).

Dacă nu este posibilă stabilirea relației doză cantitativă (concentrație)-răspuns (efect), este necesară includerea unei analize calitative.

Selectarea studiului și a descriptorului de doză care trebuie inclus în evaluarea pericolelor trebuie să se bazeze pe următoarele reguli:

- De obicei, trebuie selectat studiul cu cel mai mic descriptor de doză. Totuși, alți câțiva factori trebuie luați în considerare, de exemplu, efectuarea studiului, adecvarea, relevanța speciilor testate, calitatea rezultatelor, validitatea testului.
- Dacă nu este selectat studiul cu cel mai mic descriptor de doză, acest lucru se justifică în mod corespunzător.

Pentru identificarea DNEL-ului/DNEL-urilor trebuie să se țină cont de următoarele:

- DNEL reflectă calea probabilă/căile probabile, durata și frecvența expunerii.
- În cazul anumitor efecte (de exemplu, mutagenitatea), este posibil ca informațiile disponibile să nu permită calcularea DNEL-ului.
- În funcție de utilizările identificate (și de expunerea estimată), este posibil să apară necesitatea de identificare a unor DNEL-uri diferite pentru fiecare populație umană relevantă.

La calcularea DNEL-urilor, trebuie luați considerare următorii factori:

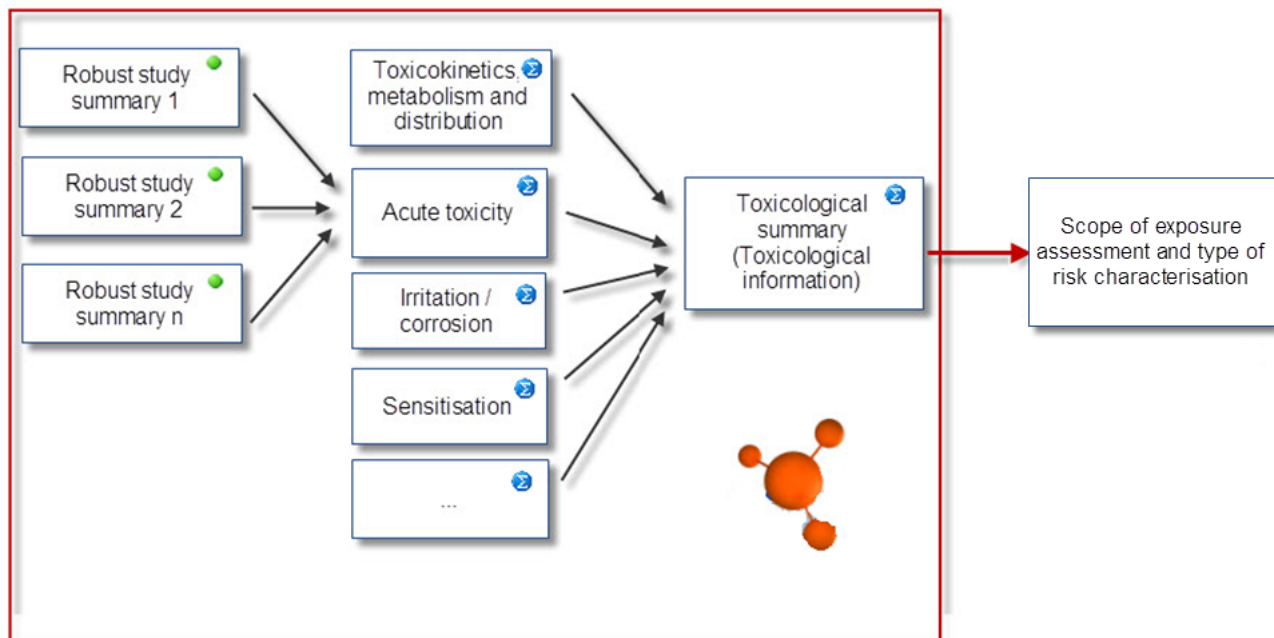
- incertitudinea generată de datele experimentale și de variațiile intraspecii și interspecii;
- natura și gravitatea efectelor;
- sensibilitatea populației umane căreia i se aplică informațiile privind expunerea.

Dacă nu este posibilă calcularea unui DNEL, atunci acest lucru se specifică clar și se justifică în mod corespunzător.

3. FLUXUL DE LUCRU

Figura 1 prezintă fluxul principal de lucru, de la raportarea studiilor disponibile pentru fiecare efect, până la obținerea rezumatului toxicologic în IUCLID pentru substanțele care depășesc 10 tone pe an, continuând cu evaluarea expunerii și caracterizarea riscurilor.

Figura 1: Fluxul de lucru pentru rezumatele toxicologice



<i>EN</i>	<i>RO</i>
Robust study summary 1	Primul rezumat detaliat al studiului
Robust study summary 2	Al doilea rezumat detaliat al studiului
Robust study summary n	Al n-lea rezumat detaliat al studiului
Toxicokinetics, metabolism and distribution	Toxicocinetică, metabolism și distribuție
Acute toxicity	Toxicitate acută
Irritation/corrosion	Iritare / corodare
Sensitisation	Sensibilizare
Toxicological summary (Toxicological information)	Rezumat toxicologic (Informații toxicologice)
Scope of exposure assessment and type of risk characterization	Domeniul de aplicare al evaluării pericolelor și tipul de caracterizare a riscurilor

1. Procesul începe cu raportarea rezumatelor detaliate ale studiilor în fișele IUCLID de studiu privind efectul. Această etapă este descrisă în Ghidul practic 3: Raportarea rezumatelor detaliate ale studiilor.
2. Apoi, dacă este posibil, se selectează un rezumat detaliat al studiului (adică o fișă IUCLID de studiu privind efectul) spre utilizare ca referință în rezumatul efectului. Dacă este necesar însă pot fi luate în considerare și menționate în rezumatul efectului toate rezumatele detaliate ale studiilor pentru un anumit efect. Rezumatul efectului trebuie să cuprindă și o evaluare a întregii baze de date, o discuție pe marginea constatărilor și o justificare a clasificării/neclasificării.
3. În cele din urmă, informațiile preluate din toate rezumatele efectelor sunt reunite în rezumatul toxicologic (general). Concluziile privind pericolul sunt realizate incluzând fie calcularea DNEL sau DMEL, fie concluziile calitative privind pericolul. Domeniul de aplicare al evaluării expunerii și tipul de caracterizări ale riscului se stabilesc în funcție de concluziile privind pericolul.

4. DE LA REZUMATELE DETALIALE ALE STUDIILOR LA REZUMATUL EFECTULUI

În următoarele secțiuni, solicitantul înregistrării primește îndrumări privind modalitatea de completare a câmpurilor aferente fiecărui rezumat toxicologic al efectului care pot fi utilizate pentru a extrage concluziile privind pericolul.

4.1 Toxicocinetică, metabolism și distribuție (7.1)

Acest rezumat al efectului din IUCLID cuprinde:

- un câmp de text liber în care să se ofere o scurtă descriere a informațiilor-cheie disponibile;
- valori-cheie ale nivelului de bioacumulare potențială și valori-cheie ale absorbției pentru evaluarea securității chimice (ESC);
- un câmp de discuții în care să se ofere explicații și justificări suplimentare ale alegerii valorilor-cheie.

Figura 2: Exemplu din rezumatul efectului din IUCLID pentru toxicocinetică

the test server - only non confidential data can be uploaded

Endpoint summary: Toxicokinetics, metabolism and distribution

Detail level: Administrative Data | Short description of key information | Key value for chemical safety assessment | Discussion

all fields

Short description of key information

No studies are available. Based on molecular structure, molecular weight, water solubility, and octanol-water partition coefficient it can be expected that both oral and dermal absorption rates are moderate, distribution in the body is not wide and that elimination occurs mainly by metabolism. The adverse effects seen in the oral 90-day study confirm that the substance has at least moderate oral absorption rate.

Key value for chemical safety assessment

Bioaccumulation potential: high bioaccumulation potential

Absorption rate - oral (%): 50

Absorption rate - dermal (%): 50

Absorption rate - inhalation (%): 100

Discussion

ABSORPTION

The physico-chemical characteristics of ECHA Substance (log Pow 4.7), molecular structure and the molecular mass are in a range suggestive of absorption from the gastro-intestinal tract subsequent to oral ingestion. This assumption of an oral absorption is confirmed by the data on subchronic oral toxicity. N-octanol/water partition coefficient and molecular weight of ECHA Substance are in ranges which do not favour high dermal absorption.

Descrierea diferitelor câmpuri disponibile în rezumatul efectului: toxicocinetică, metabolism și distribuție:

4.1.1 Descriere succintă a informațiilor-cheie

În acest câmp de text trebuie descrise informațiile preluate din studiul principal privind absorbția, distribuția, metabolismul și excreția sau observațiile bazate pe proprietățile fizico-chimice.

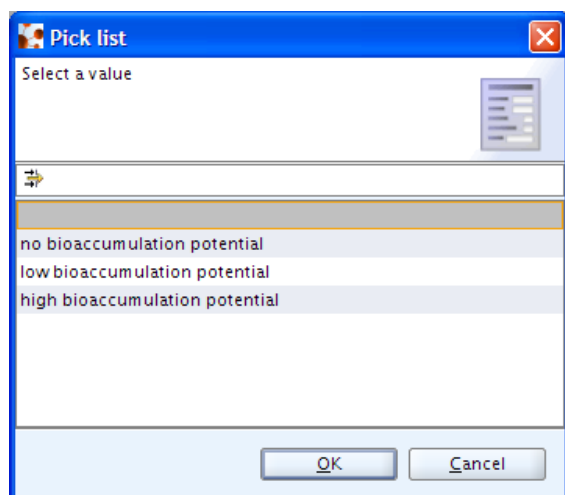
4.1.2 Valoarea-cheie pentru evaluarea securității chimice

În cadrul acestei secțiuni trebuie indicate valorile-cheie ale nivelurilor de bioacumulare și absorbție. Această informație este utilizată, de exemplu, în contextul extrapolării între căi sau pentru discutarea dozei interne potențiale în evaluarea securității chimice.

4.1.2.1 Potențialul de bioacumulare

Rubrica de concluzii privind potențialul de bioacumulare poate fi accesată alegând o rubrică din lista de selecție (vezi figura de mai jos).

Figura 3: Listă IUCLID de selecție pentru bioacumulare



De obicei, informațiile se bazează pe proprietățile fizico-chimice (logaritmul coeficientului de segregare octanol-apă [log Kow], structura moleculară și masa moleculară) și pe metabolism (dacă sunt disponibile informații).

Justificarea valorii indicate poate fi explicată în câmpul de discuții de mai jos.

4.1.2.2 Nivelurile de absorbție

De obicei, informațiile se bazează pe proprietățile fizico-chimice (logaritmul coeficientului de segregare octanol-apă [log Kow], structura moleculară și masa moleculară).

4.1.3 Discuții

În această secțiune trebuie realizată interpretarea rezultatelor. Aceasta include, de exemplu:

- o discuție a potențialelor deficite de informații;
- relevanța rezultatelor pentru evaluarea riscurilor; de exemplu, măsura în care rezultatele unui studiu efectuat pe animale sunt relevante pentru sănătatea umană.

4.2 Toxicitatea acută (7.2)

Acest rezumat al efectului din IUCLID include următoarele elemente pentru fiecare cale de expunere:

- o listă de selecție în care să se raporteze concluziile pentru acest efect;
- un link către fișele selectate de studii (rezumatele detaliate ale studiilor) care susțin concluzia;

- un câmp de text liber pentru justificarea alegerii acestui studiu;
- un tip de descriptor de doză (din lista de selecție) și o valoare pentru nivelul efectului identificat în respectivul studiu;
- un câmp de text liber în care să se descrie calitatea întregii baze de date pentru acest efect.

Următoarele câmpuri de text sunt disponibile pentru a oferi informații consolidate pentru toate cele trei căi:

- un câmp de text liber în care să se descrie informațiile-cheie preluate din rezumatele detaliate ale studiilor;
- un câmp de text liber în care să se adauge explicații și argumente suplimentare privind concluziile extrase pentru efectul în cauză (Discuții);
- un câmp de text liber în care să se compare rezumatul efectului cu criteriile de clasificare și etichetare, pentru a justifica clasificarea sau neclasificarea.

Figura 4: Exemplu dintr-un rezumat al efectului din IUCLID pentru toxicitate acută

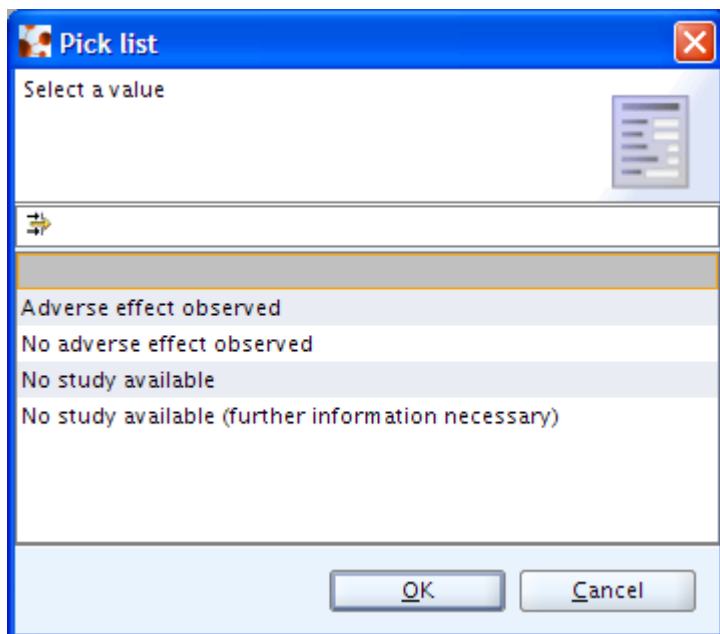
The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window is titled 'Endpoint summary: Acute Toxicity'. It has a menu bar (File, Edit, Go, Window, Help, Plugins) and a toolbar with various icons. A search bar is visible with the text '(Search by UUID)'. Below the toolbar, there is a navigation pane on the left showing a tree view of the data structure, including 'REACH Registration above 1000', '3 Manufacture, use and distribution', '4 Physical and chemical properties', '5 Environmental fate and behaviour', '6 Ecotoxicological information', and '7 Toxicological information'. The '7.2 Acute Toxicity' section is expanded. The main content area shows the 'Administrative Data' section, followed by two sections for 'Acute toxicity: via oral route' and 'Acute toxicity: via inhalation route'. Each section contains fields for 'Endpoint conclusion', 'Endpoint selection', 'Justification for selection', 'Effect level', and 'Quality of whole database'. The 'Acute toxicity: via oral route' section shows 'No adverse effect observed' for the conclusion, 'Acute toxicity: oral.001 Smith & Jones 2005' for the selection, 'Only one study available' for the justification, 'discriminating dose' for the effect level, and '2000 mg/kg bw' for the dose. The 'Quality of whole database' field contains the text 'The study is a GLP compliant and has Klimisch score 1.'

Pentru toate cele trei efecte (toxicitate prin ingestie orală, toxicitate prin inhalare și toxicitate dermică acută), trebuie selectată o „concluzie privind efectul”. Concluzia privind efectul trebuie să se bazeze pe mortalitatea animalelor. Trebuie luate în considerare natura și reversibilitatea altor efecte grave, în plus față de mortalitate.

4.2.1 Concluzia privind efectul

Lista de selecție disponibilă pentru concluzia privind efectul este:

Figura 5: IUCLID pentru concluzia privind efectul de toxicitate acută



Tabelul următor oferă o imagine generală a diferitelor opțiuni existente în IUCLID.

Opțiuni de concluzie privind efectul	Când opțiunea este adecvată
Se observă efecte adverse	În cazul în care în studii au fost observate efecte de mortalitate sau efecte grave. (Trebuie precizat că animalele care sunt eutanasiate în urma disconfortului și durerii suferite în adăposturi trebuie înregistrate ca decese produse în adăposturi).
Nu se observă efecte adverse	În cazul în care este disponibil un studiu și nu a murit niciun animal sau dacă nu au fost observate efecte grave la nivelul dozei-limită.
Nu este disponibil niciun studiu	Se oferă justificarea
Nu este disponibil niciun studiu (sunt necesare informații suplimentare)	Nu sunt relevante pentru toxicitatea acută întrucât pentru efectuarea unor studii conform anexei VII sau VIII nu este necesară o propunere de testare.

4.2.2 Selectarea efectului (selectarea rezumatului detaliat al studiului)

Aici poate fi selectat un link către rezumatul detaliat al studiului pe care se bazează concluzia rezumatului efectului. Prin acest link, sursa originală de informații rămâne detectabilă în etapele ulterioare de evaluare și raportare. Trebuie ales studiul care suscită cel mai ridicat grad de îngrijorare. În principiu, trebuie utilizate date privind efectul la om, dacă sunt disponibile. Cu toate acestea, un descriptor fiabil de doză este rareori disponibil pe baza datelor privind efectul la om.

Printre altele, următorii factori trebuie luați în considerare la selectarea rezumatului detaliat al studiului: 1) calitatea studiului, de exemplu scorul Klimisch, 2) durata studiului, 3) dacă studiul este conform cu bunele practici de laborator (BPL) sau nu. Sunt de preferat datele epidemiologice disponibile cu condiția să fie fiabile și relevante.

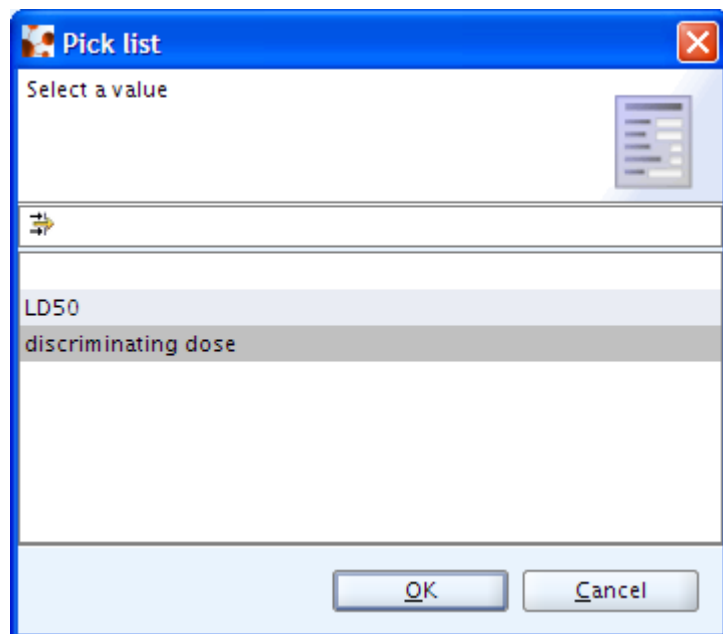
4.2.3 Justificarea selectării

Justificarea selectării este necesară mai ales dacă nu este selectat studiul (rezumatul detaliat al studiului) cu cel mai mic descriptor de doză. Justificarea ar putea include, de exemplu, faptul că studiul cu cel mai mic descriptor de doză este de calitate inferioară sau că efectul observat

nu este relevant pentru om. Trebuie să existe o justificare dacă nu se selectează niciun rezumat detaliat al studiului pentru un rezumat al efectului.

4.2.4 Nivelul efectului

Figura 6: Listă IUCLID de selecție pentru nivelul efectului de toxicitate acută



De obicei, se recomandă selectarea LD50 (LC50 pentru inhalare). Dacă nu au fost observate efecte adverse, nivelul efectului este egal cu doza-limită.

4.2.5 Calitatea întregii baze de date

Următorii factori trebuie luați în considerare, întrucât pot avea un impact asupra evaluării pericolelor:

- În ce măsură informațiile disponibile, în ansamblu, satisfac cerința privind informațiile referitoare la cantitate prevăzută în REACH (integralitatea bazei de date)?
- Corectitudinea și coerența în cadrul unor studii diferite: trebuie să se țină cont de calitatea metodei de testare, de dimensiunea și eficacitatea statistică a proiectului studiului, de plauzibilitatea biologică, de relațiile doză-răspuns și de testele statistice.

4.2.6 Descriere succintă a informațiilor-cheie

Aici trebuie prezentate principalele concluzii.

4.2.7 Discuții

În această secțiune trebuie oferită interpretarea rezultatelor. Aceasta include, de exemplu:

- discutarea potențialelor deficite de informații;
- relevanța rezultatelor pentru evaluarea pericolelor; de exemplu, măsura în care rezultatele unui studiu efectuat pe animale sunt relevante pentru sănătatea umană;

4.2.8 Justificarea clasificării sau neclasificării.

Rezumatul efectului trebuie comparat cu criteriile de clasificare. Trebuie prezentate motivele pentru respectarea sau nerespectarea criteriilor de clasificare.

Trebuie reținut faptul că clasificarea ca atare se raportează în secțiunea 2 din IUCLID.

4.3 Iritare/corodare (7.3)

Acest rezumat al efectului din IUCLID cuprinde următoarele elemente pentru fiecare cale de expunere:

- o listă de selecție în care să se raporteze concluziile privind acest efect;
- o listă de selecție în care să se indice nivelul efectului în mod calitativ.
- Pentru iritare/corodare oculară următoarele elemente sunt disponibile în plus:
- un link către fișele selectate de studii (rezumatele detaliate ale studiilor) care susțin concluzia;
- un câmp de text liber pentru justificarea selectării studiului.

Următoarele câmpuri de text sunt disponibile pentru a oferi informații consolidate pentru toate cele trei căi:

- un câmp de text liber pentru o scurtă descriere a informațiilor-cheie preluate din rezumatele detaliate ale studiilor;
- un câmp de text liber în care să se adauge explicații și argumente suplimentare privind concluziile extrase pentru acest efect (Discuții);
- un câmp de text liber în care să se compare rezumatul efectului cu criteriile de clasificare și etichetare, pentru a justifica clasificarea sau neclasificarea.

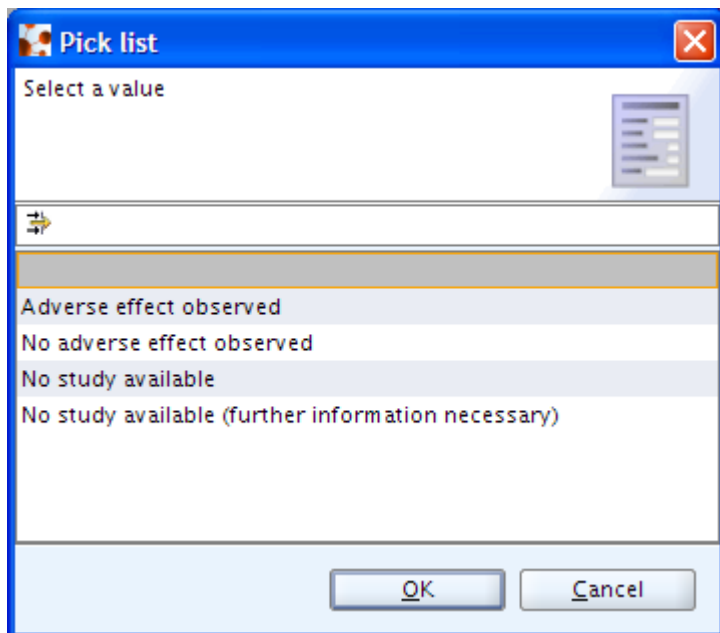
De reținut: iritarea respiratorie nu este inclusă în această secțiune.

Figura 7: Exemplu dintr-un rezumat al efectului din IUCLID pentru iritare

4.3.1 Concluzia privind efectul

Lista de selecție disponibilă pentru concluzia privind efectul este:

Figura 8: Listă IUCLID de selecție pentru concluzia privind efectul



Tabelul următor oferă o imagine generală asupra diferitelor opțiuni disponibile.

Opțiuni de concluzie privind efectul	Când opțiunea este adecvată
Se observă efecte adverse	Substanța îndeplinește criteriile de clasificare pentru iritare / corodare / leziuni oculare grave.
Nu se observă efecte adverse	Substanța nu îndeplinește criteriile de clasificare pentru respectivul efect.
Nu este disponibil niciun studiu	Se oferă justificarea
Nu este disponibil niciun studiu (sunt necesare informații suplimentare)	Iritare/corodare a pielii/a ochilor nerelevantă întrucât pentru efectuarea unor studii conform anexei VII sau VIII nu este nevoie de o propunere de testare.

4.3.2 Selectarea efectului (selectarea rezumatului detaliat al studiului)

Aici poate fi selectat un link către rezumatul detaliat al studiului pe care se bazează concluzia rezumatului efectului. Prin acest link, sursa originală de informații rămâne detectabilă în etapele ulterioare de evaluare și raportare. Trebuie selectat studiul care suscită cel mai ridicat grad de îngrijorare. Date privind efectul la om trebuie utilizate numai dacă sunt disponibile. Cu toate acestea, un descriptor fiabil de doză este rareori disponibil pe baza datelor privind efectul la om.

Printre altele, următorii factori trebuie luați în considerare la selectarea rezumatului detaliat al studiului: 1) calitatea studiului, de exemplu scorul Klimisch, 2) durata studiului, 3) conformitatea sau neconformitatea studiului cu BPL. Sunt de preferat datele epidemiologice disponibile, cu condiția să fie fiabile și relevante.

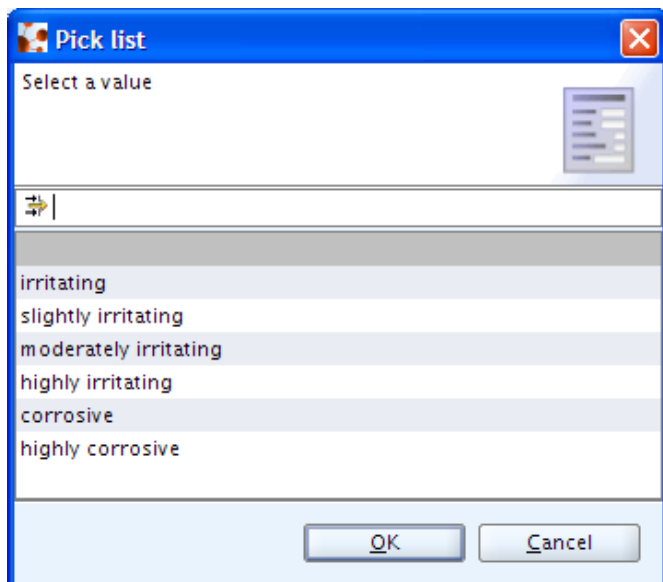
4.3.3 Justificarea selectării

Justificarea selectării este necesară mai ales dacă nu este selectat studiul (rezumatul detaliat al studiului) cu cel mai mic descriptor de doză. Justificarea ar putea include, de exemplu, faptul

că studiul cu cel mai mic descriptor de doză este de calitate inferioară sau că efectul observat nu este relevant pentru om. Dacă nu se selectează niciun rezumat detaliat al studiului pentru un rezumat al efectului trebuie să existe întotdeauna o justificare.

4.3.4 Nivelul efectului

Figura 9: Listă IUCLID de selecție pentru nivelul efectului de iritare/corodare a pielii/a ochilor



Nivelul efectului trebuie selectat numai dacă substanța îndeplinește criteriile de clasificare ca substanță corozivă/iritantă. Dacă substanța este clasificată în categoria 1A, 1B sau 1C pentru piele și în categoria 1 pentru ochi, trebuie selectat nivelul de efect „coroziv”. Dacă substanța este clasificată în categoria 2 (piele și ochi), trebuie selectat nivelul de efect „iritant”.

4.3.5 Descriere succintă a informațiilor-cheie

Aici trebuie prezentate principalele concluzii extrase din studiile selectate.

4.3.6 Discuții

În această secțiune trebuie oferită interpretarea rezultatelor. Aceasta include, de exemplu:

- discutarea potențialelor deficite de informații;
- relevanța rezultatelor pentru evaluarea riscurilor; de exemplu, măsura în care rezultatele unui studiu efectuat pe animale sunt relevante pentru sănătatea umană;

4.3.7 Justificarea clasificării sau neclasificării.

Aici concluziile privind efectul trebuie să fie comparate cu criteriile de clasificare. Trebuie oferite motivele pentru respectarea sau nerespectarea criteriilor. Trebuie reținut faptul că clasificarea ca atare se raportează în secțiunea 2 din IUCLID. De asemenea, trebuie reținut că aceste concluzii sunt influențate de clasificare pentru efectul de iritare/corodare. Dacă este cazul, trebuie explicate motivele pentru care efectele adverse raportate în rezumatele detaliate ale studiilor nu duc la clasificarea substanței (și astfel „nu s-a identificat niciun pericol”).

4.4 Sensibilizare (7.4)

Acest rezumat al efectului din IUCLID cuprinde următoarele elemente pentru fiecare cale de expunere:

- o listă de selecție în care să se raporteze concluziile privind acest efect;
- un link către fișa selectată de studiu (rezumatul detaliat al studiului) care susține concluzia;
- un câmp de text liber pentru justificarea selectării studiului;
- un câmp de text liber pentru o scurtă descriere a informațiilor-cheie preluate din rezumatele detaliate ale studiilor;
- un câmp de text liber în care să se adauge explicații și argumente suplimentare privind concluziile extrase pentru acest efect (Discuții);

Următorul câmp de text este disponibil pentru a oferi informații consolidate pentru cele două căi:

- un câmp de text liber în care să se compare rezumatul efectului cu criteriile de clasificare și etichetare, pentru a justifica clasificarea sau neclasificarea.

De reținut: această secțiune nu cuprinde sensibilizarea respiratorie.

Figura 10: Exemplu de rezumat al efectului din IUCLID pentru sensibilizare pielii

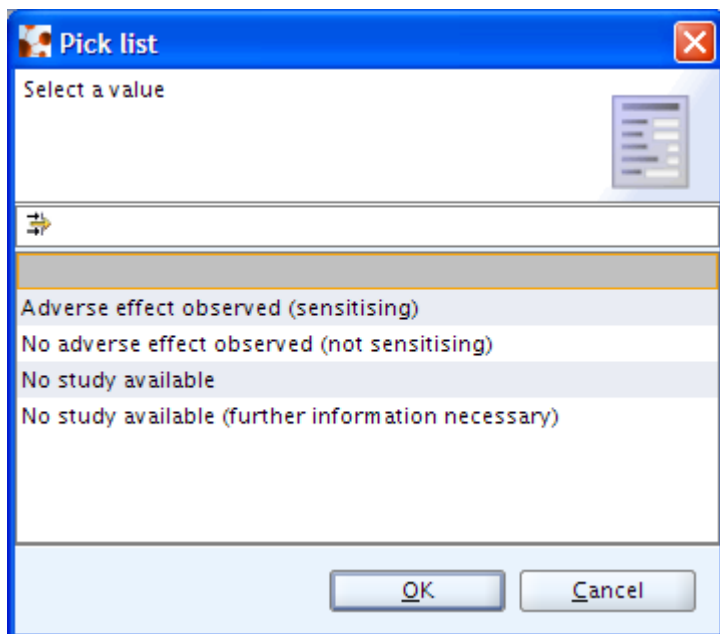
The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window is titled 'Endpoint summary: Sensitisation'. It has a menu bar (Edit, Go, Window, Help, Plugins) and a toolbar. Below the toolbar is a search bar labeled '(Search by UUID)'. The interface is divided into several sections:

- Administrative Data:** Contains a search bar and a dropdown menu for 'Detail level' set to 'all fields'.
- Skin sensitisation:** Shows the 'Endpoint conclusion' as 'No adverse effect observed (not sensitising)' and the 'Endpoint selection' as 'Skin sensitisation.001; Smith & Jones 2004'. The 'Justification for selection' is 'Only one study available'.
- Short description of key information:** Contains a text box with the text: 'No positive reactions were observed in the Guinea pig maximisation test for the test substance.'
- Discussion:** Contains a text box with the text: 'Guinea pig maximisation test is probably not as sensitive test for skin sensitisation as the local lymph node assay. Therefore, the results should be cautiously. However, no further testing is needed.'

A navigation pane on the left side shows a tree structure of categories and sub-categories, including '3 Manufactur...', '4 Physical and...', '5 Environmen...', '6 Ecotoxicolog...', '7 Toxicologic...', '7.1 Toxicolog...', '7.1.1 Toxicolog...', '7.1.2 Toxicolog...', '7.2 Acute...', '7.2.1 Acute...', '7.2.2 Acute...', '7.2.3 Acute...', '7.2.4 Acute...', '7.3 Irritatio...', '7.3.1 Irritatio...', '7.3.2 Irritatio...', '7.4 Sensit...', '7.4.1 Sensit...', and '7.4.2 Sensit...'.

4.4.1 Concluzia privind efectul

Lista de selecție disponibilă pentru concluzia privind efectul este:

Figura 11: Listă IUCLID de selecție pentru concluzia privind efectul de sensibilizare

Tabelul următor oferă o imagine generală asupra diferitelor opțiuni disponibile.

Opțiuni de concluzie privind efectul	Când opțiunea este adecvată
Se observă efecte adverse	Substanța este clasificată ca sensibilizantă.
Nu se observă efecte adverse	Substanța nu este clasificată ca sensibilizantă.
Nu este disponibil niciun studiu	Se oferă justificarea
Nu este disponibil niciun studiu (sunt necesare informații suplimentare)	Nu este relevantă ca sensibilizantă, întrucât pentru efectuarea unor studii conforme anexei VII sau VIII nu este necesară o propunere de testare.

4.4.2 Selectarea efectului (selectarea rezumatului detaliat al studiului)

Aici poate fi selectat un link către rezumatul detaliat al studiului pe care se bazează concluzia rezumatului efectului. Prin acest link, sursa originală de informații rămâne detectabilă în etapele ulterioare de evaluare și raportare. Trebuie selectat studiul care suscită cel mai ridicat grad de îngrijorare. În principiu, trebuie utilizate date privind efectul la om, dacă sunt disponibile. Cu toate acestea, un descriptor fiabil de doză este rareori disponibil pe baza datelor privind efectul la om.

Printre altele, următorii factori trebuie luați în considerare la selectarea rezumatului detaliat al studiului: 1) calitatea studiului, de exemplu scorul Klimisch, 2) durata studiului, 3) conformitatea sau neconformitatea studiului cu BPL. Sunt de preferat datele epidemiologice disponibile sau alte date privind efectul la om, cu condiția să fie fiabile și relevante.

4.4.3 Justificarea selectării

Justificarea selectării este necesară mai ales dacă nu este selectat studiul (rezumatul detaliat al studiului) cu cel mai mic descriptor de doză. Justificarea ar putea include, de exemplu, faptul că studiul cu cel mai mic descriptor de doză este de calitate inferioară sau că efectul observat nu este relevant pentru om. Trebuie să existe întotdeauna o justificare dacă nu se selectează niciun rezumat detaliat al studiului pentru un rezumat al efectului.

4.4.4 Descriere succintă a informațiilor-cheie

Aici trebuie prezentate principalele concluzii.

4.4.5 Discuții

În această secțiune trebuie oferită interpretarea rezultatelor. Aceasta include, de exemplu:

- discutarea potențialelor deficite de informații;
- relevanța rezultatelor pentru evaluarea pericolelor; de exemplu, măsura în care rezultatele unui studiu efectuat pe animale sunt relevante pentru sănătatea umană;

4.4.6 Justificarea clasificării sau neclasificării.

În această secțiune, concluziile privind efectul trebuie comparate cu criteriile de clasificare. Trebuie oferite motivele pentru respectarea sau nerespectarea criteriilor. Trebuie reținut faptul că clasificarea ca atare se raportează în secțiunea 2 din IUCLID.

4.5 Toxicitate la doze repetate (7.5)

Această secțiune se aplică, de asemenea, efectelor 7.9.1 Neurotoxicitate și 7.9.2 Imunotoxicitate. Acest rezumat al efectului din IUCLID cuprinde următoarele elemente pentru fiecare cale de expunere:

- o listă de selecție în care să se raporteze concluziile privind acest efect;
- un link către fișele selectate de studii (rezumatele detaliate ale studiilor) care susțin concluzia;
- un câmp de text liber pentru justificarea selectării studiului;
- tipul de descriptor de doză (din lista de selecție) și o valoare pentru nivelul efectului identificat în acel studiu;
- o listă de selecție pentru tipul de testare și una pentru speciile din testul respectiv;
- un câmp de text liber în care să se descrie calitatea întregii baze de date pentru acest efect;
- o listă de selecție pentru semnalizarea organului-țintă care suscită cel mai ridicat grad de îngrijorare.

Următoarele câmpuri de text sunt disponibile pentru furnizarea de informații consolidate pentru cele trei căi (prin ingestie orală, dermică și prin inhalare):

- un câmp de text liber pentru o scurtă descriere a informațiilor-cheie preluate din rezumatele detaliate ale studiilor;
- un câmp de text liber în care să se adauge explicații și argumente suplimentare privind concluziile extrase pentru acest efect (Discuții);
- un câmp de text liber în care să se compare rezumatul efectului cu criteriile de clasificare și etichetare, pentru a justifica clasificarea sau neclasificarea.

Figura 12: Exemplu dintr-un rezumat al efectului din IUCLID pentru toxicitate la doze repetate

The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window is titled "Endpoint summary: Repeated dose toxicity". The interface includes a menu bar (File, Edit, Go, Window, Help, Plugins), a toolbar, and a search bar. A navigation pane on the left shows a tree structure of endpoints. The main content area displays the following fields:

- Endpoint conclusion:** Adverse effect observed
- Endpoint selection:** Repeated dose toxicity: oral.002; Blake et al. 2004
- Justification for selection:** The study with the longest duration (90-days) and lowest NOAEL was chosen (key study).
- Effect level:** NOAEL, 700 mg/kg bw/day
- Test type:** subchronic
- Species:** rat
- Quality of whole database:** The key study is GLP compliant is of high quality (Klimisch score=1).
- Target organ:** digestive: liver

4.5.1 Concluzia privind efectul

Lista de selecție disponibilă pentru concluzia privind efectul este:

Figura 13: Listă IUCLID de selecție pentru concluzia privind efectul de toxicitate la doze repetate

The screenshot shows a "Pick list" dialog box with the following content:

- Header: Pick list
- Text: Select a value
- List of options:
 - Adverse effect observed (selected)
 - No adverse effect observed
 - No study available
 - No study available (further information necessary)
- Buttons: OK, Cancel

Tabelul următor oferă o imagine generală asupra diferitelor opțiuni disponibile.

Oпțiuni de concluzie privind efectul	Când opțiunea este adecvată
Se observă efecte adverse	Se observă efecte adverse la nivelul dozei-limită sau sub acesta
Nu se observă efecte adverse	Nu se observă efecte adverse la nivelul dozei-limită sau sub acesta
Nu este disponibil niciun studiu	Se oferă justificarea
Nu este disponibil niciun studiu (sunt necesare informații suplimentare)	Dosarul conține o propunere de testare pentru toxicitate la doze repetate (studiu de 90 de zile).

4.5.2 Selectarea efectului (selectarea rezumatului detaliat al studiului)

Aici poate fi selectat un link către rezumatul detaliat al studiului pe care se bazează concluzia rezumatului efectului. Prin acest link, sursa originală de informații rămâne detectabilă în etapele ulterioare de evaluare și raportare. Trebuie selectat studiul care suscită cel mai ridicat grad de îngrijorare. În principiu trebuie utilizate date privind efectul la om, dacă sunt disponibile. Cu toate acestea, un descriptor fiabil de doză este rareori disponibil pe baza datelor privind efectul la om.

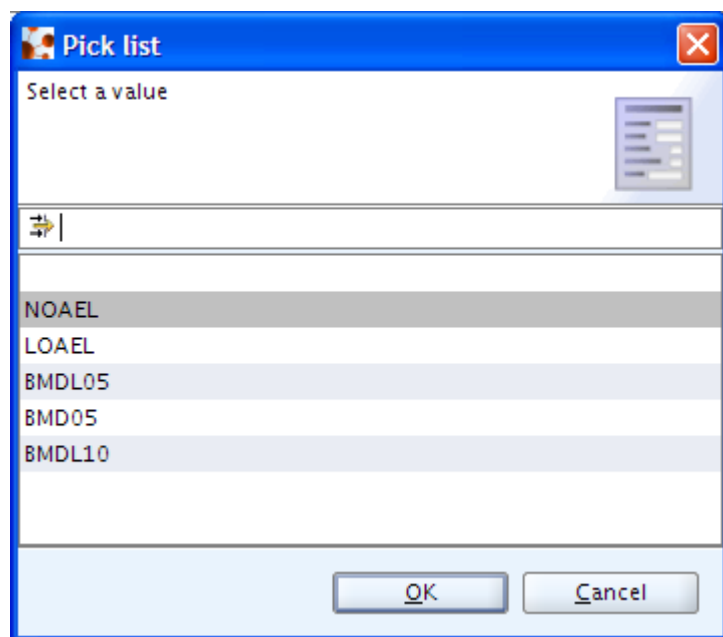
Printre altele, următorii factori trebuie luați în considerare la selectarea rezumatului detaliat al studiului: 1) calitatea studiului, de exemplu scorul Klimisch, 2) durata studiului, 3) conformitatea sau neconformitatea studiului cu BPL. Sunt de preferat datele epidemiologice disponibile cu condiția să fie fiabile și relevante.

4.5.3 Justificarea selectării

O justificare specială a selectării este necesară, dacă un studiu pe termen scurt (de exemplu, un studiu de 28 de zile) este selectat în schimbul unui studiu pe termen lung (de exemplu, un studiu de 90 de zile), un studiu de calitate inferioară în schimbul unui studiu de înaltă calitate sau un studiu neconform cu BPL în schimbul unui studiu conform cu BPL.

4.5.4 Nivelul efectului

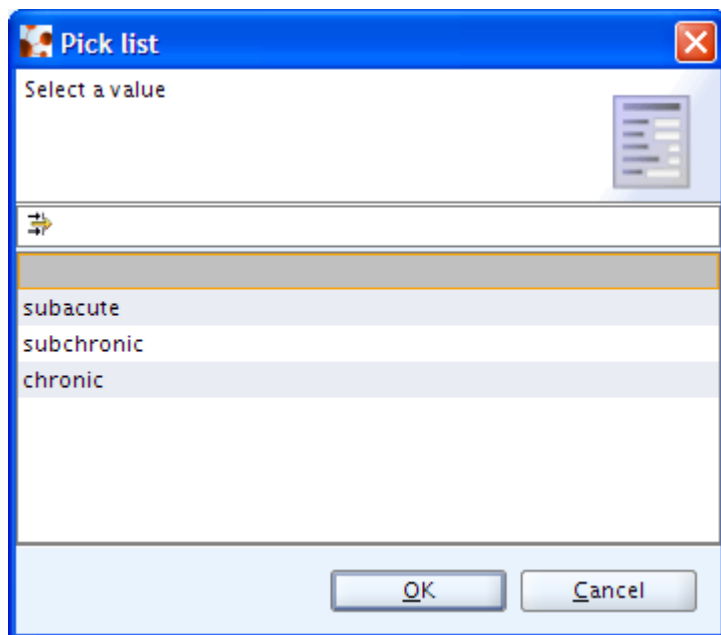
Figura 14: Listă IUCLID de selecție pentru nivelul efectului de toxicitate la doze repetate



Descriptorul primar de doză în acest rezumat al efectului este NOAEL sau NOAEC – în anumite studii, și BMDL (nivelul de referință al dozei). LOAEL sau LOAEC trebuie utilizate doar dacă NOAEL/NOAEC nu este disponibil. Dacă descriptorul de doză din rezumatul detaliat al studiului este exprimat în ppm/ppb, acesta trebuie convertit mai întâi în ng/m³, în µg/m³ sau în mg/m³. În cazul inhalării și al căii dermice, există și posibilitatea de a raporta rezultatele privind efectele locale.

4.5.5 Tip de testare

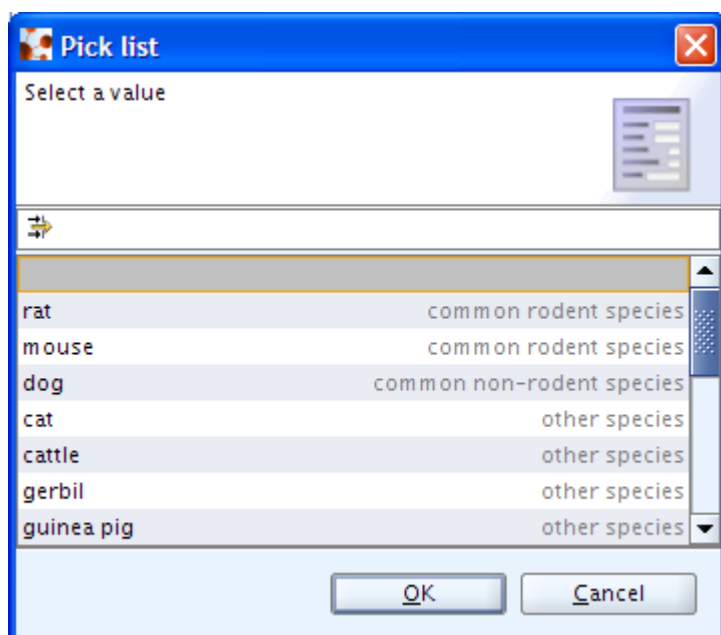
Figura 15: Listă IUCLID de selecție a tipurilor de testare pentru toxicitate la doze repetate



Tipul de testare trebuie să fie identic cu cel din rezumatul detaliat selectat al studiului. Această informație este utilizată în calcularea DNEL-ului.

4.5.6 Specie

Figura 16: Listă IUCLID de selecție a speciilor pentru toxicitate la doze repetate



Specia selectată trebuie să fie identică cu cea din rezumatul detaliat al studiului selectat.

4.5.7 Calitatea întregii baze de date

Următorii factori trebuie să fie luați în considerare, întrucât pot avea un impact asupra evaluării pericolelor:

- Măsura în care informațiile disponibile în ansamblu respectă cerința privind informațiile referitoare la cantitate prevăzută de REACH (integralitatea bazei de date).
- Corectitudinea și coerența în cadrul unor studii diferite. Aici trebuie să se țină cont de calitatea metodei de testare, de dimensiunea și eficacitatea statistică a proiectului studiului, de plauzibilitatea biologică, de relațiile doză-răspuns și de testele statistice.

4.5.8 Organul-țintă

Dacă există mai multe organe-țintă, trebuie selectat organul-țintă în care efectele adverse suscită cel mai ridicat grad de preocupare, adică organul care este asociat cu descriptorul de doză.

4.5.9 Descriere succintă a informațiilor-cheie

Aici trebuie prezentate principalele concluzii.

4.5.10 Discuții

În această secțiune trebuie oferită interpretarea rezultatelor. Aceasta include, de exemplu:

- o discuție a potențialelor deficite de informații;
- relevanța rezultatelor pentru evaluarea pericolelor; de exemplu, măsura în care rezultatele unui studiu efectuat pe animale sunt relevante pentru sănătatea umană;

4.5.11 Justificarea clasificării sau neclasificării.

În această secțiune, concluziile privind efectul trebuie comparate cu criteriile de clasificare. Trebuie prezentate motivele pentru respectarea sau nerespectarea criteriilor. Trebuie reținut faptul că clasificarea ca atare se raportează în secțiunea 2 din IUCLID.

4.6 Toxicitate genetică (7.6)

Acest rezumat IUCLID al efectului cuprinde următoarele elemente:

- o listă de selecție în care să se raporteze concluziile privind acest efect;
- un link către fișele selectate de studii (rezumatele detaliate ale studiilor) care susțin concluzia;
- un câmp de text liber pentru justificarea selectării studiului;
- un câmp de text liber pentru o scurtă descriere a informațiilor-cheie preluate din rezumatele detaliate ale studiilor;
- un câmp de text liber în care să se adauge explicații și argumente suplimentare privind concluziile extrase pentru efectul în cauză (Discuții);
- un câmp de text liber în care să se compare rezumatul efectului cu criteriile de clasificare și etichetare, pentru a justifica clasificarea sau neclasificarea.

Figura 17: Exemplu dintr-un rezumat al efectului din IUCLID pentru toxicitate genetică

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main content area is titled "Endpoint summary: Genetic toxicity" and is divided into three sections:

- Administrative Data:**
 - Endpoint conclusion: No adverse effect observed (negative)
 - Endpoint selection: [Empty field]
 - Justification for selection: No study was selected, since all three in vitro studies were negative.
- Short description of key information:**
 - Clearly negative in vitro studies - both with and without metabolic activation.
- Discussion:**
 - The substance has no structural alerts for mutagenicity. Furthermore, in vitro studies were GLP compliant and of high quality (Klimisch score=1). Therefore, there is no reason to believe that these results would not be applicable to humans.

4.6.1 Concluzia privind efectul

Lista de selecție disponibilă pentru concluzia privind efectul este:

Figura 18: Listă IUCLID de selecție pentru concluzia privind efectul de toxicitate genetică

The screenshot shows a "Pick list" dialog box with the following options:

- Adverse effect observed (positive)
- No adverse effect observed (negative)
- No study available
- No study available (further information necessary)

The dialog box includes "OK" and "Cancel" buttons at the bottom.

Tabelul următor oferă o imagine generală a diferitelor opțiuni disponibile:

Opțiuni de concluzie privind efectul	Când opțiunea este adecvată
Se observă efecte adverse	Substanța este mutagenă, de exemplu studiul <i>in vivo</i> pozitiv pentru oricare efect (mutație genetică / aberație cromozomială).
Nu se observă efecte adverse	Substanța nu este mutagenă. Concluzie generală: substanța nu este mutagenă.
Nu este disponibil niciun studiu	Se oferă justificarea
Nu este disponibil niciun studiu (sunt necesare informații suplimentare)	Dosarul conține o propunere de testare pentru genotoxicitate <i>in vivo</i>

4.6.2 Selectarea efectului (selectarea rezumatului detaliat al studiului)

Un rezumat detaliat al studiului trebuie selectat în situațiile în care este disponibil doar un studiu *in vitro* (substanțele din anexa VII) sau dacă în dosar este disponibil doar un studiu pozitiv (*in vitro* sau *in vivo*). În toate celelalte cazuri, nu este necesară selectarea rezumatului detaliat al studiului.

4.6.3 Justificarea selectării

O justificare specială a selectării este necesară, dacă un studiu pe termen scurt este selectat în schimbul unui studiu pe termen lung, un studiu de calitate inferioară în schimbul unui studiu de înaltă calitate sau un studiu neconform cu BPL în schimbul unui studiu conform cu BPL.

4.6.4 Descriere succintă a informațiilor-cheie

Aici trebuie prezentate principalele concluzii.

4.6.5 Discuții

În această secțiune trebuie oferită interpretarea rezultatelor. Aceasta include, de exemplu:

- o discuție a potențialelor deficite de informații;
- relevanța rezultatelor pentru evaluarea pericolelor; de exemplu, măsura în care rezultatele unui studiu efectuat pe animale sunt relevante pentru sănătatea umană;

4.6.6 Justificarea clasificării sau neclasificării.

În această secțiune, concluziile privind efectul trebuie comparate cu criteriile de clasificare. Trebuie prezentate motivele pentru respectarea sau nerespectarea criteriilor. Trebuie reținut faptul că clasificarea ca atare trebuie prezentată în secțiunea 2 din IUCLID.

4.7 Cancerigenitate (7.7)

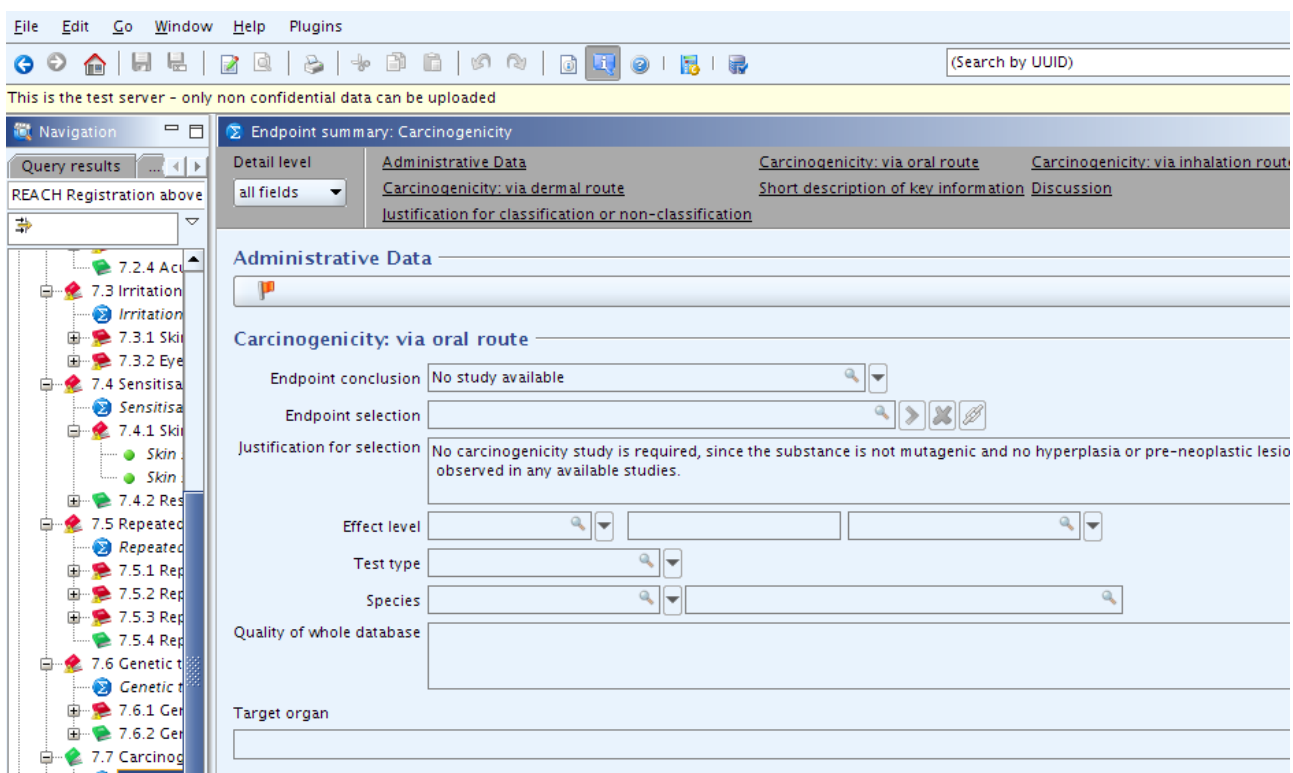
Acest rezumat al efectului din IUCLID include următoarele elemente pentru fiecare cale de expunere:

- o listă de selecție în care să se raporteze concluziile privind acest efect;
- un link către fișele selectate de studii (rezumatele detaliate ale studiilor) care susțin concluzia;
- un câmp de text liber pentru justificarea selectării studiului;
- un tip de descriptor de doză (din lista de selecție) și o valoare pentru nivelul efectului identificat în respectivul studiu;
- o listă de selecție pentru tipul de testare și una pentru speciile din testul respectiv;
- un câmp de text liber în care să se descrie calitatea întregii baze de date pentru acest efect;
- o listă de selecție pentru semnalizarea organului-țintă care suscită cel mai ridicat grad de îngrijorare.

Următoarele câmpuri de text sunt disponibile pentru a oferi informații consolidate pentru cele trei căi (prin ingestie orală, dermică și prin inhalare):

- un câmp de text liber pentru o descriere a informațiilor-cheie extrase din rezumatele detaliate ale studiilor;
- un câmp de text liber în care să se adauge explicații și argumente suplimentare privind concluziile extrase pentru efectul în cauză (Discuții);
- un câmp de text liber în care să se compare rezumatul efectului cu criteriile de clasificare și etichetare, pentru a justifica clasificarea sau neclasificarea.

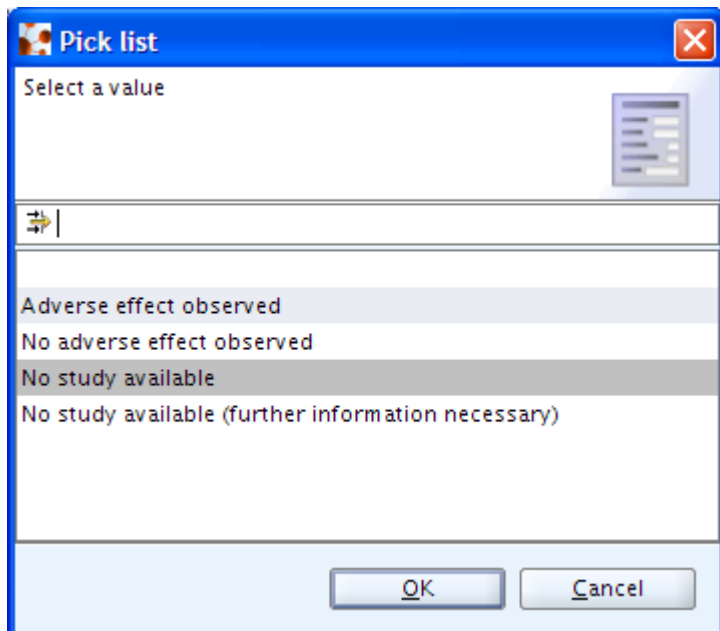
Figura 19: Exemplu dintr-un rezumat al efectului de cancerigenitate din IUCLID când niciun studiu nu este disponibil



4.7.1 Concluzia privind efectul

Lista de selecție disponibilă pentru concluzia privind efectul este:

Figura 20: Listă IUCLID de selecție pentru concluzia privind efectul de cancerigenitate



Următorul tabel explică diferitele opțiuni disponibile.

Opțiuni de concluzie privind efectul	Când opțiunea este adecvată
Se observă efecte adverse	Substanța este cancerigenă
Nu se observă efecte adverse	Nu s-a demonstrat că substanța este cancerigenă în studiul disponibil/studiile disponibile.
Nu este disponibil niciun studiu	Se oferă justificarea
Nu este disponibil niciun studiu (sunt necesare informații suplimentare)	Dosarul conține o propunere de testare pentru cancerigenitate

4.7.2 Selectarea efectului (selectarea rezumatului detaliat al studiului)

Aici poate fi selectat un link către rezumatul detaliat al studiului pe care se bazează concluzia rezumatului efectului. Prin acest link, sursa originală de informații rămâne detectabilă în etapele ulterioare de evaluare și raportare. Trebuie selectat studiul care suscită cel mai ridicat grad de îngrijorare. În principiu trebuie utilizate date privind efectul la om, dacă sunt disponibile. Cu toate acestea, un descriptor fiabil de doză este rareori disponibil pe baza datelor privind efectul la om.

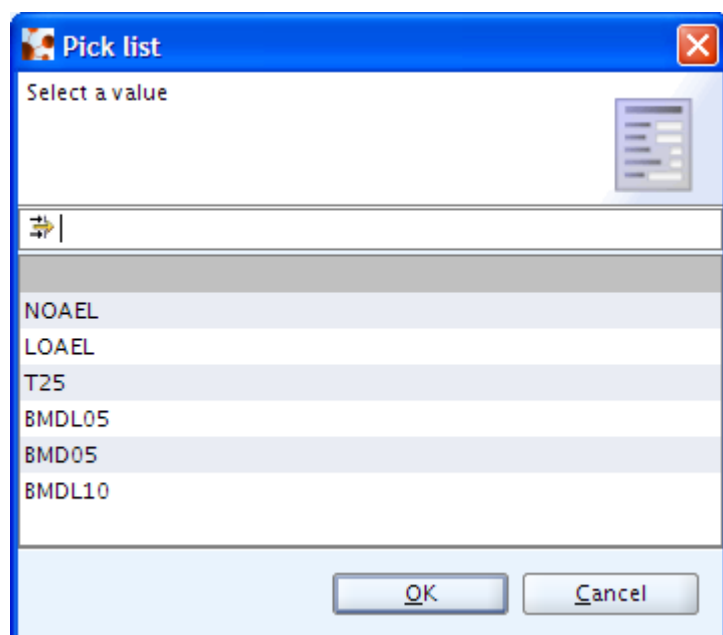
Printre altele, următorii factori trebuie luați în considerare la selectarea rezumatului detaliat al studiului: 1) calitatea studiului, de exemplu scorul Klimisch, 2) durata studiului, 3) conformitatea sau neconformitatea studiului cu BPL. Sunt de preferat datele epidemiologice disponibile, cu condiția ca acestea să fie fiabile și relevante.

4.7.3 Justificarea selectării

O justificare specială a selectării este necesară dacă un studiu pe termen scurt este selectat în schimbul unui studiu pe termen lung, un studiu de calitate inferioară în schimbul unui studiu de înaltă calitate sau un studiu neconform cu BPL în schimbul unui studiu conform cu BPL.

4.7.4 Nivelul efectului

Figura 21: Listă de selecție IUCLID pentru nivelul efectului de cancerigenitate



Selecția descriptorului de doză trebuie să se refere exclusiv la efectele cancerigene. Alte efecte și descriptorii de doză trebuie să fie raportați în secțiunea „Descriere succintă a informațiilor-cheie”.

Selectarea T25 este necesară, dacă se presupune că nu există niciun prag pentru cancerigenitate. Alți descriptorii de doză trebuie selectați în cazul în care s-a identificat un prag pentru cancerigenitate.

4.7.5 Tip de testare

Majoritatea studiilor *in vivo* de cancerigenitate sunt studii cronice.

4.7.6 Specie

Speciile trebuie să fie identice cu cele care au fost raportate în rezumatul detaliat al studiului selectat.

4.7.7 Calitatea întregii baze de date

Următorii factori trebuie să fie luați în considerare, întrucât pot avea un impact asupra evaluării pericolelor:

- Măsura în care informațiile disponibile în ansamblu îndeplinesc cerința privind informațiile referitoare la cantitate prevăzută de REACH (integralitatea bazei de date).
- Corectitudinea și coerența în cadrul unor studii diferite. Aici ar trebui să se țină cont de calitatea metodei de testare, de dimensiunea și eficacitatea statistică a proiectului studiului, de plauzibilitatea biologică, de relațiile doză-răspuns și de testele statistice.

4.7.8 Organul-țintă

Trebuie să se specifice organul în care s-a detectat cancerul. În cazul în care cancerul a fost detectat în mai multe organe, se selectează organul-țintă în care efectele adverse suscită cel mai ridicat grad de îngrijorare, adică organul care este asociat cu descriptorul de doză.

4.7.9 Descriere succintă a informațiilor-cheie

Aici trebuie prezentate principalele concluzii.

4.7.10 Discuții

În această secțiune trebuie oferită interpretarea rezultatelor. Aceasta include, de exemplu:

- o discuție a potențialelor deficite de informații;
- relevanța rezultatelor pentru evaluarea riscurilor; de exemplu, măsura în care rezultatele unui studiu efectuat pe animale sunt relevante pentru sănătatea umană;

4.7.11 Justificarea clasificării sau neclasificării.

În această secțiune, concluziile privind efectul trebuie să fie comparate cu criteriile de clasificare. Trebuie să se prezinte motivele pentru respectarea sau nerespectarea criteriilor de clasificare. Trebuie reținut faptul că clasificarea ca atare se raportează în secțiunea 2 din IUCLID.

4.8 Toxicitate pentru reproducere (7.8)

Acest rezumat al efectului din IUCLID include următoarele elemente pentru fiecare cale de expunere și separat pentru fertilitate și pentru toxicitatea pentru dezvoltare:

- o listă de selecție în care să se raporteze concluziile privind acest efect;
- un link către fișele selectate de studii (rezumatele detaliate ale studiilor) care susțin concluzia;
- un câmp de text liber pentru justificarea selectării studiului;
- un tip de descriptor de doză (din lista de selecție) și o valoare pentru nivelul efectului identificat în respectivul studiu;
- o listă de selecție pentru tipul de testare și o listă de selecție pentru speciile din studiu;
- un câmp de text liber în care să se descrie calitatea întregii baze de date pentru acest efect.

Următoarele câmpuri de text sunt disponibile separat pentru fertilitate și pentru toxicitatea pentru dezvoltare pentru a oferi informații consolidate la nivelul celor trei căi:

- un câmp de text liber pentru o descriere a informațiilor-cheie preluate din rezumatele detaliate ale studiilor;
- un câmp de text liber în care să se adauge explicații și argumente suplimentare privind concluziile extrase pentru efectul în cauză (Discuții);
- un câmp de text liber în care să se compare rezumatul efectului cu criteriile de clasificare și etichetare, pentru a justifica clasificarea sau neclasificarea.

Figura 22: Exemplu dintr-un rezumat IUCLID al efectului de toxicitate pentru reproducere

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled "Endpoint summary: Toxicity to reproduction". The interface is organized into several sections:

- Administrative Data:** This section is currently empty.
- Effects on fertility:** This section is expanded to show "Effect on fertility: via oral route".
 - Endpoint conclusion:** A dropdown menu showing "Adverse effect observed".
 - Endpoint selection:** A dropdown menu showing "Two-generation study in rats, Smith et al. 2006".
 - Justification for selection:** A text field containing "Only one two-generation study available".
 - Effect level:** A dropdown menu showing "NOAEL", followed by a text input field containing "700" and a dropdown menu showing "mg/kg bw/day".
 - Test type:** A dropdown menu showing "subchronic".
 - Species:** A dropdown menu showing "rat".
- Quality of whole database:** A text field containing the summary: "Two studies available (screening study and two-generation study), of which screening study has Klimisch score=2 and the two-generation score=1. The overall quality of the database is therefore high."

4.8.1 Concluzia privind efectul

Lista de selecție disponibilă pentru concluzia privind efectul este:

Următorul tabel explică diferitele opțiuni disponibile.

Opțiuni de concluzie privind efectul	Când opțiunea este adecvată
Se observă efecte adverse	Efecte adverse față de reproducere observate la nivelul de doză-limită sau sub acesta

Nu se observă efecte adverse	Nu se observă efecte adverse față de reproducere la nivelul de doză limită sau sub acesta
Nu este disponibil niciun studiu	Se oferă justificarea
Nu este disponibil niciun studiu (sunt necesare informații suplimentare)	Dosarul conține o propunere de testare pentru toxicitate reproductivă (numai pentru studiile din anexa IX și X).

4.8.2 Selectarea efectului

Aici poate fi selectat un link către rezumatul detaliat al studiului pe care se bazează concluzia rezumatului efectului. Prin acest link, sursa originală de informații rămâne detectabilă în etapele ulterioare de evaluare și raportare. Trebuie selectat studiul care suscită cel mai ridicat grad de îngrijorare. În principiu trebuie utilizate date privind efectul la om, dacă sunt disponibile. Cu toate acestea, un descriptor fiabil de doză este rareori disponibil pe baza datelor privind efectul la om.

Următorii factori, printre altele, trebuie luați în considerare atunci când este selectat un rezumat detaliat al studiului: 1) calitatea studiului, de exemplu scorul Klimisch, 2) durata studiului, 3) conformitatea sau neconformitatea studiului cu BPL. Sunt de preferat datele epidemiologice disponibile, cu condiția ca acestea să fie fiabile și relevante.

4.8.3 Justificarea selectării

O justificare a selectării este necesară, dacă un studiu pe termen scurt este selectat în schimbul unui studiu pe termen lung, un studiu de calitate inferioară în schimbul unui studiu de înaltă calitate sau un studiu neconform cu BPL în schimbul unui studiu conform cu BPL.

4.8.4 Nivelul efectului

Descriptorul de doză pentru efectul specific de reproducere trebuie raportat aici. Descriptorul de doză pentru alte efecte (de exemplu, toxicitatea la mamă) trebuie raportat în secțiunea: Descriere succintă a informațiilor-cheie.

4.8.5 Tip de testare

Studiul pe două generații (OCDE 416) și studiul extins pe o generație (OCDE 443) trebuie raportate ca studii „subcronice”. Studiul de screening privind toxicitatea în stadiul de dezvoltare prenatal și studiul privind toxicitatea pentru reproducere (OCDE 421/422) trebuie raportate ca studii subacute.

4.8.6 Specie

Speciile trebuie să fie identice cu cele care au fost raportate în rezumatul detaliat al studiului selectat.

4.8.7 Calitatea întregii baze de date

Aici următorii factori trebuie să fie luați în considerare, întrucât pot avea o influență asupra evaluării pericolelor:

- Măsura în care informațiile disponibile în ansamblu respectă cerința privind informațiile referitoare la cantitate prevăzută de REACH (integralitatea bazei de date).
- Corectitudinea și coerența în cadrul unor studii diferite. Aici trebuie să se țină cont de calitatea metodei de testare, de dimensiunea și eficacitatea statistică a proiectului studiului, de plauzibilitatea biologică, de relațiile doză-răspuns și de testele statistice.

4.8.8 Descriere succintă a informațiilor-cheie

Întrucât pentru nivelul efectului nu sunt disponibile câmpuri separate pentru descriptorii de doză pentru părinți și pentru copii, ambii descriptorii de doză trebuie raportați în această secțiune. Acest lucru este valabil, atât pentru efectele de fertilitate, cât și pentru cele de dezvoltare.

4.8.9 Discuții

În această secțiune trebuie oferită interpretarea rezultatelor. Aceasta include, de exemplu:

- o discuție a potențialelor deficite de informații;
- relevanța rezultatelor pentru evaluarea riscurilor; de exemplu, măsura în care rezultatele unui studiu efectuat pe animale sunt relevante pentru sănătatea umană;

4.8.10 Justificarea clasificării sau neclasificării.

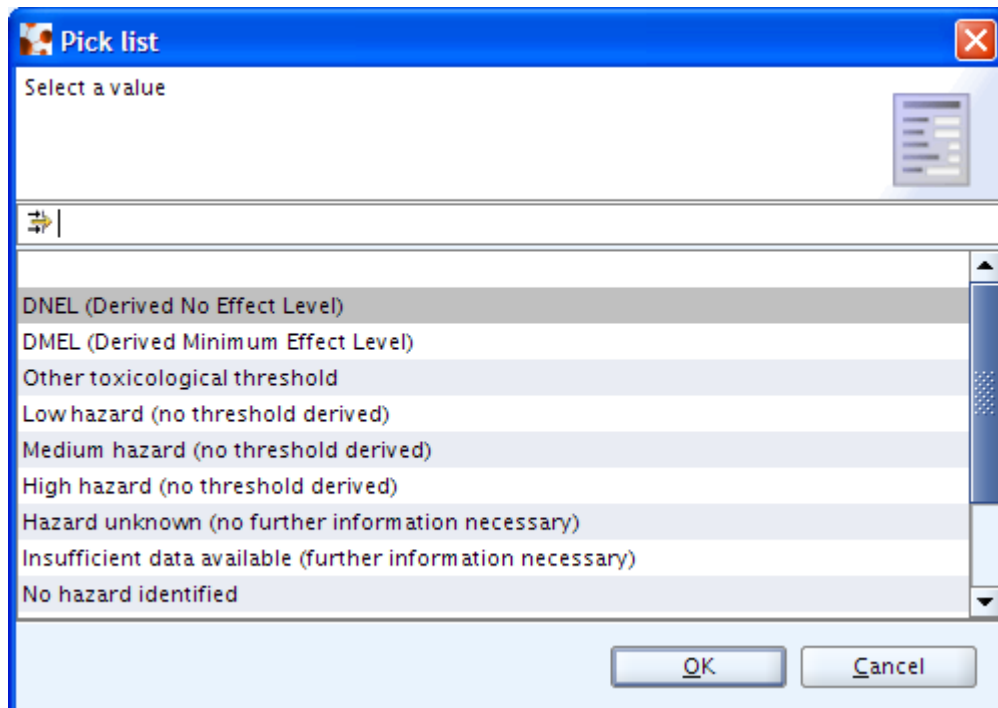
Aici concluziile privind efectul trebuie comparate cu criteriile de clasificare. Trebuie prezentate motivele pentru respectarea sau nerespectarea criteriilor. Vă rugăm să rețineți că clasificarea ca atare se raportează în secțiunea 2.

5. DE LA REZUMATELE EFECTELOR LA REZUMATUL INFORMAȚIILOR TOXICOLOGICE

În rezumatul „informațiilor toxicologice” din secțiunea 7 din IUCLID sunt reunite toate informațiile din rezumatele efectelor, cu scopul de a extrage concluzii pentru toate efectele. Aceste concluzii se referă la pericolele pentru anumite grupuri-țintă specifice (lucrători și populație generală), la căile de expunere (prin ingestie, prin inhalare, dermică, oculară) și la tipul de efecte (acute, cronice, locale, sistemice). Concluziile cuprind:

- Calcularea **DNEL-urilor sau DMEL-urilor** din descriptorii de doză care suscită cel mai mare grad de îngrijorare (de obicei, cel mai mic NOAEL/LOAEL) pe cale de expunere și tip de efect;
- Calcularea unei descrieri calitative a nivelului și tipului de pericol (**pericol redus, mediu sau ridicat**) pentru efecte cu valoare prag, cum ar fi iritarea sau sensibilizarea, dacă nu este disponibil niciun descriptor de doză. Acesta se aplică și efectelor fără valoare prag pentru care nu se poate calcula un DMEL (de exemplu, mutagenitatea);
- Afirmația „**nu s-a identificat niciun pericol**” pentru o cale de expunere și pentru un tip de efect, dacă în studiile reportate nu au fost detectate efecte adverse la doza-limită;
- Afirmații legate de concluzia că informațiile disponibile nu susțin o concluzie privind pericolele presupuse de substanță pentru o anumită cale de expunere sau un anumit tip de efect. Aceasta poate cuprinde două cazuri de evaluare:
 - **pericol necunoscut (nu sunt necesare informații suplimentare)**: de justificat, de exemplu testare și evaluarea expunerii imposibile din punct de vedere tehnic, descrie condițiile de utilizare în care se previne expunerea.
 - **date insuficiente disponibile (sunt necesare informații suplimentare)**: de exemplu, testarea propusă.

Figura 23: Listă IUCLID de selecție pentru concluzia privind evaluarea pericolelor

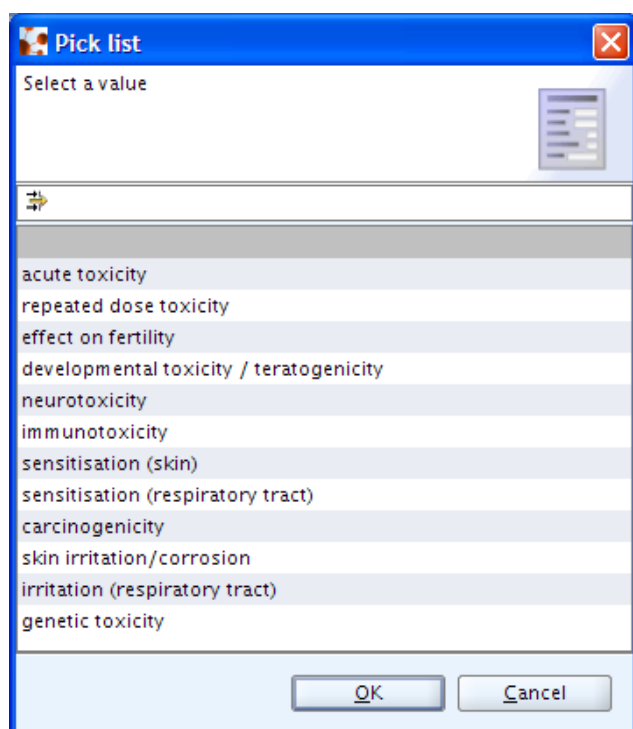


5.1 Cel mai sensibil efect

Pot exista cazuri în care pentru aceeași cale de expunere (și tip de efect) să fie disponibile, atât concluziile privind efectul cantitativ, cât și concluziile privind efectul calitativ. Este posibil ca selectarea celui mai sensibil efect să nu fie evidentă. Pentru a asigura coerența între evaluarea pericolelor și evaluarea expunerii (incluzând măsurile de gestionare a riscurilor), evaluatorul trebuie să furnizeze o argumentare transparentă privind necesitatea de a realiza gestionarea riscurilor în funcție de concluzia calitativă privind pericolul sau în funcție de concluzia cantitativă privind pericolul.

Mai jos se găsește un exemplu al listei de selecție disponibilă în IUCLID:

Figura 24: Listă IUCLID de selecție pentru cel mai sensibil efect



5.2 Calcularea DNEL

DNEL-ul (nivelul calculat fără efect) reprezintă valoarea limită de expunere pentru om. Se poate considera că riscurile pentru om sunt controlate în mod corespunzător, dacă nivelurile estimate de expunere nu depășesc DNEL-ul respectiv. Pentru informații privind calcularea DNEL, consultați capitolul R.8 din **Ghidul pentru cerințele de informații și evaluarea securității chimice: Caracterizarea relației dintre doză [concentrație] și răspuns pentru sănătatea umană**

Această secțiune cuprinde îndrumări și exemple privind modalitatea de raportare a DNEL-urilor în cele mai frecvente cazuri (descriptorul de doză identificat în studiile de toxicitate la doze repetate sau în studiile de toxicitate pentru reproducere). Nu vizează în mod specific următoarele cazuri:

- raportarea DNEL-urilor pe baza datelor privind efectele la om;
- calcularea DNEL-urilor pentru toxicitate sistemică acută;
- calcularea DNEL-urilor locale, dermice.

5.2.1 Efectele care contribuie la calcularea DNEL-urilor

În conformitate cu Ghidul practic R.8, se preconizează ca următoarele DNEL-uri vor fi calculate într-o evaluare a pericolelor (implicit), cu excepția situației în care indisponibilitatea unui DNEL nu este justificată. Tabelul de mai jos oferă o privire de ansamblu asupra posibilelor DNEL-uri care trebuie calculate.

Tabelul 1: DNEL-uri a căror calculare poate fi necesară

Modelul de expunere	Lucrător	Populația generală
Acută - prin inhalare, efecte sistemice	X	X
Acută - dermică, efecte locale	X	X
Acută - prin inhalare, efecte locale	X	X
Pe termen lung - dermică, efecte sistemice	X	X
Pe termen lung – prin inhalare, efecte sistemice	X	X
Pe termen lung – prin ingestie orală, efecte sistemice	Nerelevantă	X
Pe termen lung – dermică, efecte locale	X	X
Pe termen lung – prin inhalare, efecte locale	X	X

DNEL-urile pentru efectele sistemice sunt exprimate în mg/kg corp pentru căile dermice și orale. Pentru căile de inhalare (sistemice și locale), efectele sunt exprimate în mg/m³.

Pentru toxicitatea la doze repetate și pentru toxicitatea pentru reproducere se preconizează ca DNEL-ul să poată fi calculat, dacă sunt îndeplinite cerințele de informații prevăzute în anexele VIII-XI. Dacă nu s-au detectat efecte adverse pentru niciunul din aceste efecte la nivelul dozei-limită, se poate alege „Nu s-a identificat niciun pericol”.

Dacă se observă efecte respiratorii locale în studiul privind toxicitatea la doze repetate prin inhalare, trebuie calculat un DNEL local.

Se preconizează calcularea unui DMEL pentru cancerigenitate dacă efectele adverse nu au niciun prag (agenți cancerigeni genotoxici). Pentru efectele cu valoare prag (agenți cancerigeni negenotoxici) trebuie calculate DNEL-urile.

În cazul toxicității genetice, calcularea unui DNEL nu este de obicei posibilă.

În cazul toxicității acute (sistemice), calcularea unui DNEL din studii acute poate fi posibilă doar în anumite cazuri.

5.2.2 Privire generală asupra informațiilor privind DNEL-urile care trebuie raportate în IUCLID

Pentru a asigura transparența în calcularea DNEL-urilor, IUCLID permite raportarea unui set de informații împreună cu DNEL-urile identificate pentru fiecare cale de expunere și tip de efect. Acestea includ:

- o listă de selecție pentru metoda de calcul a DNEL și un câmp de text liber pentru justificare în cazul în care aceasta se abate de la metoda prevăzută în Ghidul ECHA;
- o valoare a factorului general de evaluare, valorile factorilor specifici de evaluare și câmpuri de text libere pentru justificarea factorilor de evaluare aplicați;
- valorile punctului incipient al descriptorului de doză (după extrapolarea între căi, dacă este cazul, a se vedea 5.2.3.1) și un câmp de text liber pentru explicații privind extrapolarea între căi;
- un câmp de text liber pentru orice altă justificare și observație.

Figura 25: Exemplu dintr-un rezumat toxicologic IUCLID („Informații toxicologice”) pentru calcularea DNEL

Workers - Hazard via inhalation route

Systemic effects

Long term exposure

Hazard assessment conclusion: DNEL (Derived No Effect Level) 24.7 mg/m³

Most sensitive endpoint: repeated dose toxicity Route of original study: Oral

DN(M)EL related information

DNEL derivation method: ECHA REACH Guidance

Overall assessment factor (AF): 25

Dose descriptor starting point (after route to route extrapolation): NOAEC 617 mg/m³

Justification for route to route extrapolation: No route-to-route-extrapolation needed

AF for dose response relationship	1	Justification	
AF for differences in duration of exposure	2	Justification	DNEL is based on oral 90-day study.
AF for interspecies differences (allometric scaling)	1	Justification	AF not used for inhalation route
AF for other interspecies differences	2.5	Justification	
AF for intraspecies differences	5	Justification	
AF for the quality of the whole database	1	Justification	

5.2.3 Metoda de calcul a DNEL

În cazul în care este urmată o altă abordare decât metoda utilizată în Ghidul REACH al ECHA, atunci acest lucru trebuie justificat în secțiunea: Justificări și observații.

5.2.3.1 Punctul incipient al descriptorului de doză

Calcularea DNEL pentru un efect pornește de la descriptorul de doză care suscită gradul cel mai mare de îngrijorare. Există posibilitatea ca modificarea descriptorului original de doză să fie necesară, pentru a obține punctul incipient corect al unei căi pentru care nu a fost efectuat niciun studiu (extrapolare între căi). Această abordare poate fi folosită pentru a obține DNEL-uri sistemice pe termen lung prin inhalare/dermice din NOAEL-ul unui studiu oral. Extrapolarea între căi nu se aplică efectelor locale.

În mod normal, extrapolarea între căi se bazează pe ecuațiile prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2: Cele mai uzuale ecuații pentru extrapolarea între căi

Informații generale	De la ingestie orală la inhalare	Inhalare $N(L)OAEC = N(L)OAEL_{oral} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/z) * (ABS_{oral}/ABS_{inh.})$
Populație	De la ingestie orală la calea dermică	$N(L)OAEC_{dermic} = (N(L)OAEL_{oral} * (ABS_{oral}/ABS_{dermic}))$
	De la inhalare la ingestie orală	$NOAEL_{oral} = N(L)OAEC_{inhalator} / ((1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/z) * (ABS_{oral}/ABS_{inh.}))$
	De la inhalare la calea dermică	$NOAEL_{oral} = N(L)OAEC_{inhalator} / ((1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/z) * (ABS_{dermic}/ABS_{inh.}))$
Lucrători	De la ingestie orală la inhalare	$N(L)OAEC_{inhalator} = N(L)OAEL_{oral} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/z) * 0,67 * (ABS_{oral}/ABS_{inh.})$

De la ingestie orală la calea dermică	$N(L)OAEC_{dermic} = (N(L)OAEL_{oral} * (ABS_{oral}/ABS_{dermic}))$
---------------------------------------	---

De la inhalare la calea dermică	$N(L)OAEL_{dermic} = N(L)OAEC_{inhalator} / ((1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/z) * 0,67 * (ABS_{dermic}/ABS_{inh.}))$
---------------------------------	--

ABS = nivelul de absorbție

Exemplu efectuat: NOAEL dintr-un studiu oral de 90 de zile este 700 mg/kg corp/zi

→

Pentru inhalarea de către lucrători, NOAEC: $NOAEC_{corr} = NOAEL_{oral} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/zi) * (ABS_{oral-\text{șobolan}}/ABS_{inh-om}) * (6,7 \text{ m}^3 (8 \text{ h})/10 \text{ m}^3 (8 \text{ h})) = 700 \text{ mg}/\text{kg}/zi * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/zi) * (0,5 * 1) * 0,67 = 617 \text{ mg}/\text{m}^3$

Se presupune că nivelul de absorbție orală este de 50 % din cel al absorbției prin inhalare. $ABS_{oral/\text{șobolan}}$ = nivelul de absorbție orală la șobolan, $ABS_{inh./om}$ = nivelul de absorbție prin inhalare la om.

Pentru populația generală, NOAEC-ul inhalării: $NOAEC_{corr} = NOAEL_{oral} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/zi) * (ABS_{oral-\text{șobolan}}/ABS_{inh-om}) = 700 \text{ mg}/\text{kg}/zi * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/z) * (0,5 * 1) = 304 \text{ mg}/\text{m}^3$

Se presupune că nivelul de absorbție orală este de 50 % din cel al absorbției prin inhalare. $ABS_{oral/\text{șobolan}}$ = nivelul de absorbție orală la șobolan, $ABS_{inh./om}$ = nivelul de absorbție prin inhalare la om.

Justificarea extrapolării între căi

Justificarea este necesară în cazuri excepționale, de exemplu când este disponibil un descriptor specific de doză (de exemplu, NOAEC-ul dintr-un studiu de 90 de zile prin inhalare este disponibil pentru DNEL-ul inhalării, însă solicitantul înregistrării alege să utilizeze extrapolarea între căi sau în cazul în care nu este ales descriptorul de doză care generează cel mai mic DNEL.

5.2.4 Raportarea factorilor de evaluare

Pentru convertirea descriptorului de doză într-un DNEL trebuie aplicat un set de factori de evaluare. Pentru o explicație a contextului general al acestor factori de evaluare, vă rugăm să consultați Ghidul practic R.8 al ECHA. Tabelul 3 de mai jos oferă un rezumat al factorilor implicați de evaluare bazați pe metodologia ECHA.

Tabelul 3: Factorii implicați de evaluare pentru calcularea DNEL

Tipul de factor de evaluare		Valoare implicită Efecte sistemice	Valoare implicită Efecte locale
Interspecii	Diferențe în nivelul metabolic / greutate corporală	Scalare alometrică ¹	-
	Diferențele rămase	2,5	2,5
Intraspecii	Lucrător	5	5
	Populație generală	10	10
Durata expunerii	Subacută spre cronică	6	6
	Subcronică către cronică	2	2
Doză-răspuns	Punctul incipient LOAEL/LOAEC	≥3	≥3
Punctul incipient NOAEL/NOAEC		≥1	≥1

De REȚINUT: De obicei, scalarea alometrică nu se aplică în determinarea DNEL-ului pentru inhalare. În acest caz, se presupune că diferențele în alometrie sunt compensate prin diferențe în ritmul respirației.

Explicația care urmează oferă îndrumări privind diferitele tipuri de factori de evaluare:

- Pentru a ține cont de diferențele interspecii, în cele mai multe cazuri (excepții: DNEL-urile pentru inhalare și cele pentru efectele locale de inhalare) trebuie utilizați factori de evaluare, atât pentru scalarea alometrică, cât și pentru diferența rămasă. Factorul de evaluare asociat cu scalarea alometrică depinde de speciile utilizate în testare. În cazul inhalării, de obicei scalarea alometrică a DNEL-urilor nu se aplică.
- Pentru a ține cont de variațiile intraspecii (între oameni) pentru DNEL-urile pentru lucrători, factorul de evaluare este 5 și pentru populația generală este 10.
- Durata de expunere a testului din care este luat descriptorul de doză rezultă în factorul de evaluare 2 sau 6.
- Dacă pentru calcularea DNEL se utilizează ca punct incipient un LOAEL/LOAEC, trebuie utilizat un factor de evaluare de cel puțin 3. Dacă însă efectele adverse observate la acest nivel de doză sunt grave, trebuie utilizat un factor mai mare de evaluare.
- Dacă pentru calcularea DNEL se utilizează ca punct incipient un NOAEL/NOAEC, factorul de evaluare implicit pentru acest parametru este 1. Dacă însă efectul observat la un nivel mai ridicat de doză (LOAEL/LOAEC) este grav, trebuie utilizat un factor mai mare de evaluare. În plus, pot fi utilizați factori suplimentari de evaluare, de exemplu pentru extrapolare.
- Factorul general de evaluare este produsul tuturor factorilor de evaluare (a se vedea exemplul de mai jos).

Exemplu efectuat: Baza pentru DNEL este un NOAEL oral (700 mg/kg corp/zi) dintr-un studiu oral de 90 de zile (subcronic) la șobolani. NOAEC_{corr} pentru inhalare de către lucrători este de 617 mg/m³ și pentru populația generală este de 304 mg/m³ (vezi extrapolarea între căi de mai sus).

Tabelele 4a și 4b exemplifică factorii de evaluare care trebuie aplicați prin metodologia ECHA:

¹ Șobolan: 4, șoarece: 7, hamster: 5, cobai: 3, iepure: 2,4, maimuță: 2, câine: 1,4

Tabelul 4a: Exemple de utilizare a factorilor de evaluare în calcularea DNEL-ului (lucrători)

Calea și tipul de Lucrători efect	
Inhalare Sistemic, pe termen lung	<p>AF pentru diferență în durata expunerii: 2 (<i>DNEL se bazează pe un studiu de 90 de zile</i>) AF pentru alte diferențe interspecii (scalare alometrică neutilizată pentru inhalare): 2,5 AF pentru diferențe intraspecii: 5 (pentru lucrători)</p> <p>Factor general de evaluare: $2 \times 2,5 \times 5 = 25$ DNEL-ul este: $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3$</p>
Dermică Sistemic, pe termen lung	<p>AF pentru diferență în durata expunerii: 2 (<i>pe baza unui studiu de 90 de zile</i>) AF pentru diferențe interspecii: 4 (<i>șobolani</i>) AF pentru alte diferențe interspecii: 2,5 AF pentru diferențe intraspecii: 5 (<i>pentru lucrători</i>)</p> <p>Factor general de evaluare: $2 \times 4 \times 2,5 \times 5 = 100$ DNEL-ul este: $700 \text{ mg/kg corp/zi} / 100 = 7 \text{ mg/kg corp/zi}$</p>
Orală Sistemic, pe termen lung	Nerelevantă

Tabelul 4b: Exemple de utilizare a factorilor de evaluare în calcularea DNEL (consumatori)

Calea și tipul de Populația generală efect	
Inhalare Sistemic, pe termen lung	<p>AF pentru diferență în durata expunerii: 2 (<i>DNEL se bazează pe un studiu de 90 de zile</i>) AF pentru alte diferențe interspecii (scalare alometrică neutilizată pentru inhalare): 2,5 AF pentru diferențe intraspecii: 10 (pentru populația generală)</p> <p>Factor general de evaluare: $2 \cdot 2,5 \cdot 10 = 50$ DNEL-ul este: $304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3$</p>
Dermică Sistemic, pe termen lung	<p>AF pentru diferență în durata expunerii: 2 (<i>pe baza unui studiu de 90 de zile</i>) AF pentru diferențe interspecii: 4 (<i>șobolan</i>) AF pentru alte diferențe interspecii: 2,5 AF pentru diferențe intraspecii: 10 (<i>pentru populația generală</i>)</p> <p>Factor general de evaluare: $2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200$ DNEL-ul este: $700 \text{ mg/kg corp/zi} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg corp/zi}$</p>
Orală Sistemic, pe termen lung	<p>AF pentru diferență în durata expunerii: 2 (<i>pe baza unui studiu oral de 90 de zile</i>) AF pentru diferențe interspecii: 4 (<i>șobolan</i>) AF pentru alte diferențe interspecii: 2,5 AF pentru diferențe intraspecii: 10 (<i>populația generală</i>) AF pentru incertitudinile rămase:</p> <p>Factor general de evaluare: $2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200$ DNEL-ul este: $700 \text{ mg/kg corp/zi} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg corp/zi}$</p>

6. DE LA REZUMATUL TOXICOLOGIC LA EVALUAREA EXPUNERII ȘI A PERICOLELOR

Următoarea secțiune explică pe scurt modalitatea în care concluziile evaluării pericolelor, care sunt raportate în secțiunea 7 din IUCLID, au impact asupra domeniului de aplicare al evaluării expunerii și tipului de caracterizare a riscurilor.

6.1 Privire de ansamblu asupra tipurilor de evaluări ale securității chimice.

Construirea unui scenariu de expunere este necesară în cazul în care au fost identificate riscuri pentru oricare dintre efectele toxicologice. În funcție de concluziile evaluării pericolelor, se pot distinge trei tipuri de caracterizare a riscurilor și de estimare corespunzătoare a expunerii.

Tabelul 5 sintetizează elementele celor trei tipuri de evaluare a securității. Informațiile corespunzătoare privind expunerea și pericolele trebuie raportate în capitolele 9 și 10 din raportul de securitate chimică (RSC).

Tabelul 5: Tipuri de evaluare a securității

Tipul de caracterizare a riscurilor	Scenariul de expunere (condiții de utilizare)	Estimarea expunerii	Caracterizarea riscurilor
Cantitativă	Da	Da	RCR < 1
Semicantitativă	Da	Da	Expunerea < pragul + argumente suplimentare de justificare a nivelului redus al expunerii
Calitativă	Da	Există posibilitatea necesității de a demonstra reducerea la minimum	Strategia de control corespunde pericolului

Tabelul 6 distinge între un număr de cazuri principale de evaluare pentru cele trei tipuri de evaluare.

Tabelul 6: Tipul de concluzie a evaluării pericolelor și tipul aferent de caracterizare a riscurilor

Tipul de concluzie a pericolelor raportate în IUCLID	Tipul aferent de caracterizare a riscurilor
DNEL (Nivel calculat fără efect)	Cantitativă
DMEL (Nivel calculat cu efect minim)	Semicantitativă
Alt prag toxicologic	Semicantitativă
Pericol scăzut (niciun prag obținut)	Calitativă
Pericol mediu (niciun prag obținut)	Calitativă
Pericol ridicat (niciun prag obținut)	Calitativă
Pericol necunoscut (nu sunt necesare informații suplimentare)	Calitativă
Nu sunt disponibile date suficiente: sunt necesare informații suplimentare	Calitativă - propunere de testare
Nu s-a identificat niciun pericol	Nu este necesar
Nu se solicită niciun DNEL; expunere pe termen scurt controlată prin condiții pentru termen lung	Nu este necesar

6.2 Nu este necesară caracterizarea riscurilor

Pe baza rezumatelor relevante ale efectelor, se poate extrage concluzia că nu au fost identificate pericole pentru o anumită cale de expunere și pentru un anumit tip de efect și, astfel, nu este nevoie de evaluarea expunerii. De exemplu, în cazul toxicității sistemice acute, toate informațiile disponibile sugerează că în testele relevante nu se observă efecte adverse. Prin urmare, nu este necesară o evaluare specifică a expunerii maxime.

Același rezultat se poate aplica în cazurile în care sunt observate efecte locale după o expunere pe termen scurt, iar DNEL-urile pentru efectele locale după expunere pe termen lung (sau repetată) sunt, de asemenea, disponibile. Într-un astfel de caz, se presupune că efectele adverse sunt prevenite dacă expunerea rămâne sub DNEL-urile pe termen lung. Prin urmare, nu este necesară caracterizarea riscurilor pentru efectele locale pe termen scurt.

6.3 Caracterizare cantitativă a riscurilor

În cazul în care se poate calcula un DNEL, este necesar să se efectueze o caracterizare cantitativă a riscurilor în evaluarea securității chimice. Pe baza condițiilor descrise în scenariile de expunere, estimările aferente ale expunerii trebuie determinate pentru căile relevante de expunere. Aceste estimări trebuie apoi comparate cu DNEL-urile. Poate fi necesar ca valorile de expunere să fie determinate pentru i) o expunere unică sau o expunere maximă (dacă este relevant) sau ii) pentru o expunere pe termen lung (de exemplu, expunere zilnică medie). Controlul riscului este demonstrat dacă nivelul de caracterizare a riscurilor este sub 1.

6.4 Caracterizarea semicantitativă a riscurilor

În cazul în care, în schimbul unui DNEL, s-a calculat un DMEL, este necesar să se efectueze o caracterizare semicantitativă a riscurilor în evaluarea securității chimice (ESC). Pe baza condițiilor descrise în scenariile de expunere, estimările corespunzătoare ale expunerii trebuie calculate și comparate cu DMEL. Demonstrarea existenței unui control asupra riscurilor cuprinde două elemente: (i) expunerea anticipată este sub DMEL și (ii) sunt furnizate argumente suplimentare conform cărora măsurile de control descrise în scenariile de expunere sunt adecvate pentru reducerea la minimum a expunerii.

Același tip de caracterizare a riscurilor se aplică, dacă au fost determinate alte praguri toxicologice, de exemplu DNEL-urile pentru calea a), anexa XI.3 (adaptare bazată pe expunere). În aceste cazuri, pentru a demonstra existența unui control asupra riscurilor, este necesară și o comparare cu expunerea estimată, împreună cu o argumentare de la caz la caz cu privire la motivul pentru care expunerea este suficient de scăzută.

6.5 Caracterizarea calitativă a riscurilor

În cazul în care nu este disponibil niciun prag cantitativ, este necesar să se efectueze o caracterizare calitativă a riscurilor în evaluarea securității chimice (ESC). Aceasta constă într-o argumentare a motivelor pentru care condițiile de exploatare și măsurile de gestionare a riscurilor descrise în scenariile de expunere sunt suficiente pentru a evita probabilitatea efectelor. Există posibilitatea ca estimările expunerii să fie necesare pentru a indica de nivelul de expunere anticipat în condițiile descrise în scenariul de expunere.

Se pot distinge trei situații principale de evaluare:

- Substanța îndeplinește criteriile de clasificare pentru efecte locale și, pe baza clasificării, nivelul de pericol și strategia corespunzătoare de control al expunerii pot fi derivate în conformitate cu Ghidul ECHA pentru cerințele de informații și evaluarea securității chimice, partea E, tabelul E-3.1.

- Informațiile disponibile nu sunt suficiente pentru a extrage o concluzie privind pericolele. Cu toate acestea, nu este necesară nicio altă informație referitoare la proprietățile substanței, întrucât realizarea expunerii este puțin probabilă, dacă sunt puse în aplicare condițiile semnalate în scenariile de expunere. Acest tip de evaluare se aplică, de exemplu:
 - dacă cerințele privind informațiile sunt adaptate în conformitate cu anexa XI.3 (calea b și c) sau
 - dacă se presupune că expunerea prin inhalare este absentă din cauza presiunii scăzute de vapori pentru substanță sau a absenței prafului în respectivele condiții de utilizare.
- Sunt necesare instrucțiuni suplimentare privind evaluarea pericolelor și se propune efectuarea unei testări. Se așteaptă ca măsurile preliminare descrise în scenariile de expunere să controleze în suficientă măsură expunerea în absența rezultatelor obținute din testele propuse. Acest lucru trebuie justificat în caracterizarea riscurilor.

AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU PRODUSE CHIMICE
ANNANKATU 18, C.P. 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLANDA
ECHA.EUROPA.EU