

Εκπόνηση τοξικολογικών περιλήψεων στο  
IUCLID και υπολογισμός των DNEL  
Πρακτικός οδηγός 14

ABC



**ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ ΝΟΜΙΚΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟΥ**

Το παρόν έγγραφο περιέχει κατευθυντήριες γραμμές σχετικά τον κανονισμό REACH οι οποίες επεξηγούν τις υποχρεώσεις βάσει του κανονισμού καθώς και τους τρόπους εκπλήρωσής τους. Ωστόσο, υπενθυμίζεται στους χρήστες ότι το κείμενο του κανονισμού REACH είναι η μόνη αυθεντική νομική πηγή και ότι οι πληροφορίες στο παρόν έγγραφο δεν συνιστούν νομική συμβουλή. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων δεν αναλαμβάνει καμία ευθύνη σχετικά με τα περιεχόμενα του παρόντος εγγράφου.

| Έκδοση   | Αλλαγές                     |
|----------|-----------------------------|
| Έκδοση 1 | Πρώτη έκδοση – Ιούλιος 2012 |

**Πρακτικός οδηγός 14:**

Εκπόνηση τοξικολογικών περιλήψεων στο IUCLID και υπολογισμός των DNEL

**Κωδ. αναφοράς:** ECHA-12-B-15-EL

**ISBN-13:** 978-92-9217-730-0

**ISSN:** 1831-6573

**Ημερομηνία έκδοσης:** Ιούλιος 2012

**Γλώσσα:** Ελληνικά

© European Chemicals Agency, 2012

Εξώφυλλο © European Chemicals Agency

Παραίτηση από κάθε ευθύνη: Το παρόν κείμενο αποτελεί μετάφραση εργασίας ενός εγγράφου που δημοσιεύθηκε αρχικά στην αγγλική γλώσσα. Το πρωτότυπο κείμενο διατίθεται στον δικτυακό τοπο του ECHA.

Επιτρέπεται η αναπαραγωγή υπό τον όρο ότι η πηγή αναφέρεται πλήρως με τη μορφή «Πηγή: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων, <http://echa.europa.eu/>», εφόσον υποβάλλεται σχετική γραπτή κοινοποίηση στη Μονάδα Επικοινωνίας του ECHA ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Το παρόν έγγραφο διατίθεται στις ακόλουθες 22 γλώσσες:

*αγγλικά, βουλγαρικά, γαλλικά, γερμανικά, δανικά, ελληνικά, εσθονικά, ισπανικά, ιταλικά, λεττονικά, λιθουανικά, μαλτέζικα, ολλανδικά, ουγγρικά, τσεχικά, πολωνικά, πορτογαλικά, ρομανικά, σλοβακικά, σλοβενικά, σουηδικά και φινλανδικά*

Αν έχετε απορίες ή παρατηρήσεις σχετικά με το παρόν έγγραφο, μπορείτε να τις αποστέλλετε (αναφέροντας τον κωδικό αναφοράς και την ημερομηνία έκδοσης) χρησιμοποιώντας το έντυπο αίτησης πληροφοριών. Το έντυπο αίτησης πληροφοριών διατίθεται στη σελίδα επικοινωνίας του ECHA, στην ηλεκτρονική διεύθυνση:

[http://echa.europa.eu/about/contact\\_en.asp](http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp)

**European Chemicals Agency**

Ταχυδρομική διεύθυνση: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Φινλανδία

Διεύθυνση: Annankatu 18, Helsinki, Φινλανδία

## Πίνακας περιεχομένων

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ ΒΑΣΕΙ ΤΟΥ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΟΣ 1 ΤΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ REACH</b> .....                          | <b>9</b>  |
| <b>3. ΡΟΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>4. ΑΠΟ ΤΙΣ ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥ</b> .....                               | <b>12</b> |
| <b>4.1 Τοξικοκινητική, μεταβολισμός και κατανομή (7.1)</b> .....   | <b>12</b> |
| 4.1.1 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών) .....             | 12        |
| 4.1.2 Key value for chemical safety assessment (Βασική τιμή για την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας) ..       | 13        |
| 4.1.2.1 Bioaccumulation potential (Δυναμικό βιοσυσσώρευσης) .....  | 13        |
| 4.1.2.2 Absorption rates (Βαθμός απορρόφησης) .....  | 13        |
| 4.1.3 Discussion (Ανάλυση) .....   | 13        |
| <b>4.2 Acute toxicity (Οξεία τοξικότητα) (7.2)</b> .....   | <b>13</b> |
| 4.2.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο) .....                                      | 15        |
| 4.2.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου) (επιλογή ουσιαστικής περίληψης μελέτης) .....                | 15        |
| 4.2.3 Justification for selection (Αιτιολόγηση επιλογής) .....   | 16        |
| 4.2.4 Effect level (Επίπεδο επίπτωσης) .....   | 16        |
| 4.2.5 Ποιότητα ολόκληρης της βάσης δεδομένων .....   | 16        |
| 4.2.6 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών) .....             | 17        |
| 4.2.7 Discussion (Ανάλυση) .....   | 17        |
| 4.2.8 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης) .. | 17        |
| <b>4.3 Irritation/corrosion (Ερεθισμός / διάβρωση) (7.3)</b> .....   | <b>17</b> |
| 4.3.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο) .....                                      | 19        |
| 4.3.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου) (επιλογή ουσιαστικής περίληψης μελέτης) .....                | 19        |
| 4.3.3 Justification for selection (Αιτιολόγηση επιλογής) .....   | 20        |
| 4.3.4 Effect level (Επίπεδο επίπτωσης) .....   | 20        |
| 4.3.5 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών) .....             | 20        |
| 4.3.6 Discussion (Ανάλυση) .....   | 20        |
| 4.3.7 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης) .. | 21        |
| <b>4.4 Sensitisation (Ευαισθητοποίηση) (7.4)</b> .....   | <b>21</b> |
| 4.4.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο) .....                                      | 22        |
| 4.4.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου) (επιλογή ουσιαστικής περίληψης μελέτης) .....                | 23        |
| 4.4.3 Justification of selection (Αιτιολόγηση της επιλογής) .....  | 23        |
| 4.4.4 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών) .....             | 23        |
| 4.4.5 Discussion (Ανάλυση) .....   | 23        |
| 4.4.6 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης) .. | 23        |
| <b>4.5 Repeated dose toxicity (Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης) (7.5)</b> .....                         | <b>24</b> |
| 4.5.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο) .....                                      | 25        |
| 4.5.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου) (επιλογή ουσιαστικής περίληψης μελέτης) .....                | 26        |
| 4.5.3 Justification for selection (Αιτιολόγηση επιλογής) .....   | 26        |
| 4.5.4 Effect level (Επίπεδο επίπτωσης) .....   | 27        |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.5.5 Test type (Τύπος δοκιμής) .....  | 28        |
| 4.5.6 Species (Είδη).....  | 28        |
| 4.5.7 Ποιότητα ολόκληρης της βάσης δεδομένων .....   | 28        |
| 4.5.8 Target organ (Όργανο-στόχος) .....   | 29        |
| 4.5.9 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών) .....               | 29        |
| 4.5.10 Discussion (Ανάλυση).....   | 29        |
| 4.5.11 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης). 29 |           |
| <b>4.6 Genetic toxicity (Γενετική τοξικότητα) (7.6) .....</b>  | <b>29</b> |
| 4.6.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο) .....  | 30        |
| 4.6.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου) (επιλογή ουσιαστικής περίληψης μελέτης) .....                  | 31        |
| 4.6.3 Justification for selection (Αιτιολόγηση επιλογής).....  | 32        |
| 4.6.4 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών) .....               | 32        |
| 4.6.5 Discussion (Ανάλυση) .....   | 32        |
| 4.6.6 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης) ..   | 32        |
| <b>4.7 Ικανότητα καρκινογένεσης (7.7).....</b>   | <b>32</b> |
| 4.7.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο) .....  | 33        |
| 4.7.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου) (επιλογή ουσιαστικής περίληψης μελέτης) .....                  | 35        |
| 4.7.3 Justification for selection (Αιτιολόγηση επιλογής).....  | 35        |
| 4.7.4 Effect level (Επίπεδο επίπτωσης).....  | 36        |
| 4.7.5 Test type (Τύπος δοκιμής) .....  | 36        |
| 4.7.6 Species (Είδη).....  | 36        |
| 4.7.7 Ποιότητα ολόκληρης της βάσης δεδομένων .....   | 36        |
| 4.7.8 Target organ (Όργανο-στόχος) .....   | 37        |
| 4.7.9 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών) .....               | 37        |
| 4.7.10 Discussion (Ανάλυση).....   | 37        |
| 4.7.11 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης). 37 |           |
| <b>4.8 Τοξικότητα στην αναπαραγωγή (7.8) .....</b>   | <b>37</b> |
| 4.8.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο) .....  | 38        |
| 4.8.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου) .....  | 38        |
| 4.8.3 Justification of selection (Αιτιολόγηση της επιλογής).....   | 39        |
| 4.8.4 Effect level (Επίπεδο επίπτωσης).....  | 39        |
| 4.8.5 Test type (Τύπος δοκιμής) .....  | 39        |
| 4.8.6 Species (Είδη).....  | 39        |
| 4.8.7 Ποιότητα ολόκληρης της βάσης δεδομένων .....   | 39        |
| 4.8.8 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών) .....               | 39        |
| 4.8.9 Discussion (Ανάλυση) .....   | 40        |
| 4.8.10 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης). 40 |           |
| <b>5. ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ .....</b>                        | <b>41</b> |
| <b>5.1 Η πιο ευαίσθητη παράμετρος.....</b>   | <b>42</b> |
| <b>5.2 Υπολογισμός του DNEL.....</b>   | <b>43</b> |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 5.2.1      | Παράμετροι για τον υπολογισμό των DNEL   | 43        |
| 5.2.2      | Επισκόπηση των πληροφοριών που υποβάλλονται στο IUCLID σχετικά με τα DNEL                                | 44        |
| 5.2.3      | Μέθοδος υπολογισμού DNEL   | 45        |
| 5.2.3.1    | Σημείο εκκίνησης περιγραφικής παραμέτρου δόσης   | 45        |
| 5.2.4      | Υποβολή παραγόντων αξιολόγησης   | 47        |
| <b>6.</b>  | <b>ΑΠΟ ΤΗΝ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ</b> | <b>51</b> |
| <b>6.1</b> | <b>Επισκόπηση των τύπων αξιολόγησης χημικής ασφάλειας</b>  | <b>51</b> |
| <b>6.2</b> | <b>Δεν απαιτείται χαρακτηρισμός κινδύνου</b>   | <b>53</b> |
| <b>6.3</b> | <b>Ποσοτικός χαρακτηρισμός κινδύνου</b>  | <b>53</b> |
| <b>6.4</b> | <b>Ημι-ποσοτικός χαρακτηρισμός κινδύνου</b>  | <b>53</b> |
| <b>6.5</b> | <b>Ποιοτικός χαρακτηρισμός κινδύνου</b>  | <b>53</b> |

## Εικόνες

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Εικόνα 1:  | Ροή εργασιών για τις τοξικολογικές περιλήψεις  | 10 |
| Εικόνα 2:  | Παράδειγμα περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά την τοξικοκινητική   | 12 |
| Εικόνα 3:  | Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για τη βιοσυσσώρευση   | 13 |
| Εικόνα 4:  | Παράδειγμα περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά την οξεία τοξικότητα   | 14 |
| Εικόνα 5:  | Συμπέρασμα παραμέτρου στο IUCLID σχετικά με την οξεία τοξικότητα   | 15 |
| Εικόνα 6:  | Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το επίπεδο των επιπτώσεων της οξείας τοξικότητας                                   | 16 |
| Εικόνα 7:  | Παράδειγμα περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά τον ερεθισμό   | 18 |
| Εικόνα 8:  | Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο   | 19 |
| Εικόνα 9:  | Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το επίπεδο των επιπτώσεων του ερεθισμού/της διάβρωσης του δέρματος/των ματιών      | 20 |
| Εικόνα 10: | Παράδειγμα της περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά την ευαισθητοποίηση του δέρματος                           | 22 |
| Εικόνα 11: | Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο «ευαισθητοποίηση»                           | 22 |
| Εικόνα 12: | Παράδειγμα περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά την τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης                         | 25 |
| Εικόνα 13: | Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο «τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης»        | 25 |
| Εικόνα 14: | Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το επίπεδο των επιπτώσεων της τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης                  | 27 |
| Εικόνα 15: | Κατάλογος επιλογών του IUCLID για τον τύπο δοκιμής της τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης                           | 28 |
| Εικόνα 16: | Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το είδος (πειραματόζωο) των δοκιμών τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης            | 28 |
| Εικόνα 17: | Παράδειγμα περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά τη γενετική τοξικότητα   | 30 |
| Εικόνα 18: | Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο γενετικής τοξικότητας                       | 30 |
| Εικόνα 19: | Παράδειγμα περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά την ικανότητα καρκινογένεσης όταν δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη | 33 |

---

|  |    |
|--|----|
| Εικόνα 20: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο «ικανότητα καρκινογένεσης» .....                             | 34 |
| Εικόνα 21: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το επίπεδο των επιπτώσεων της ικανότητας καρκινογένεσης.....  | 36 |
| Εικόνα 22: Παράδειγμα περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγή .....   | 38 |
| Εικόνα 23: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για τα συμπεράσματα της αξιολόγησης επικινδυνότητας .....   | 42 |
| Εικόνα 24: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για την πιο ευαίσθητη παράμετρο.....  | 43 |
| Εικόνα 25: Παράδειγμα τοξικολογικής περίληψης στο IUCLID («Toxicological information» (Τοξικολογικές πληροφορίες)) για τον υπολογισμό DNEL ..... | 45 |

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Για να αποδείξουν την ασφαλή χρήση των ουσιών, οι καταχωρίζοντες καλούνται να εκπληρώσουν τις απαιτήσεις πληροφοριών που καθορίζονται στα άρθρα 10 και 12 του κανονισμού 1907/2006/EK (REACH), καθώς και στα παραρτήματα I, VI, VII-X και XI αυτού.

Στο παρόν έγγραφο παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο συμπλήρωσης των τοξικολογικών περιλήψεων στην ενότητα 7 του IUCLID και τον τρόπο υπολογισμού των DNEL. Το DNEL (παράγωγο επίπεδο χωρίς επιπτώσεις) είναι το επίπεδο έκθεσης πάνω από το οποίο οι άνθρωποι δεν πρέπει να εκτίθενται σε μια ουσία. Στο IUCLID περιέχονται δύο επίπεδα τοξικολογικών περιλήψεων:

- **Περιλήψεις επιμέρους παραμέτρων:** Μια περίληψη παραμέτρου στο IUCLID (EPS) περιέχει επιλεγμένες πληροφορίες σχετικά με μία τοξικολογική παράμετρο οι οποίες θα χρησιμοποιηθούν στην αξιολόγηση της επικινδυνότητας. Η περίληψη παραμέτρου βασίζεται στις (ουσιαστικές) περιλήψεις μελέτης που υποβάλλονται για τη συγκεκριμένη παράμετρο (βλ. ενότητες 7.1 έως 7.12).
- **Περίληψη τοξικολογικών πληροφοριών:** Στην περίληψη τοξικολογικών πληροφοριών (περίληψη παραμέτρου «Toxicological information» στο IUCLID) στην ενότητα 7 ενοποιούνται οι περιλήψεις συγκεκριμένων παραμέτρων και παρουσιάζεται το πόρισμα της αξιολόγησης επικινδυνότητας για κάθε ομάδα-στόχο (εργαζόμενοι, γενικός πληθυσμός), η οδός έκθεσης (διά του στόματος, διά της εισπνοής, διά του δέρματος, μέσω των ματιών) και ο τύπος των επιπτώσεων (μακροπρόθεσμες ή βραχυπρόθεσμες, τοπικές ή συστημικές). Το πόρισμα μπορεί να παρουσιάζεται με τη μορφή ποσοτικού ορίου (π.χ. DNEL ή DMEL) ή ως ποιοτικός δείκτης της επικινδυνότητας.

Επιπλέον, στο παρόν έγγραφο επεξηγείται το πώς τα πορίσματα της αξιολόγησης επικινδυνότητας επηρεάζουν το πεδίο αξιολόγησης της έκθεσης και τον τύπο του χαρακτηρισμού κινδύνου.

Επισημαίνεται ότι ο παρών πρακτικός οδηγός δεν καλύπτει την εκπόνηση των ουσιαστικών περιλήψεων μελέτης και των περιλήψεων μελέτης στο IUCLID. Περισσότερες πληροφορίες παρέχονται στον πρακτικό οδηγό 3: Υποβολή ουσιαστικών περιλήψεων μελέτης

Ο παρών πρακτικός οδηγός δεν καλύπτει τις ακόλουθες αξιολογήσεις:

- Τον υπολογισμό του DNEL τοπικά για το δέρμα
- Τον υπολογισμό του DMEL (παράγωγο επίπεδο με ελάχιστες επιπτώσεις)
- Την υποβολή δεδομένων που αφορούν τον άνθρωπο και τη χρήση τους για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τις παραμέτρους
- Την περίληψη παραμέτρου για την ευαισθητοποίηση του αναπνευστικού
- Τον υπολογισμό των DNEL για την οξεία συστημική τοξικότητα

Πιο ολοκληρωμένες κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον υπολογισμό των DNEL παρέχονται στην **Καθοδήγηση για τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας, κεφάλαιο R.8: Χαρακτηρισμός δόσης [συγκέντρωσης]-αντίδρασης για την ανθρώπινη υγεία.**



## 2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ ΒΑΣΕΙ ΤΟΥ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΟΣ 1 ΤΟΥ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ REACH

Στο παράρτημα I του κανονισμού REACH καθορίζεται ο τρόπος διενέργειας της αξιολόγησης της επικινδυνότητας για την υγεία του ανθρώπου. Η σχετική διαδικασία περιλαμβάνει τέσσερα στάδια: 1) Αξιολόγηση πληροφοριών που δεν αφορούν τον άνθρωπο 2) Αξιολόγηση πληροφοριών που αφορούν τον άνθρωπο 3) Ταξινόμηση και επισήμανση και 4) Υπολογισμός των DNEL.

Η αξιολόγηση πληροφοριών που δεν αφορούν τον άνθρωπο περιλαμβάνει:

- Τον προσδιορισμό της επικινδυνότητας της επίπτωσης βάσει όλων των διαθέσιμων πληροφοριών που δεν αφορούν τον άνθρωπο.
- Τον προσδιορισμό της σχέσης ποσοτικής δόσης (συγκέντρωση) - αντίδρασης (επίπτωση).

Όταν δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθεί η σχέση ποσοτικής δόσης (συγκέντρωση)-αντίδρασης (επίπτωση), πρέπει να περιλαμβάνεται ποιοτική αξιολόγηση.

Η επιλογή της μελέτης και της περιγραφικής παραμέτρου δόσης που θα συμπεριληφθεί στην αξιολόγηση της επικινδυνότητας πρέπει να βασίζεται στους ακόλουθους κανόνες:

- Συνήθως, πρέπει να επιλέγεται η μελέτη με τη χαμηλότερη περιγραφική παράμετρο δόσης. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη διάφοροι άλλοι παράγοντες, π.χ. η διεξαγωγή της μελέτης, η καταλληλότητα, η συνάφεια των πειραματόζωων, η ποιότητα των αποτελεσμάτων, η εγκυρότητα της δοκιμής.
- Η μη επιλογή της μελέτης με τη χαμηλότερη περιγραφική παράμετρο δόσης πρέπει να αιτιολογείται πλήρως.

Για τον προσδιορισμό του(των) DNEL, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα:

- Το DNEL πρέπει να αποτυπώνει την πιθανή ή τις πιθανές οδούς, τη διάρκεια και τη συχνότητα της έκθεσης.
- Για ορισμένες παραμέτρους (π.χ. μεταλλαξιγένεση), ενδέχεται να μην είναι εφικτός ο υπολογισμός του DNEL βάσει των διαθέσιμων πληροφοριών.
- Μπορεί να χρειαστεί, ανάλογα με τις προσδιοριζόμενες χρήσεις και την αναμενόμενη έκθεση, να προσδιοριστούν διαφορετικά DNEL για κάθε ομάδα-στόχο του ανθρώπινου πληθυσμού.

Κατά τον υπολογισμό των DNEL πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθοι παράγοντες:

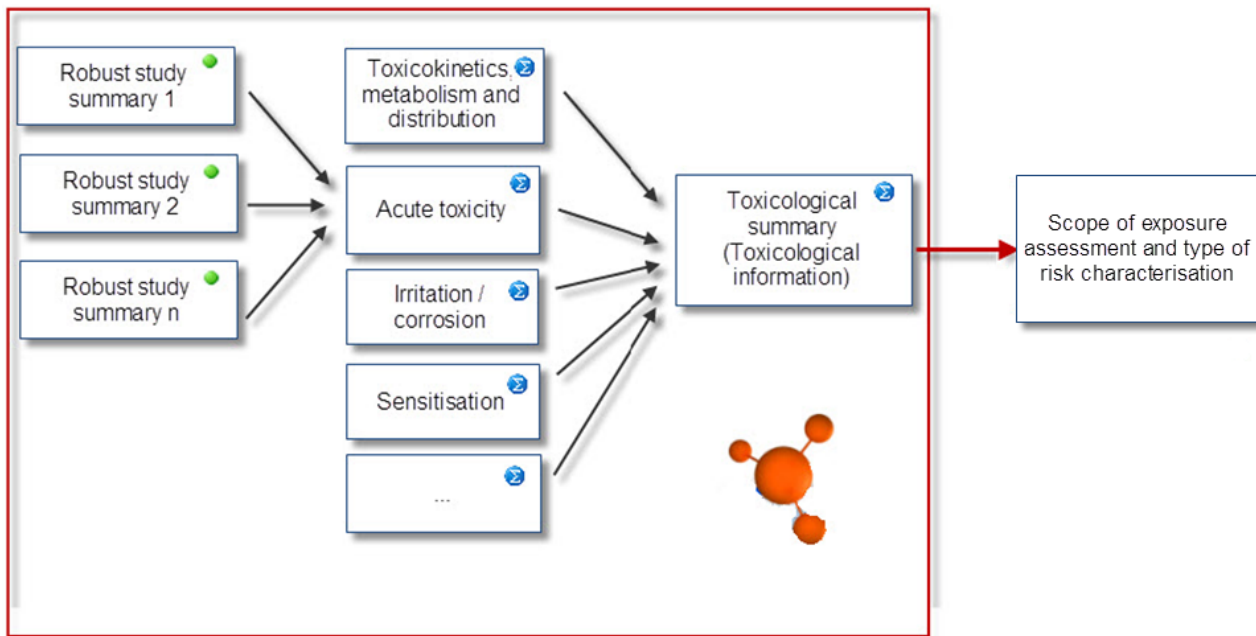
- η αβεβαιότητα που προκύπτει από τη μεταβλητότητα των πειραματικών πληροφοριών και από τις διαφοροποιήσεις τόσο μεταξύ των ειδών όσο και εντός κάθε είδους.
- Η φύση και η σοβαρότητα των επιπτώσεων.
- Η ευαισθησία του ανθρώπινου πληθυσμού στον οποίον αφορούν οι πληροφορίες σχετικά με την έκθεση.

Εάν δεν είναι εφικτός ο υπολογισμός DNEL, το γεγονός αυτός πρέπει να δηλώνεται σαφώς και να αιτιολογείται πλήρως.

### 3. ΡΟΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Στην εικόνα 1 περιγράφεται η βασική ροή εργασιών, από την υποβολή των διαθέσιμων μελετών για κάθε παράμετρο έως την εκπόνηση της τοξικολογικής περίληψης στο IUCLID για ουσίες σε ποσότητες άνω των 10 τόνων ετησίως και τη συμπερίληψή της στην αξιολόγηση της έκθεσης και στον χαρακτηρισμό της επικινδυνότητας.

**Εικόνα 1: Ροή εργασιών για τις τοξικολογικές περιλήψεις**



|  |   |
|--|---|
| Robust study summary 1   | Ουσιαστική περίληψη μελέτης 1   |
| Robust study summary 2   | Ουσιαστική περίληψη μελέτης 2   |
| Robust study summary n   | Ουσιαστική περίληψη μελέτης 3   |
| Toxicokinetics, metabolism and distribution                    | Τοξικοκινητική, μεταβολισμός και κατανομή                               |
| Acute toxicity   | Οξεία τοξικότητα  |
| Irritation / corrosion   | Ερεθισμός / διάβρωση  |
| Sensitization  | Ευαισθητοποίηση   |
| Toxicological summary (Toxicological information)              | Τοξικολογική περίληψη (Τοξικολογικές πληροφορίες)                       |
| Scope of exposure assessment and type of risk characterisation | Πεδίο αξιολόγησης της έκθεσης σε ουσία και τύπος χαρακτηρισμού κινδύνου |

1. Η διαδικασία ξεκινά με την υποβολή των ουσιαστικών περιλήψεων μελέτης στα αρχεία μελέτης παραμέτρου στο IUCLID. Η ενέργεια αυτή περιγράφεται στον πρακτικό οδηγό 3: Υποβολή ουσιαστικών περιλήψεων μελέτης.
2. Στη συνέχεια επιλέγεται, εφόσον είναι εφικτό, μία ουσιαστική περίληψη μελέτης (ένα αρχείο μελέτης παραμέτρου στο IUCLID) για να χρησιμοποιηθεί ως σημείο αναφοράς της περίληψης παραμέτρου. Εάν, ωστόσο, χρειαστεί, για μια συγκεκριμένη παράμετρο μπορούν να ληφθούν υπόψη και να αναφερθούν στην περίληψη παραμέτρου όλες οι ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης. Στην περίληψη παραμέτρου πρέπει επίσης να συμπεριλαμβάνεται μια αξιολόγηση ολόκληρης της βάσης δεδομένων, να αναλύονται τα συμπεράσματα και να παρατίθενται οι λόγοι της ταξινόμησης ή της μη ταξινόμησης.
3. Τέλος, πληροφορίες από όλες τις περιλήψεις παραμέτρων συγκεντρώνονται στη (γενική)

τοξικολογική περίληψη. Τα συμπεράσματα σχετικά με την επικινδυνότητα προκύπτουν βάσει του υπολογισμού του DNEL ή του DMEL ή βάσει των πορισμάτων σχετικά με την ποιότητά της. Το πεδίο της αξιολόγησης της έκθεσης στην ουσία και ο τύπος του χαρακτηρισμού του κινδύνου καθορίζονται ανάλογα με τα συμπεράσματα σχετικά με την επικινδυνότητα.

## 4. ΑΠΟ ΤΙΣ ΟΥΣΙΑΣΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥ

Οι παράγραφοι που ακολουθούν περιέχουν οδηγίες που βοηθούν τον καταχωρίζοντα να συμπληρώσει τα πεδία που σχετίζονται με την περίληψη για κάθε τοξικολογική παράμετρο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την επικινδυνότητα.

### 4.1 Τοξικοκινητική, μεταβολισμός και κατανομή (7.1)

Η συγκεκριμένη περίληψη παραμέτρου στο IUCLID περιλαμβάνει:

- πεδίο ελεύθερου κειμένου για την πληκτρολόγηση σύντομης περιγραφής των βασικών διαθέσιμων πληροφοριών
- τις βασικές τιμές του επιπέδου δυνητικής βιοσυσσώρευσης και τις βασικές τιμές απορρόφησης για την αξιολόγηση χημικής ασφαλείας (CSA)
- πεδίο ανάλυσης για την περαιτέρω επεξήγηση και αιτιολόγηση της επιλογής των βασικών τιμών.

#### Εικόνα 2: Παράδειγμα περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά την τοξικοκινητική

The screenshot displays the IUCLID interface for a toxicokinetic parameter. The main window shows the 'Short description of key information' section with the following text: "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." Below this, the 'Key value for chemical safety assessment' section is visible, showing a dropdown menu for 'Bioaccumulation potential' set to 'high bioaccumulation potential'. Three input fields are present: 'Absorption rate - oral (%)' with the value 50, 'Absorption rate - dermal (%)' with the value 50, and 'Absorption rate - inhalation (%)' with the value 100. The 'Discussion' section at the bottom contains the text: "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."

Στη συνέχεια περιγράφονται τα διάφορα πεδία της περίληψης παραμέτρου: Τοξικοκινητική, μεταβολισμός και κατανομή.

#### 4.1.1 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών)

Στο συγκεκριμένο πεδίο πρέπει να περιγράφονται οι πληροφορίες της βασικής μελέτης σχετικά με την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση ή παρατηρήσεις βάσει των φυσικοχημικών ιδιοτήτων.

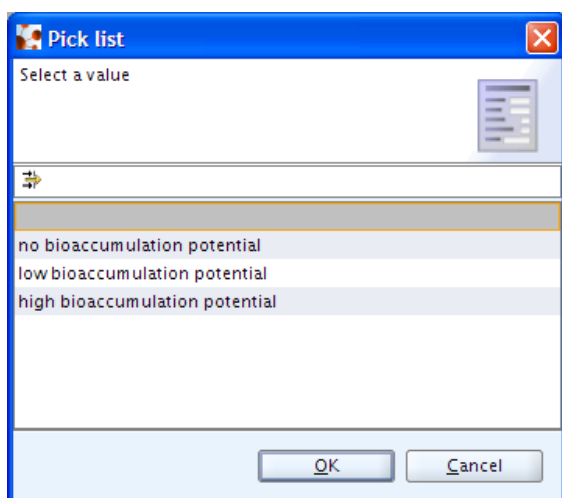
### 4.1.2 Key value for chemical safety assessment (Βασική τιμή για την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας)

Στη συγκεκριμένη ενότητα πρέπει να παρατίθενται οι βασικές τιμές του βαθμού βιοσυσσώρευσης και του βαθμού απορρόφησης. Οι πληροφορίες αυτές χρησιμοποιούνται, για παράδειγμα, για την παρέκταση των δεδομένων που ελήφθησαν για μια οδό σε άλλη οδό έκθεσης ή, στο πλαίσιο της αξιολόγησης χημικής ασφάλειας, για την εξέταση της πιθανής δόσης έκθεσης στο εσωτερικό του οργανισμού.

#### 4.1.2.1 Bioaccumulation potential (Δυναμικό βιοσυσσώρευσης)

Το τελικό δυναμικό βιοσυσσώρευσης καταχωρίζεται μέσω μίας εκ των επιλογών του σχετικού καταλόγου (βλ. επόμενη εικόνα).

**Εικόνα 3: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για τη βιοσυσσώρευση**



Οι πληροφορίες βασίζονται συνήθως στις φυσικοχημικές ιδιότητες (log Kow, μοριακή δομή και μοριακό βάρος) και στον μεταβολισμό (εφόσον διατίθενται σχετικές πληροφορίες).

Η αιτιολόγηση της υποδεικνυόμενης τιμής μπορεί να παρέχεται στο παρακάτω πεδίο της ανάλυσης.

#### 4.1.2.2 Absorption rates (Βαθμός απορρόφησης)

Οι πληροφορίες βασίζονται συνήθως στις φυσικοχημικές ιδιότητες (log Kow, μοριακή δομή και μοριακό βάρος).

### 4.1.3 Discussion (Ανάλυση)

Σε αυτήν την ενότητα πρέπει να παρέχεται ερμηνεία των αποτελεσμάτων, στην οποία μπορούν να εξετάζονται για παράδειγμα:

- οι πιθανές ελλείψεις σε δεδομένα
- η συνάφεια των αποτελεσμάτων για την αξιολόγηση των κινδύνων, όπως για παράδειγμα ο βαθμός στον οποίο τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε ζώα είναι συναφή με την υγεία του ανθρώπου.

## 4.2 Acute toxicity (Οξεία τοξικότητα) (7.2)

Η συγκεκριμένη περίληψη παραμέτρου στο IUCLID περιλαμβάνει για κάθε οδό έκθεσης τα ακόλουθα στοιχεία:

- έναν κατάλογο επιλογών για την περιγραφή του συμπεράσματος σχετικά με τη συγκεκριμένη παράμετρο
- έναν σύνδεσμο προς τα επιλεγμένα αρχεία μελέτης (ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης) που τεκμηριώνουν το συμπέρασμα
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αιτιολόγηση της επιλογής της συγκεκριμένης μελέτης
- τον τύπο της περιγραφικής παραμέτρου δόσης (από τον κατάλογο επιλογών) και μια τιμή για το επίπεδο της επίπτωσης που προσδιορίστηκε στη μελέτη
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για τον χαρακτηρισμό της ποιότητας ολόκληρης της βάσης δεδομένων ως προς τη συγκεκριμένη παράμετρο.

Τα ακόλουθα πεδία κειμένου διατίθενται για την παροχή συγκεντρωτικών πληροφοριών και για τις τρεις οδούς έκθεσης:

- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την περιγραφή των βασικών πληροφοριών που προέκυψαν από τις ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την προσθήκη περαιτέρω επεξηγήσεων και επιχειρημάτων σχετικά με τα συμπεράσματα που εξήχθησαν για τη συγκεκριμένη παράμετρο (Discussion-Ανάλυση)
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αντιπαραβολή της περίληψης παραμέτρου προς τα κριτήρια ταξινόμησης και επισήμανσης, ώστε να αιτιολογηθεί η ταξινόμηση ή η μη ταξινόμηση.

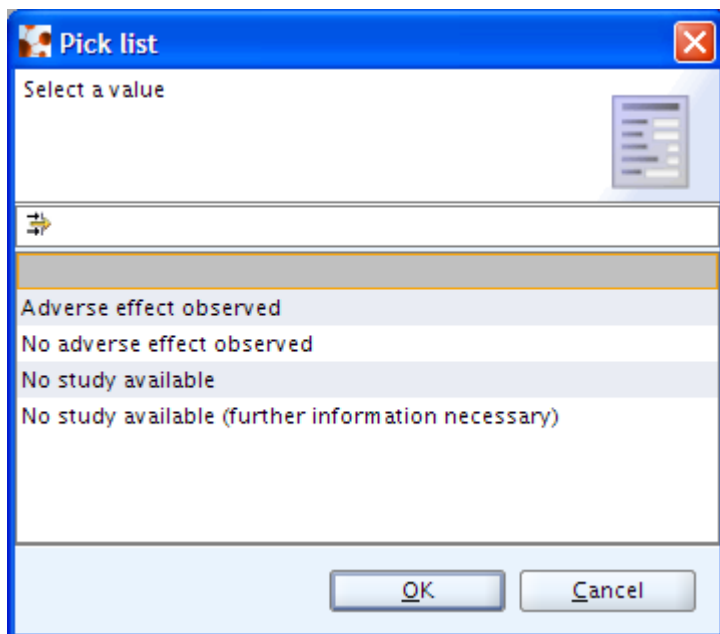
#### Εικόνα 4: Παράδειγμα περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά την οξεία τοξικότητα

Για κάθε μία από τις τρεις παραμέτρους (οξεία τοξικότητα διά του στόματος, διά της εισπνοής και διά του δέρματος) πρέπει να επιλέγεται «endpoint conclusion» (συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο). Το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο πρέπει να βασίζεται στη θνησιμότητα των ζώων. Εκτός της θνησιμότητας πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη η φύση και η αναστρεψιμότητα των σοβαρών επιπτώσεων.

### 4.2.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο)

Ο κατάλογος των διαθέσιμων επιλογών για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο είναι ο ακόλουθος.

**Εικόνα 5: Συμπέρασμα παραμέτρου στο IUCLID σχετικά με την οξεία τοξικότητα**



Στον ακόλουθο πίνακα περιγράφονται οι διάφορες επιλογές που είναι διαθέσιμες στο IUCLID.

| Επιλογές συμπερασμάτων σχετικά με την παράμετρο                  | Πότε μια επιλογή είναι κατάλληλη  |
|--|---|
| Παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                               | Εάν σε οποιαδήποτε από τις μελέτες παρατηρήθηκε θνησιμότητα ή σοβαρές επιπτώσεις. (Επισημαίνεται ότι οι ανώδυνες θανατώσεις ζώων λόγω δυσφορίας ή πόνου που σχετίζεται με ουσία πρέπει να καταγράφονται ως θάνατοι σχετιζόμενοι με ουσία. |
| Δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                           | Εάν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη και δεν θανατώθηκαν ζώα ούτε παρατηρήθηκαν σοβαρές επιπτώσεις στο οριακό επίπεδο δόσης   |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη                                     | Να παρατεθεί αιτιολόγηση  |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη (απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες) | Δεν αφορά την οξεία τοξικότητα, καθώς δεν απαιτείται πρόταση δοκιμής για τη διενέργεια των μελετών του παραρτήματος VII ή VIII  |

### 4.2.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου) (επιλογή ουσιαστικής περίληψης μελέτης)

Στο πεδίο αυτό μπορείτε να επιλέξετε έναν σύνδεσμο προς την ουσιαστική περίληψη μελέτης στην οποία βασίζεται το συμπέρασμα σχετικά με την περίληψη παραμέτρου. Μέσω αυτού του συνδέσμου μπορείτε, κατά τα επακόλουθα στάδια της αξιολόγησης και της υποβολής έκθεσης, να μεταβαίνετε στην αρχική πηγή πληροφοριών. Πρέπει να επιλέγεται η μελέτη από την οποία προκύπτει η μεγαλύτερη ανησυχία. Κατ' αρχήν, πρέπει να χρησιμοποιούνται, εφόσον είναι διαθέσιμα, δεδομένα σχετικά με τους ανθρώπους. Παρόλα αυτά, από τα δεδομένα σχετικά με τους ανθρώπους σπανίως προκύπτουν αξιόπιστες περιγραφικές παράμετροι δόσης.

Κατά την επιλογή της ουσιαστικής περίληψης μελέτης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, μεταξύ άλλων, οι ακόλουθοι παράγοντες: 1) η ποιότητα της μελέτης, π.χ. η βαθμολογία Klimisch, 2) η

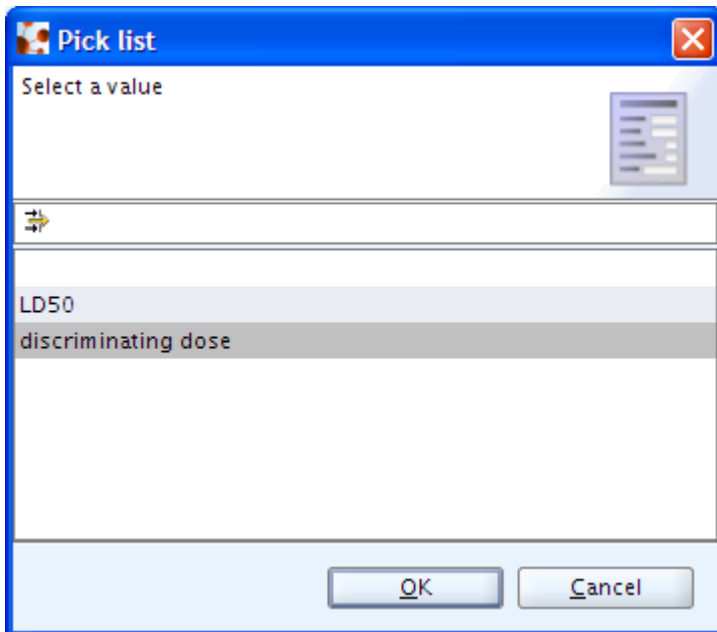
διάρκεια της μελέτης και 3) το κατά πόσον η μελέτη συμμορφώνεται προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική. Προτιμώνται τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα, υπό την προϋπόθεση ότι είναι αξιόπιστα και συναφή.

#### 4.2.3 Justification for selection (Αιτιολόγηση επιλογής)

Η αιτιολόγηση της επιλογής είναι απαραίτητη ιδίως σε περίπτωση που δεν έχει επιλεγεί η μελέτη (ουσιαστική περίληψη μελέτης) με τη χαμηλότερη περιγραφική παράμετρο δόσης. Στην αιτιολόγηση θα μπορούσε να αναφέρεται, για παράδειγμα, ότι η μελέτη με τη χαμηλότερη περιγραφική παράμετρο δόσης δεν είναι καλής ποιότητας ή ότι η παρατηρούμενη επίπτωση δεν αφορά τους ανθρώπους. Σε περίπτωση που δεν έχει επιλεγεί ουσιαστική περίληψη μελέτης για μια περίληψη παραμέτρου πρέπει πάντα να παρέχεται αιτιολόγηση.

#### 4.2.4 Effect level (Επίπεδο επίπτωσης)

**Εικόνα 6: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το επίπεδο των επιπτώσεων της οξείας τοξικότητας**



Συνήθως πρέπει να επιλέγεται η τιμή LD50 (και η τιμή LC50 για την εισπνοή). Εάν δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις, το επίπεδο επίπτωσης ισούται με την οριακή δόση.

#### 4.2.5 Ποιότητα ολόκληρης της βάσης δεδομένων

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθοι παράγοντες διότι ενδέχεται να επηρεάζουν την αξιολόγηση της επικινδυνότητας:

- Ο βαθμός στον οποίο οι διαθέσιμες πληροφορίες ικανοποιούν ως σύνολο την απαίτηση του κανονισμού REACH για δεδομένα βάσει της ποσότητας (πληρότητα της βάσης δεδομένων)
- Η αξιοπιστία και η συνεκτικότητα μεταξύ των διάφορων μελετών: πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ποιότητα της μεθόδου δοκιμής, το μέγεθος και η στατιστική ισχύς του σχεδιασμού της μελέτης, η βιολογική αληθοφάνεια, οι σχέσεις δόσης-αντίδρασης και οι στατιστικές δοκιμές.



#### 4.2.6 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών)

Στο πεδίο αυτό πρέπει να παρουσιάζονται τα βασικά συμπεράσματα.

#### 4.2.7 Discussion (Ανάλυση)

Σε αυτήν την ενότητα πρέπει να παρέχεται ερμηνεία των αποτελεσμάτων, στην οποία μπορούν να εξετάζονται για παράδειγμα:

- οι πιθανές ελλείψεις σε δεδομένα
- η συνάφεια των αποτελεσμάτων για την αξιολόγηση του κινδύνου, όπως για παράδειγμα ο βαθμός στον οποίο τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε ζώα είναι συναφή με την υγεία του ανθρώπου.

#### 4.2.8 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης)

Πρέπει να πραγματοποιείται αντιπαραβολή της περίληψης παραμέτρου προς τα κριτήρια ταξινόμησης και να παρατίθενται οι λόγοι ικανοποίησης ή μη ικανοποίησης των κριτηρίων ταξινόμησης.

Επισημαίνεται ότι η ταξινόμηση πρέπει να υποδεικνύεται στην ενότητα 2 του IUCLID.

### 4.3 Irritation/corrosion (Ερεθισμός / διάβρωση) (7.3)

Η συγκεκριμένη περίληψη παραμέτρου στο IUCLID περιλαμβάνει για κάθε οδό έκθεσης τα ακόλουθα στοιχεία:

- έναν κατάλογο επιλογών για την περιγραφή του συμπεράσματος σχετικά με τη συγκεκριμένη παράμετρο
- έναν κατάλογο επιλογών για την ποιοτική περιγραφή του επιπέδου της επίπτωσης.

Για τον ερεθισμό/τη διάβρωση του δέρματος και των ματιών διατίθενται επιπλέον τα ακόλουθα στοιχεία:

- ένας σύνδεσμος προς τα επιλεγμένα αρχεία μελέτης (ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης) που τεκμηριώνουν το συμπέρασμα
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αιτιολόγηση της επιλογής της συγκεκριμένης μελέτης.

Τα ακόλουθα πεδία κειμένου διατίθενται για την παροχή συγκεντρωτικών πληροφοριών και για τις τρεις οδούς έκθεσης:

- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για τη σύντομη περιγραφή των βασικών πληροφοριών που προέκυψαν από τις ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την προσθήκη περαιτέρω επεξηγήσεων και επιχειρημάτων σχετικά με τα συμπεράσματα που εξήχθησαν για τη συγκεκριμένη παράμετρο (Discussion-Ανάλυση)
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αντιπαραβολή της περίληψης παραμέτρου προς τα κριτήρια ταξινόμησης και επισήμανσης, ώστε να αιτιολογηθεί η ταξινόμηση ή η μη ταξινόμηση.

**Σημείωση: ο ερεθισμός του αναπνευστικού δεν καλύπτεται στη συγκεκριμένη ενότητα.**

**Εικόνα 7: Παράδειγμα περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά τον ερεθισμό**

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. On the left, a navigation pane shows a tree structure of REACH registration information, with 'Irritation / corrosion' selected. The main content area is titled 'Endpoint summary: Irritation / corrosion' and is divided into two sections: 'Administrative Data' and 'Skin irritation / corrosion' and 'Eye irritation'.

**Administrative Data**

Detail level: all fields

Administrative Data

[Skin irritation / corrosion](#) [Eye irritation](#)

[Respiratory irritation](#) [Short description of key information](#) [Discussion](#)

[Justification for classification or non-classification](#)

**Skin irritation / corrosion**

Endpoint conclusion: Adverse effect observed

Endpoint selection: Skin irritation / corrosion.001; Watson et al. 2006

Justification for selection: Only one study available.

Effect level: slightly irritating

**Eye irritation**

Endpoint conclusion: Adverse effect observed

Endpoint selection: Eye irritation.001; Watt et al. 2003

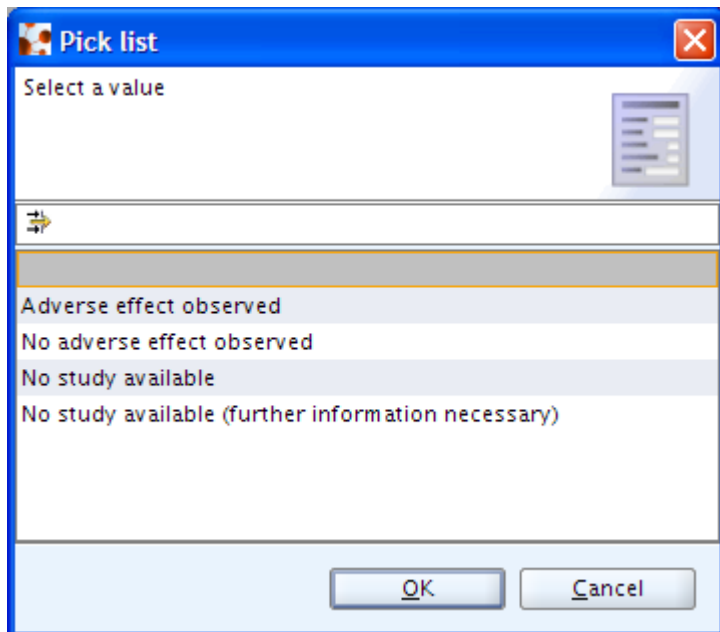
Justification for selection: Only one study available.

Effect level: slightly irritating

### 4.3.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο)

Ο κατάλογος των διαθέσιμων επιλογών για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο είναι ο ακόλουθος.

**Εικόνα 8: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο**



Στον ακόλουθο πίνακα περιγράφονται οι διάφορες διαθέσιμες επιλογές.

| Επιλογές συμπερασμάτων σχετικά με την παράμετρο                  | Πότε μια επιλογή είναι κατάλληλη   |
|--|--|
| Παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                               | Η ουσία πληροί τα κριτήρια ταξινόμησης για ερεθισμό/διάβρωση/σοβαρή βλάβη των ματιών   |
| Δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                           | Η ουσία δεν πληροί τα κριτήρια ταξινόμησης για την αντίστοιχη παράμετρο  |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη                                     | Να παρατεθεί αιτιολόγηση   |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη (απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες) | Δεν αφορά τον ερεθισμό / τη διάβρωση του δέρματος/των ματιών, καθώς δεν απαιτείται πρόταση δοκιμής για τη διενέργεια των μελετών του παραρτήματος VII ή VIII |

### 4.3.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου) (επιλογή ουσιαστικής περίληψης μελέτης)

Στο πεδίο αυτό μπορείτε να επιλέξετε έναν σύνδεσμο προς την ουσιαστική περίληψη μελέτης στην οποία βασίζεται το συμπέρασμα σχετικά με την περίληψη παραμέτρου. Μέσω αυτού του συνδέσμου μπορείτε, κατά τα επακόλουθα στάδια της αξιολόγησης και της υποβολής έκθεσης, να μεταβαίνετε στην αρχική πηγή πληροφοριών. Πρέπει να επιλέγεται η μελέτη από την οποία προκύπτει η μεγαλύτερη ανησυχία. Κατ' αρχήν, πρέπει να χρησιμοποιούνται, εφόσον είναι διαθέσιμα, δεδομένα σχετικά με τους ανθρώπους. Παρόλα αυτά, από τα δεδομένα σχετικά με τους ανθρώπους σπανίως προκύπτουν αξιόπιστες περιγραφικές παράμετροι δόσης.

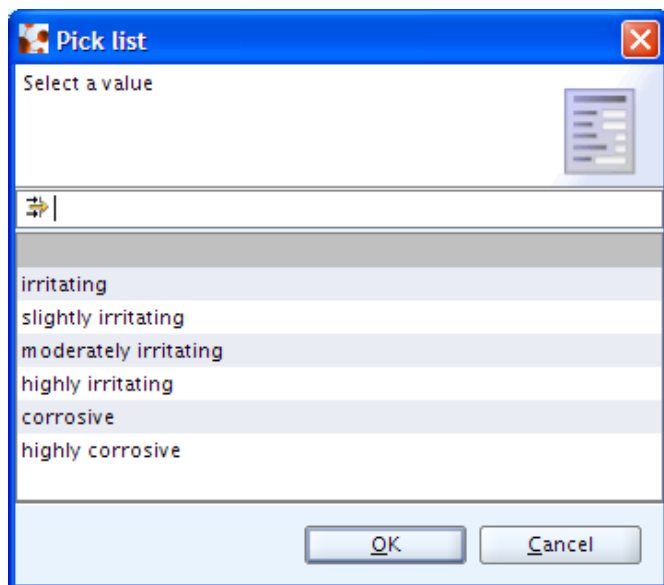
Κατά την επιλογή της ουσιαστικής περίληψης μελέτης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, μεταξύ άλλων, οι ακόλουθοι παράγοντες: 1) η ποιότητα της μελέτης, π.χ. η βαθμολογία Klimisch, 2) η διάρκεια της μελέτης και 3) το κατά πόσον η μελέτη συμμορφώνεται προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική. Προτιμώνται τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα, υπό την προϋπόθεση ότι είναι αξιόπιστα και συναφή.

### 4.3.3 Justification for selection (Αιτιολόγηση επιλογής)

Η αιτιολόγηση της επιλογής είναι απαραίτητη ιδίως σε περίπτωση που δεν έχει επιλεγεί η μελέτη (ουσιαστική περίληψη μελέτης) με τη χαμηλότερη περιγραφική παράμετρο δόσης. Στην αιτιολόγηση θα μπορούσε να αναφέρεται, για παράδειγμα, ότι η μελέτη με τη χαμηλότερη περιγραφική παράμετρο δόσης δεν είναι καλής ποιότητας ή ότι η παρατηρούμενη επίπτωση δεν αφορά τους ανθρώπους. Σε περίπτωση που δεν έχει επιλεγεί ουσιαστική περίληψη μελέτης για μια περίληψη παραμέτρου πρέπει πάντα να παρέχεται αιτιολόγηση.

### 4.3.4 Effect level (Επίπεδο επίπτωσης)

**Εικόνα 9: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το επίπεδο των επιπτώσεων του ερεθισμού/της διάβρωσης του δέρματος/των ματιών**



Το επίπεδο επίπτωσης πρέπει να επιλέγεται μόνο εφόσον η ουσία ικανοποιεί τα κριτήρια ταξινόμησης ως διαβρωτική/ερεθιστική. Εάν η ουσία πρόκειται να ταξινομηθεί στην κατηγορία 1A, 1B, ή 1C για το δέρμα και στην κατηγορία 1 για τα μάτια, πρέπει να επιλέγεται το επίπεδο επίπτωσης «corrosive» (διαβρωτική). Εάν η ουσία ταξινομείται στην κατηγορία 2 (τόσο για το δέρμα όσο και για τους οφθαλμούς), πρέπει να επιλέγεται το επίπεδο επίπτωσης «irritating» (ερεθιστική).

### 4.3.5 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών)

Στο πεδίο αυτό πρέπει να παρουσιάζονται τα βασικά πορίσματα των επιλεγμένων μελετών.

### 4.3.6 Discussion (Ανάλυση)

Σε αυτήν την ενότητα πρέπει να παρέχεται ερμηνεία των αποτελεσμάτων, στην οποία μπορούν να εξετάζονται για παράδειγμα:

- Οι πιθανές ελλείψεις σε δεδομένα
- Η συνάφεια των αποτελεσμάτων για την αξιολόγηση του κινδύνου, όπως για παράδειγμα ο βαθμός στον οποίο τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε ζώα είναι συναφή με την υγεία του ανθρώπου.

#### **4.3.7 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης)**

Στο πεδίο αυτό πρέπει να πραγματοποιείται αντιπαραβολή των συμπερασμάτων σχετικά με την παράμετρο προς τα κριτήρια ταξινόμησης. Πρέπει να παρατίθενται οι λόγοι ικανοποίησης ή μη ικανοποίησης των κριτηρίων ταξινόμησης. Επισημαίνεται ότι η ταξινόμηση υποδεικνύεται στην ενότητα 2 του IUCLID. Επισημαίνεται επίσης ότι όσον αφορά την παράμετρο του ερεθισμού /της διάβρωσης, τα συμπεράσματα καθορίζονται από την ταξινόμηση. Εάν συντρέχει περίπτωση, πρέπει να εξηγούνται οι λόγοι για τους οποίους οι δυσμενείς επιπτώσεις που αναφέρονται στις ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης δεν επιτρέπουν την ταξινόμηση της ουσίας (επιλογή της δήλωσης «no hazard identified» (δεν εντοπίστηκε κίνδυνος).

#### **4.4 Sensitisation (Ευαισθητοποίηση) (7.4)**

Η συγκεκριμένη περίληψη παραμέτρου στο IUCLID περιλαμβάνει για κάθε οδό έκθεσης τα ακόλουθα στοιχεία:

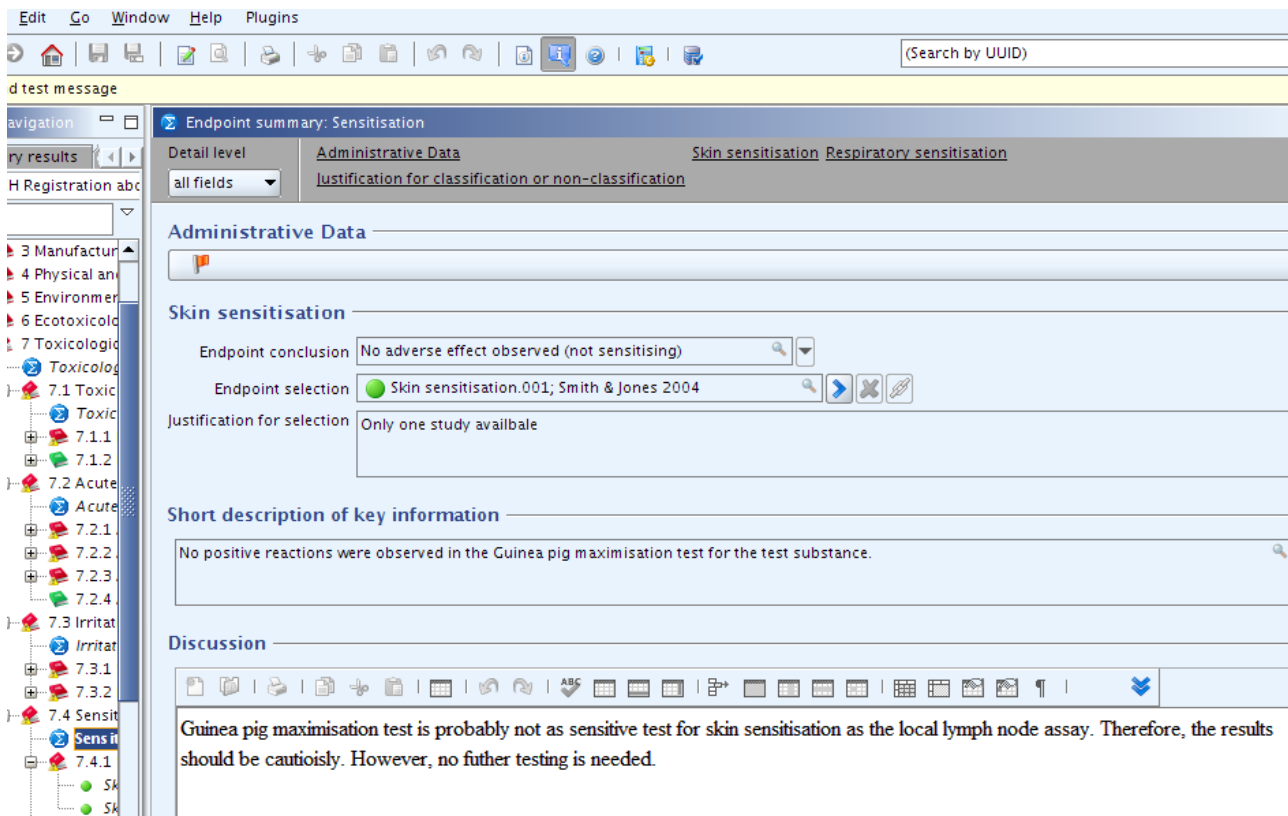
- έναν κατάλογο επιλογών για την περιγραφή του συμπεράσματος σχετικά με τη συγκεκριμένη παράμετρο
- έναν σύνδεσμο προς το επιλεγμένο αρχείο μελέτης (ουσιαστική περίληψη μελέτης) που τεκμηριώνει το συμπέρασμα
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αιτιολόγηση της επιλογής της συγκεκριμένης μελέτης
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για τη σύντομη περιγραφή των βασικών πληροφοριών που προέκυψαν από τις ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την προσθήκη περαιτέρω επεξηγήσεων και επιχειρημάτων σχετικά με τα συμπεράσματα που εξήχθησαν για τη συγκεκριμένη παράμετρο (Discussion-Ανάλυση).

Το ακόλουθο πεδίο κειμένου διατίθεται για την παροχή συγκεντρωτικών πληροφοριών και για τις δύο οδούς έκθεσης:

- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αντιπαραβολή της περίληψης παραμέτρου προς τα κριτήρια ταξινόμησης και επισήμανσης, ώστε να αιτιολογηθεί η ταξινόμηση ή η μη ταξινόμηση.

**Σημείωση: στη συγκεκριμένη ενότητα δεν καλύπτεται η ευαισθητοποίηση του αναπνευστικού**

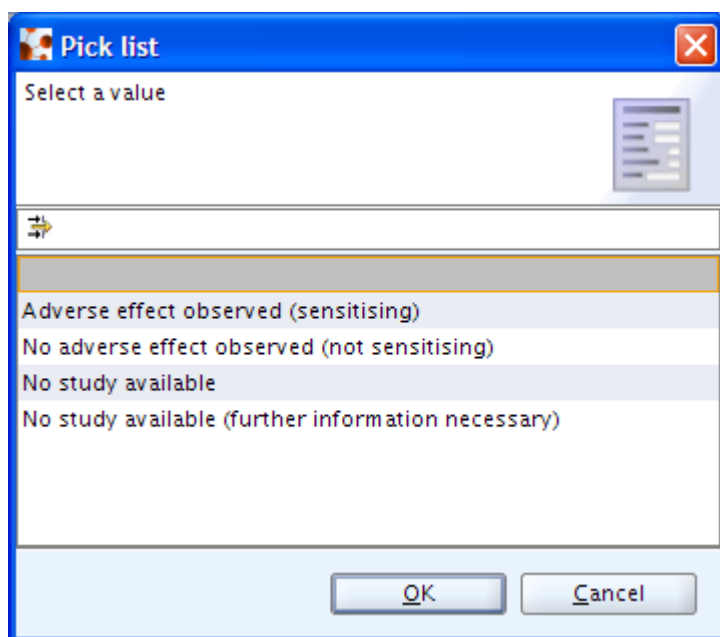
**Εικόνα 10: Παράδειγμα της περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά την ευαισθητοποίηση του δέρματος**



#### 4.4.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο)

Ο κατάλογος των διαθέσιμων επιλογών για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο είναι ο ακόλουθος.

**Εικόνα 11: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο «ευαισθητοποίηση»**



Στον ακόλουθο πίνακα περιγράφονται οι διάφορες διαθέσιμες επιλογές.

| Επιλογές συμπερασμάτων σχετικά με την παράμετρο                  | Πότε μια επιλογή είναι κατάλληλη  |
|--|---|
| Παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                               | Η ουσία ταξινομείται ως ευαισθητοποιητική   |
| Δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                           | Η ουσία δεν ταξινομείται ως ευαισθητοποιητική   |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη                                     | Να παρατεθεί αιτιολόγηση  |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη (απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες) | Δεν αφορά την ευαισθητοποίηση, καθώς δεν απαιτείται πρόταση δοκιμής για τη διενέργεια των μελετών του παραρτήματος VII ή VIII |

#### 4.4.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου) (επιλογή ουσιαστικής περίληψης μελέτης)

Στο πεδίο αυτό μπορείτε να επιλέξετε σύνδεσμο προς την ουσιαστική περίληψη μελέτης στην οποία βασίζεται το συμπέρασμα σχετικά με την περίληψη παραμέτρου. Μέσω αυτού του συνδέσμου μπορείτε, κατά τα επακόλουθα στάδια της αξιολόγησης και της υποβολής έκθεσης, να μεταβαίνετε στην αρχική πηγή πληροφοριών. Πρέπει να επιλέγεται η μελέτη από την οποία προκύπτει η μεγαλύτερη ανησυχία. Κατ' αρχήν, πρέπει να χρησιμοποιούνται, εφόσον είναι διαθέσιμα, δεδομένα σχετικά με τους ανθρώπους. Παρόλα αυτά, από τα δεδομένα σχετικά με τους ανθρώπους σπανίως προκύπτουν αξιόπιστες περιγραφικές παράμετροι δόσης.

Κατά την επιλογή της ουσιαστικής περίληψης μελέτης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, μεταξύ άλλων, οι ακόλουθοι παράγοντες: 1) η ποιότητα της μελέτης, π.χ. η βαθμολογία Klimisch, 2) η διάρκεια της μελέτης και 3) το κατά πόσον η μελέτη συμμορφώνεται προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική. Προτιμώνται τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα ή άλλα δεδομένα σχετικά με τον άνθρωπο, υπό την προϋπόθεση ότι είναι αξιόπιστα και συναφή.

#### 4.4.3 Justification of selection (Αιτιολόγηση της επιλογής)

Η αιτιολόγηση της επιλογής είναι απαραίτητη ιδίως σε περίπτωση που δεν έχει επιλεγεί η μελέτη (ουσιαστική περίληψη μελέτης) με τη χαμηλότερη περιγραφική παράμετρο δόσης. Στην αιτιολόγηση θα μπορούσε να αναφέρεται για παράδειγμα, ότι η μελέτη με τη χαμηλότερη περιγραφική παράμετρο δόσης δεν είναι καλής ποιότητας ή ότι η παρατηρούμενη επίπτωση δεν αφορά τους ανθρώπους. Σε περίπτωση που δεν έχει επιλεγεί ουσιαστική περίληψη μελέτης για μια περίληψη παραμέτρου πρέπει πάντα να παρέχεται αιτιολόγηση.

#### 4.4.4 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών)

Στο πεδίο αυτό πρέπει να παρουσιάζονται τα βασικά συμπεράσματα.

#### 4.4.5 Discussion (Ανάλυση)

Σε αυτήν την ενότητα πρέπει να παρέχεται ερμηνεία των αποτελεσμάτων, στην οποία μπορούν να εξετάζονται για παράδειγμα:

- Οι πιθανές ελλείψεις σε δεδομένα
- Η συνάφεια των αποτελεσμάτων για την αξιολόγηση του κινδύνου, όπως για παράδειγμα ο βαθμός στον οποίο τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε ζώα είναι συναφή με την υγεία του ανθρώπου.

#### 4.4.6 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης)

Σε αυτήν την ενότητα πρέπει να πραγματοποιείται αντιπαραβολή των συμπερασμάτων σχετικά

με τις παραμέτρους προς τα κριτήρια ταξινόμησης. Πρέπει να παρατίθενται οι λόγοι ικανοποίησης ή μη ικανοποίησης των κριτηρίων ταξινόμησης. Επισημαίνεται ότι η ταξινόμηση πρέπει να υποδεικνύεται στην ενότητα 2 του IUCLID.

#### **4.5 Repeated dose toxicity (Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης) (7.5)**

Η παρούσα ενότητα ισχύει επίσης για τις παραμέτρους της παραγράφου 7.9.1 Νευροτοξικότητα και 7.9.2 Ανοσοτοξικότητα. Η συγκεκριμένη περίληψη παραμέτρου στο IUCLID περιλαμβάνει για κάθε οδό έκθεσης τα ακόλουθα στοιχεία:

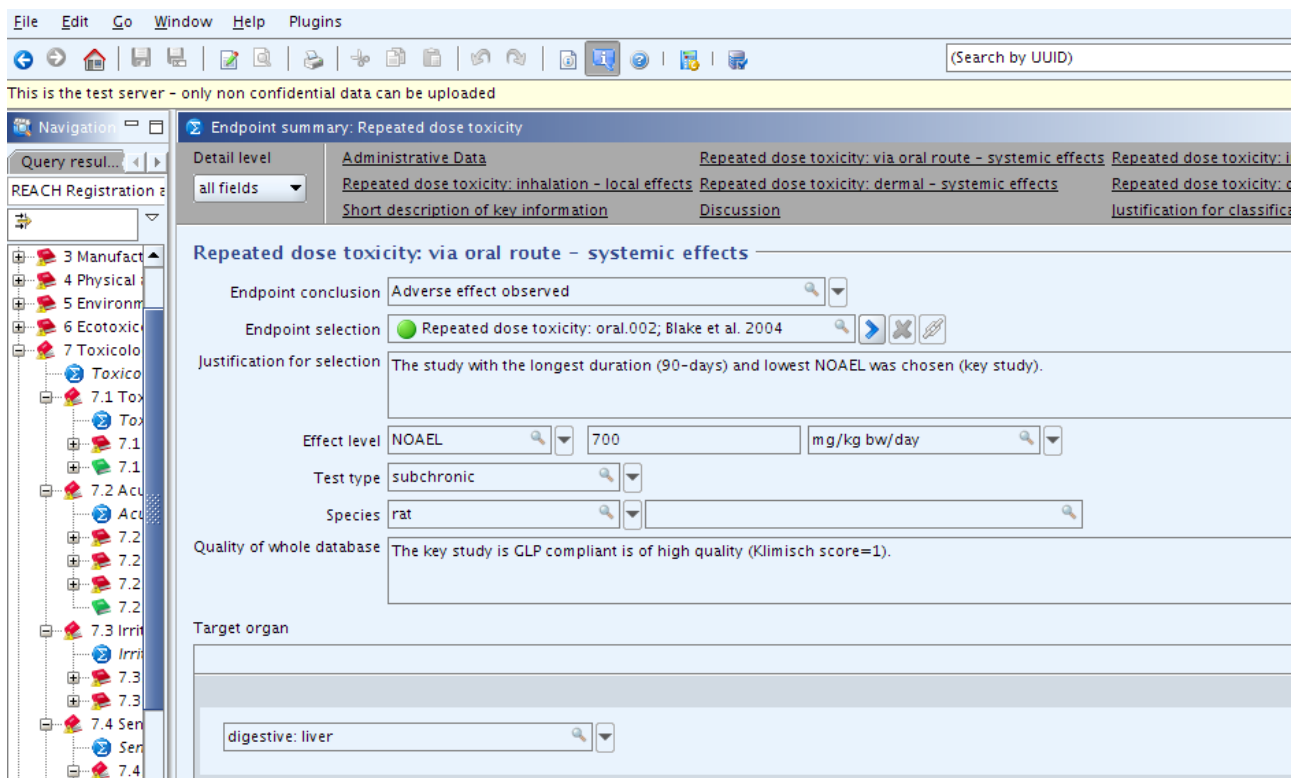
- έναν κατάλογο επιλογών για την περιγραφή του συμπεράσματος σχετικά με τη συγκεκριμένη παράμετρο
- έναν σύνδεσμο προς τα επιλεγμένα αρχεία μελέτης (ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης) που τεκμηριώνουν το συμπέρασμα
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αιτιολόγηση της επιλογής της συγκεκριμένης μελέτης
- τον τύπο της περιγραφικής παραμέτρου δόσης (από τον κατάλογο επιλογών) και μια τιμή για το επίπεδο της επίπτωσης που προσδιορίστηκε στη μελέτη
- έναν κατάλογο επιλογών για τον τύπο δοκιμής και έναν κατάλογο επιλογών για το υπό εξέταση είδος στη μελέτη
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για τον χαρακτηρισμό της ποιότητας ολόκληρης της βάσης δεδομένων ως προς τη συγκεκριμένη παράμετρο
- έναν κατάλογο επιλογών για την επισήμανση του οργάνου-στόχου που προκαλεί τη μεγαλύτερη ανησυχία.

Τα ακόλουθα πεδία κειμένου διατίθενται για την παροχή συγκεντρωτικών πληροφοριών και για τις τρεις οδούς έκθεσης (διά του στόματος, διά του δέρματος και διά της εισπνοής):

- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για τη σύντομη περιγραφή των βασικών πληροφοριών που προέκυψαν από τις ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την προσθήκη περαιτέρω επεξηγήσεων και επιχειρημάτων σχετικά με τα συμπεράσματα που εξήχθησαν για τη συγκεκριμένη παράμετρο (Discussion-Ανάλυση)
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αντιπαραβολή της περιλήψης παραμέτρου προς τα κριτήρια ταξινόμησης και επισήμανσης, ώστε να αιτιολογηθεί η ταξινόμηση ή η μη ταξινόμηση.



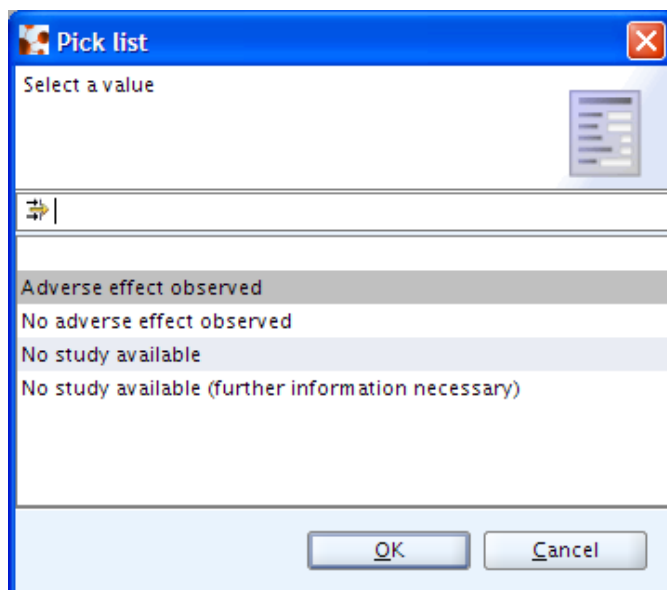
**Εικόνα 12: Παράδειγμα περιλήψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά την τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης**



**4.5.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο)**

Ο κατάλογος των διαθέσιμων επιλογών για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο είναι ο ακόλουθος.

**Εικόνα 13: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο «τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης»**



Στον ακόλουθο πίνακα περιγράφονται οι διάφορες διαθέσιμες επιλογές.

| Επιλογές συμπερασμάτων σχετικά με την παράμετρο                  | Πότε μια επιλογή είναι κατάλληλη   |
|--|--|
| Παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                               | Παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις στο οριακό επίπεδο δόσης ή κάτω από αυτό                  |
| Δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                           | Δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις στο οριακό επίπεδο δόσης ή κάτω από αυτό              |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη                                     | Να παρατεθεί αιτιολόγηση   |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη (απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες) | Ο φάκελος περιέχει πρόταση δοκιμής για τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης (μελέτη 90 ημερών) |

#### 4.5.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου) (επιλογή ουσιαστικής περίληψης μελέτης)

Στο πεδίο αυτό μπορείτε να επιλέξετε έναν σύνδεσμο προς την ουσιαστική περίληψη μελέτης στην οποία βασίζεται το συμπέρασμα σχετικά με την περίληψη παραμέτρου. Μέσω αυτού του συνδέσμου μπορείτε, κατά τα επακόλουθα στάδια της αξιολόγησης και της υποβολής έκθεσης, να μεταβαίνετε στην αρχική πηγή πληροφοριών. Πρέπει να επιλέγεται η μελέτη από την οποία προκύπτει η μεγαλύτερη ανησυχία. Κατ' αρχήν, πρέπει να χρησιμοποιούνται, εφόσον είναι διαθέσιμα, δεδομένα σχετικά με τους ανθρώπους. Παρόλα αυτά, από τα δεδομένα σχετικά με τους ανθρώπους σπανίως προκύπτουν αξιόπιστες περιγραφικές παράμετροι δόσης.

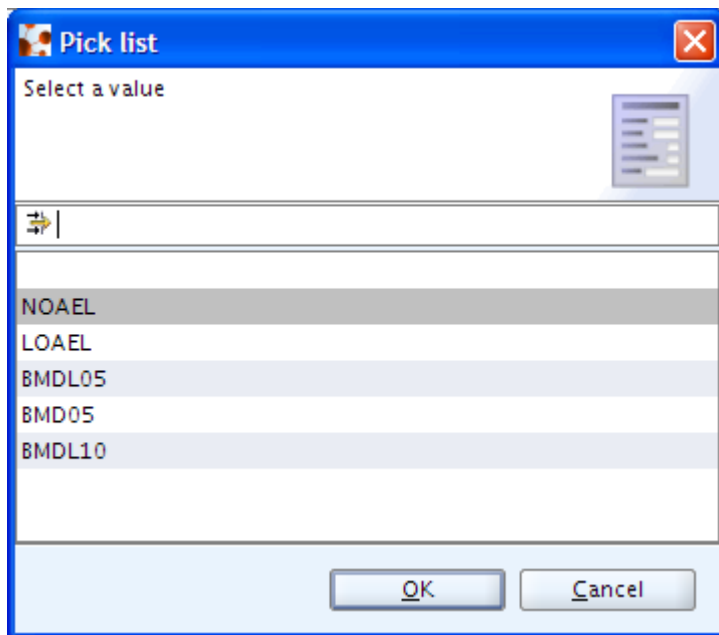
Κατά την επιλογή της ουσιαστικής περίληψης μελέτης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, μεταξύ άλλων, οι ακόλουθοι παράγοντες: 1) η ποιότητα της μελέτης, π.χ. η βαθμολογία Klimisch, 2) η διάρκεια της μελέτης και 3) το κατά πόσον η μελέτη συμμορφώνεται προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική. Προτιμώνται τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα, υπό την προϋπόθεση ότι είναι αξιόπιστα και συναφή.

#### 4.5.3 Justification for selection (Αιτιολόγηση επιλογής)

Απαιτείται συγκεκριμένη αιτιολόγηση εάν επιλεγεί μελέτη μικρής διάρκειας (π.χ. 28 ημερών) αντί μελέτης μεγάλης διάρκειας (π.χ. 90 ημερών), μελέτη ανεπαρκούς ποιότητας αντί μελέτης υψηλής ποιότητας ή μελέτη που δεν συμμορφώνεται αντί μελέτης που συμμορφώνεται προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική.

#### 4.5.4 Effect level (Επίπεδο επιπτώσης)

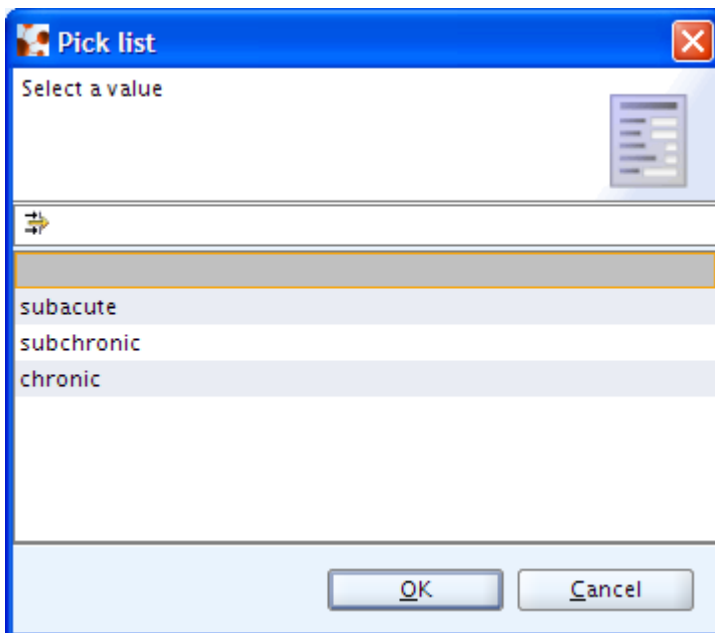
**Εικόνα 14: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το επίπεδο των επιπτώσεων της τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης**



Η κύρια περιγραφική παράμετρος δόσης στη συγκεκριμένη περίληψη παραμέτρου είναι το επίπεδο μη παρατήρησης δυσμενών επιδράσεων (NOAEL) ή η συγκέντρωση στην οποία δεν παρατηρούνται δυσμενείς επιπτώσεις NOAEC και, σε ορισμένες μελέτες, το επίπεδο της δόσης αναφοράς (BMDL). Το κατώτατο επίπεδο στο οποίο παρατηρούνται δυσμενείς επιπτώσεις (LOAEL) ή η κατώτατη συγκέντρωση στην οποία παρατηρούνται δυσμενείς επιπτώσεις (LOAEC) μπορούν να χρησιμοποιούνται μόνο όταν δεν διατίθεται NOAEL/NOAEC. Εάν η περιγραφική παράμετρος δόσης στην ουσιαστική περίληψη μελέτης εκφράζεται σε ppm/ppb, τότε πρέπει να μετατρέπεται σε ng/m<sup>3</sup> ή µg/m<sup>3</sup> ή mg/m<sup>3</sup>. Όσον αφορά την εισπνοή και το δέρμα, μπορούν να αναφέρονται και αποτελέσματα για τις τοπικές επιπτώσεις.

#### 4.5.5 Test type (Τύπος δοκιμής)

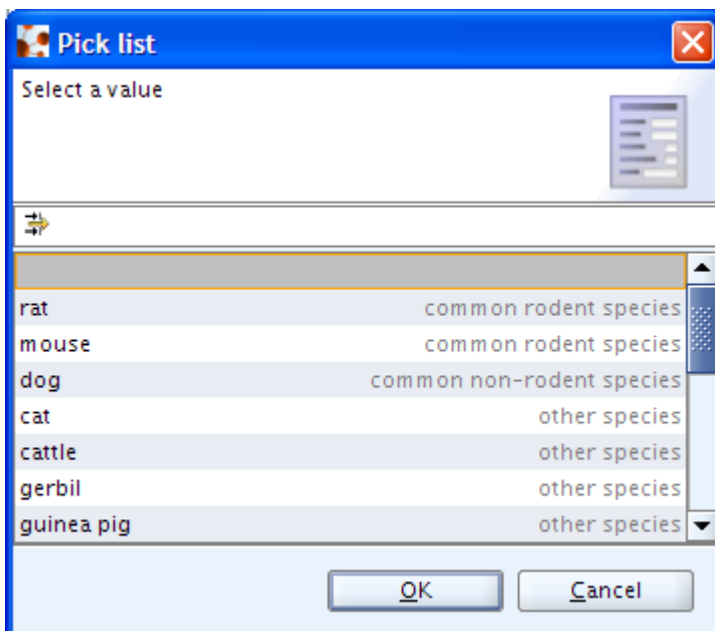
**Εικόνα 15:** Κατάλογος επιλογών του IUCLID για τον τύπο δοκιμής της τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης



Ο τύπος δοκιμής πρέπει να είναι ίδιος με αυτόν που δηλώθηκε στην επιλεγείσα ουσιαστική περίληψη μελέτης. Οι πληροφορίες αυτές χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του DNEL.

#### 4.5.6 Species (Είδη)

**Εικόνα 16:** Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το είδος (πειραματόζωο) των δοκιμών τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης



Το είδος που επιλέγεται πρέπει να είναι ίδιο με αυτό που δηλώθηκε στην επιλεγείσα ουσιαστική περίληψη μελέτης.

#### 4.5.7 Ποιότητα ολόκληρης της βάσης δεδομένων

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθοι παράγοντες διότι ενδέχεται να επηρεάζουν την

αξιολόγηση της επικινδυνότητας:

- Ο βαθμός στον οποίο οι διαθέσιμες πληροφορίες ικανοποιούν ως σύνολο την απαίτηση του κανονισμού REACH για δεδομένα βάσει της ποσότητας (πληρότητα της βάσης δεδομένων)
- Η αξιοπιστία και η συνεκτικότητα μεταξύ των διάφορων μελετών. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ποιότητα της μεθόδου δοκιμής, το μέγεθος και η στατιστική ισχύς του σχεδιασμού της μελέτης, η βιολογική αληθοφάνεια, οι σχέσεις δόσης-αντίδρασης και οι στατιστικές δοκιμές.

#### **4.5.8 Target organ (Όργανο-στόχος)**

Εάν υπάρχουν περισσότερα από ένα όργανα-στόχοι, πρέπει να επιλέγεται το όργανο-στόχος για το οποίο προκύπτει η μεγαλύτερη ανησυχία λόγω των δυσμενών επιπτώσεων, δηλαδή το όργανο που σχετίζεται με την περιγραφική παράμετρο δόσης.

#### **4.5.9 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών)**

Στο πεδίο αυτό πρέπει να παρουσιάζονται τα βασικά συμπεράσματα.

#### **4.5.10 Discussion (Ανάλυση)**

Σε αυτήν την ενότητα πρέπει να παρέχεται ερμηνεία των αποτελεσμάτων, στην οποία μπορούν να εξετάζονται, για παράδειγμα:

- Οι πιθανές ελλείψεις σε δεδομένα
- Η συνάφεια των αποτελεσμάτων για την αξιολόγηση του κινδύνου, όπως για παράδειγμα ο βαθμός στον οποίο τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε ζώα είναι συναφή με την υγεία του ανθρώπου.

#### **4.5.11 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης)**

Σε αυτήν την ενότητα πρέπει να πραγματοποιείται αντιπαραβολή των συμπερασμάτων σχετικά με τις παραμέτρους προς τα κριτήρια ταξινόμησης. Πρέπει να παρατίθενται οι λόγοι ικανοποίησης ή μη ικανοποίησης των κριτηρίων ταξινόμησης. Επισημαίνεται ότι η ταξινόμηση πρέπει να υποδεικνύεται στην ενότητα 2 του IUCLID.

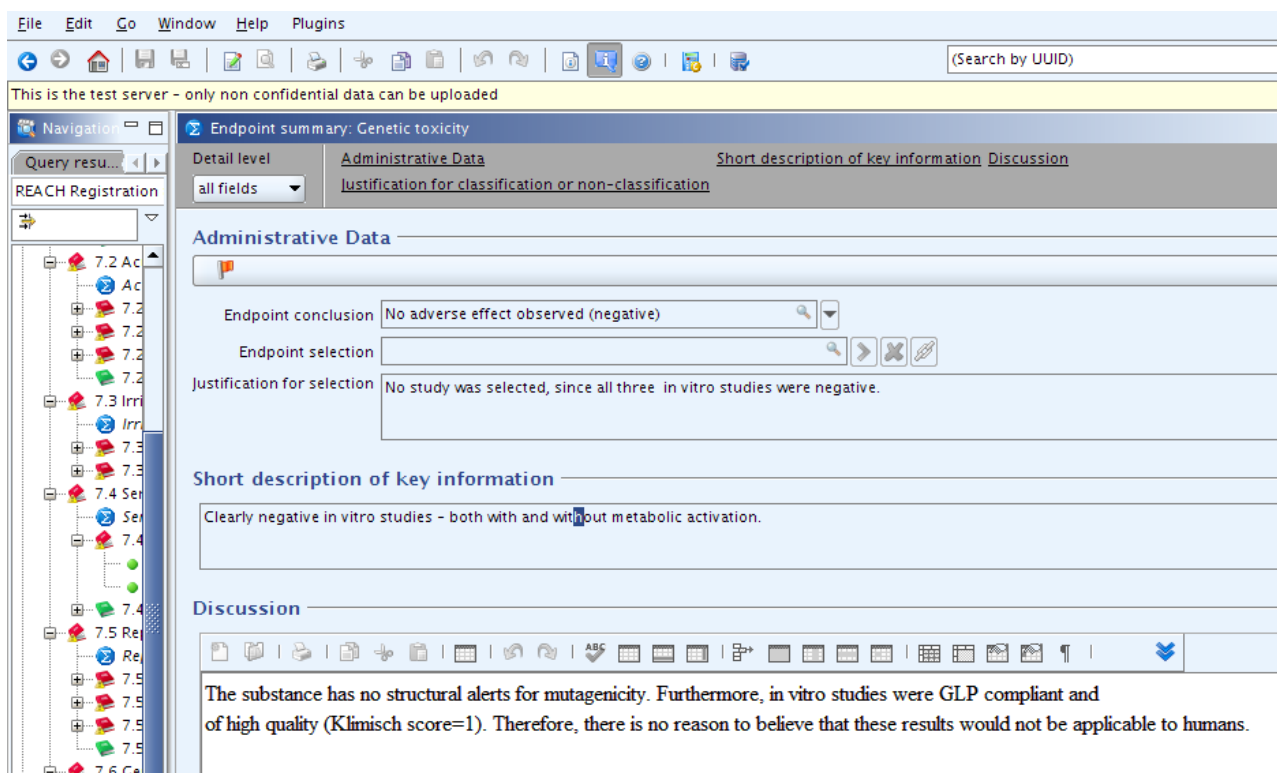
### **4.6 Genetic toxicity (Γενετική τοξικότητα) (7.6)**

Η συγκεκριμένη περιλήψη παραμέτρου στο IUCLID περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία:

- έναν κατάλογο επιλογών για την περιγραφή του συμπεράσματος σχετικά με τη συγκεκριμένη παράμετρο
- έναν σύνδεσμο προς τα επιλεγμένα αρχεία μελέτης (ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης) που τεκμηριώνουν το συμπέρασμα
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αιτιολόγηση της επιλογής της συγκεκριμένης μελέτης
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για τη σύντομη περιγραφή των βασικών πληροφοριών που προέκυψαν από τις ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την προσθήκη περαιτέρω επεξηγήσεων και επιχειρημάτων σχετικά με τα συμπεράσματα που εξήχθησαν για τη συγκεκριμένη παράμετρο (Discussion-Ανάλυση)

- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αντιπαραβολή της περίληψης παραμέτρου προς τα κριτήρια ταξινόμησης και επισήμανσης, ώστε να αιτιολογηθεί η ταξινόμηση ή η μη ταξινόμηση.

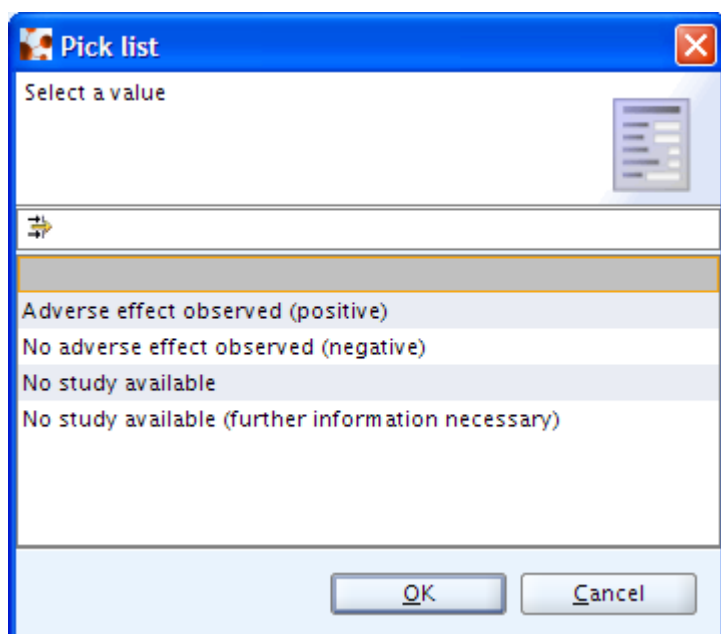
**Εικόνα 17: Παράδειγμα περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά τη γενετική τοξικότητα**



#### 4.6.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο)

Ο κατάλογος των διαθέσιμων επιλογών για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο είναι ο ακόλουθος.

**Εικόνα 18: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο γενετικής τοξικότητας**



Στον ακόλουθο πίνακα περιγράφονται οι διάφορες διαθέσιμες επιλογές:

| Επιλογές συμπερασμάτων σχετικά με την παράμετρο                  | Πότε μια επιλογή είναι κατάλληλη  |
|--|---|
| Παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                               | Η ουσία είναι μεταλλαξιγόνος, δηλαδή η μελέτη <i>in vivo</i> είναι θετική για οποιαδήποτε παράμετρο (γονιδιακή μετάλλαξη/χρωμοσωμική ανωμαλία). |
| Δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                           | Η ουσία δεν είναι μεταλλαξιγόνος. Γενικό συμπέρασμα: η ουσία δεν είναι μεταλλαξιγόνος.  |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη                                     | Να παρατεθεί αιτιολόγηση  |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη (απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες) | Ο φάκελος περιέχει πρόταση δοκιμής γονιδιοτοξικότητας <i>in vivo</i>  |

#### 4.6.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου) (επιλογή ουσιαστικής περίληψης μελέτης)

Η ουσιαστική περίληψη μελέτης πρέπει να επιλέγεται σε περίπτωση που υπάρχει μία μόνο διαθέσιμη μελέτη *in vitro* (ουσίες του παραρτήματος VII) ή όταν ο φάκελος περιέχει μόνο μία θετική μελέτη (*in vitro* ή *in vivo*). Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις δεν χρειάζεται να επιλέγεται ουσιαστική περίληψη μελέτης.

#### 4.6.3 Justification for selection (Αιτιολόγηση επιλογής)

Αιτιολόγηση απαιτείται εάν επιλεγεί μελέτη μικρής διάρκειας αντί μελέτης μεγάλης διάρκειας, μελέτη ανεπαρκούς ποιότητας αντί μελέτης υψηλής ποιότητας ή μελέτη που δεν συμμορφώνεται αντί μελέτης που συμμορφώνεται προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική.

#### 4.6.4 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών)

Στο πεδίο αυτό πρέπει να παρουσιάζονται τα βασικά συμπεράσματα.

#### 4.6.5 Discussion (Ανάλυση)

Σε αυτήν την ενότητα πρέπει να παρέχεται ερμηνεία των αποτελεσμάτων, στην οποία μπορούν να εξετάζονται για παράδειγμα:

- Οι πιθανές ελλείψεις σε δεδομένα
- Η συνάφεια των αποτελεσμάτων για την αξιολόγηση του κινδύνου, όπως για παράδειγμα ο βαθμός στον οποίο τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε ζώα είναι συναφή με την υγεία του ανθρώπου.

#### 4.6.6 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης)

Σε αυτήν την ενότητα πρέπει να πραγματοποιείται αντιπαραβολή των συμπερασμάτων σχετικά με την παράμετρο προς τα κριτήρια ταξινόμησης. Πρέπει να παρατίθενται οι λόγοι ικανοποίησης ή μη ικανοποίησης των κριτηρίων ταξινόμησης. Επισημαίνεται ότι η ταξινόμηση πρέπει να υποδεικνύεται στην ενότητα 2 του IUCLID.

### 4.7 Ικανότητα καρκινογένεσης (7.7)

Η συγκεκριμένη περιλήψη παραμέτρου στο IUCLID περιλαμβάνει για κάθε οδό έκθεσης τα ακόλουθα στοιχεία:

- έναν κατάλογο επιλογών για την περιγραφή του συμπεράσματος σχετικά με τη συγκεκριμένη παράμετρο
- έναν σύνδεσμο προς τα επιλεγμένα αρχεία μελέτης (ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης) που τεκμηριώνουν το συμπέρασμα
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αιτιολόγηση της επιλογής της συγκεκριμένης μελέτης
- τον τύπο της περιγραφικής παραμέτρου δόσης (από τον κατάλογο επιλογών) και μια τιμή για το επίπεδο της επίπτωσης που προσδιορίστηκε στη μελέτη
- έναν κατάλογο επιλογών για τον τύπο δοκιμής και έναν κατάλογο επιλογών για το υπό εξέταση είδος στη μελέτη
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για τον χαρακτηρισμό της ποιότητας ολόκληρης της βάσης δεδομένων ως προς τη συγκεκριμένη παράμετρο
- έναν κατάλογο επιλογών για την επισήμανση του οργάνου-στόχου που προκαλεί τη μεγαλύτερη ανησυχία.

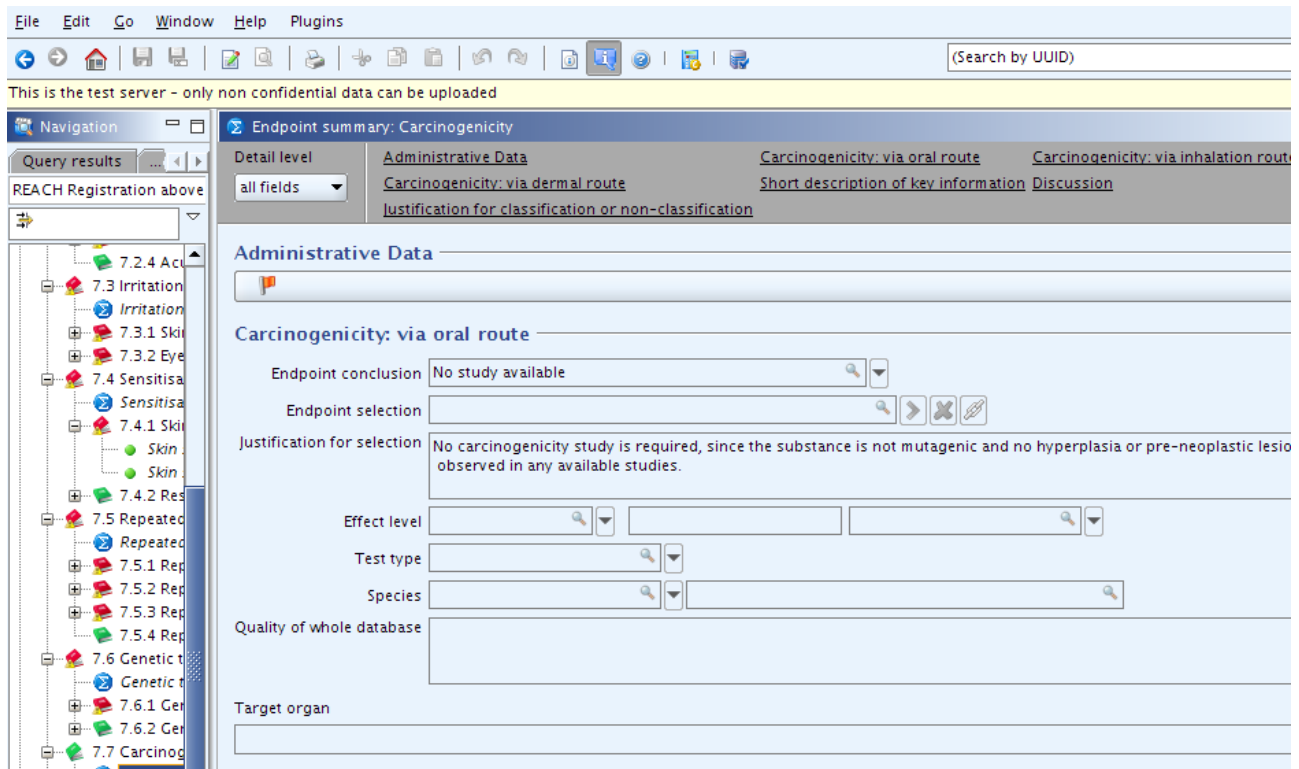
Τα ακόλουθα πεδία κειμένου διατίθενται για την παροχή συγκεντρωτικών πληροφοριών και για τις τρεις οδούς έκθεσης (διά του στόματος, διά του δέρματος και διά της εισπνοής):

- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την περιγραφή των βασικών πληροφοριών που προέκυψαν από τις ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης



- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την προσθήκη περαιτέρω επεξηγήσεων και επιχειρημάτων σχετικά με τα συμπεράσματα που εξήχθησαν για τη συγκεκριμένη παράμετρο (Discussion-Ανάλυση)
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αντιπαραβολή της περίληψης παραμέτρου προς τα κριτήρια ταξινόμησης και επισήμανσης, ώστε να αιτιολογηθεί η ταξινόμηση ή η μη ταξινόμηση.

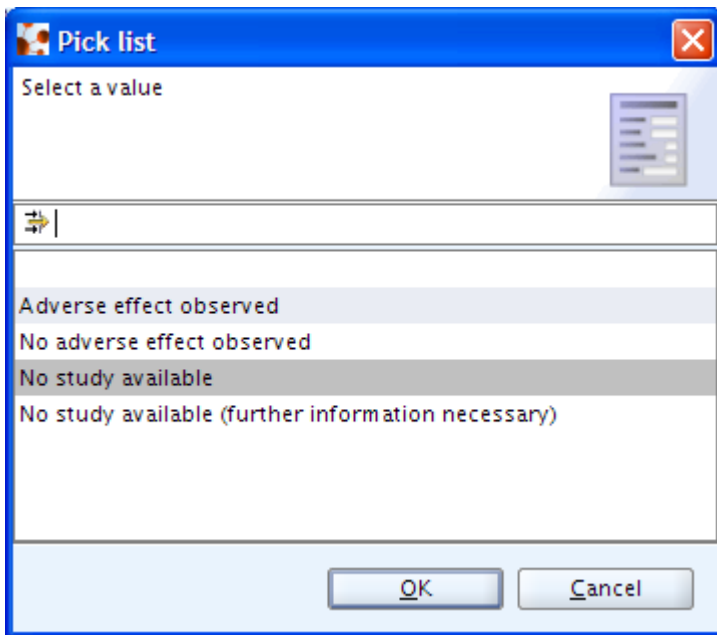
**Εικόνα 19: Παράδειγμα περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά την ικανότητα καρκινογένεσης όταν δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη**



#### 4.7.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο)

Ο κατάλογος των διαθέσιμων επιλογών για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο είναι ο ακόλουθος.

**Εικόνα 20: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο «ικανότητα καρκινογένεσης»**



Στον ακόλουθο πίνακα περιγράφονται οι διάφορες διαθέσιμες επιλογές.

| <b>Επιλογές συμπερασμάτων σχετικά με την παράμετρο</b>           | <b>Πότε μια επιλογή είναι κατάλληλη</b>                                |
|--|--|
| Παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                               | Η ουσία είναι καρκινογόνος   |
| Δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                           | Σύμφωνα με τη διαθέσιμη(ες) μελέτη(ες), η ουσία δεν είναι καρκινογόνος |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη                                     | Να παρατεθεί αιτιολόγηση   |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη (απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες) | Ο φάκελος περιέχει πρόταση δοκιμής ικανότητας καρκινογένεσης           |

#### **4.7.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου) (επιλογή ουσιαστικής περίληψης μελέτης)**

Στο πεδίο αυτό μπορείτε να επιλέξετε έναν σύνδεσμο προς την ουσιαστική περίληψη μελέτης στην οποία βασίζεται το συμπέρασμα σχετικά με την περίληψη παραμέτρου. Μέσω αυτού του συνδέσμου μπορείτε, κατά τα επακόλουθα στάδια της αξιολόγησης και της υποβολής έκθεσης, να μεταβαίνετε στην αρχική πηγή πληροφοριών. Πρέπει να επιλέγεται η μελέτη από την οποία προκύπτει η μεγαλύτερη ανησυχία. Κατ' αρχήν, πρέπει να χρησιμοποιούνται, εφόσον είναι διαθέσιμα, δεδομένα σχετικά με τους ανθρώπους. Παρόλα αυτά, από τα δεδομένα σχετικά με τους ανθρώπους σπανίως προκύπτουν αξιόπιστες περιγραφικές παράμετροι δόσης.

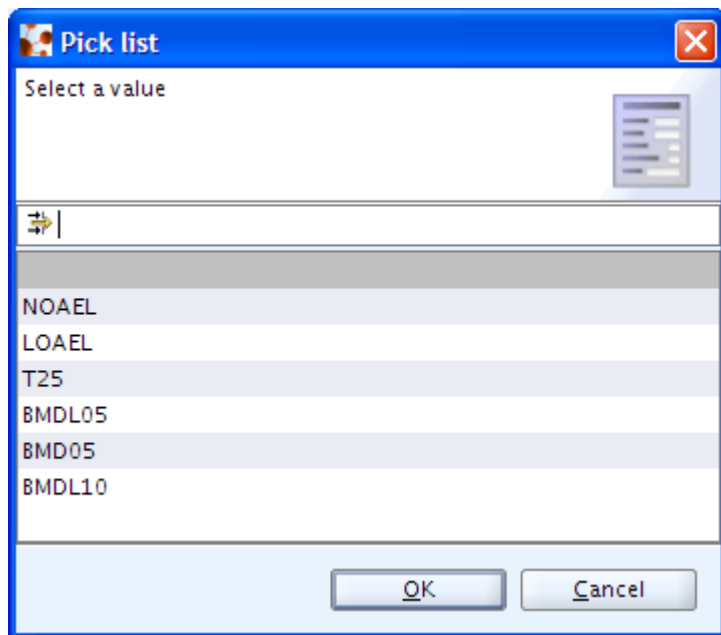
Κατά την επιλογή της ουσιαστικής περίληψης μελέτης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, μεταξύ άλλων, οι ακόλουθοι παράγοντες: 1) η ποιότητα της μελέτης, π.χ. η βαθμολογία Klimisch, 2) η διάρκεια της μελέτης και 3) το κατά πόσον η μελέτη συμμορφώνεται προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική. Προτιμώνται τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα, υπό την προϋπόθεση ότι είναι αξιόπιστα και συναφή.

#### **4.7.3 Justification for selection (Αιτιολόγηση επιλογής)**

Αιτιολόγηση απαιτείται εφόσον επιλεγεί μελέτη μικρής διάρκειας αντί μελέτης μεγάλης διάρκειας, μελέτη ανεπαρκούς ποιότητας αντί μελέτης υψηλής ποιότητας ή μελέτη που δεν συμμορφώνεται αντί μελέτης που συμμορφώνεται προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική.

#### 4.7.4 Effect level (Επίπεδο επιπτώσης)

**Εικόνα 21: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για το επίπεδο των επιπτώσεων της ικανότητας καρκινογένεσης**



Η περιγραφική παράμετρος δόσης πρέπει να επιλέγεται μόνο για τις επιπτώσεις της ικανότητας καρκινογένεσης. Άλλες επιπτώσεις και περιγραφικές παράμετροι δόσης πρέπει να αναφέρονται στην ενότητα «Short description of key information» (Σύντομη περιγραφή των βασικών πληροφοριών).

Η τιμή T25 πρέπει να επιλέγεται σε περίπτωση παραδοχής ότι δεν υπάρχει όριο ικανότητας καρκινογένεσης. Εάν έχει προσδιοριστεί όριο ικανότητας καρκινογένεσης πρέπει να επιλέγονται άλλες περιγραφικές παράμετροι δόσης.

#### 4.7.5 Test type (Τύπος δοκιμής)

Οι μελέτες της ικανότητας καρκινογένεσης *in vivo* είναι στην πλειονότητά τους χρόνιες μελέτες.

#### 4.7.6 Species (Είδη)

Τα είδη πρέπει να είναι ίδια με αυτά που έχουν δηλωθεί στην επιλεγείσα ουσιαστική περίληψη παραμέτρου.

#### 4.7.7 Ποιότητα ολόκληρης της βάσης δεδομένων

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθοι παράγοντες διότι ενδέχεται να επηρεάζουν την αξιολόγηση της επικινδυνότητας:

- Ο βαθμός στον οποίο οι διαθέσιμες πληροφορίες ικανοποιούν ως σύνολο την απαίτηση του κανονισμού REACH για δεδομένα βάσει της ποσότητας (πληρότητα της βάσης δεδομένων).
- Η αξιοπιστία και η συνεκτικότητα μεταξύ των διάφορων μελετών. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ποιότητα της μεθόδου δοκιμής, το μέγεθος και η στατιστική ισχύς του σχεδιασμού της μελέτης, η βιολογική αληθοφάνεια, οι σχέσεις δόσης-αντίδρασης και οι στατιστικές δοκιμές.

#### 4.7.8 Target organ (Όργανο-στόχος)

Πρέπει να προσδιορίζεται το όργανο στο οποίο ανιχνεύθηκε καρκίνος. Εάν ο καρκίνος ανιχνεύθηκε σε περισσότερα από ένα όργανα-στόχους, πρέπει να επιλέγεται το όργανο-στόχος για το οποίο προκύπτει η μεγαλύτερη ανησυχία λόγω των δυσμενών επιπτώσεων, δηλαδή το όργανο που σχετίζεται με την περιγραφική παράμετρο δόσης.

#### 4.7.9 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών)

Στο πεδίο αυτό πρέπει να παρουσιάζονται τα βασικά συμπεράσματα.

#### 4.7.10 Discussion (Ανάλυση)

Σε αυτήν την ενότητα πρέπει να παρέχεται ερμηνεία των αποτελεσμάτων, στην οποία μπορούν να εξετάζονται, για παράδειγμα:

- οι πιθανές ελλείψεις σε δεδομένα
- η συνάφεια των αποτελεσμάτων για την αξιολόγηση της επικινδυνότητας, όπως για παράδειγμα ο βαθμός στον οποίο τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε ζώα είναι συναφή με την υγεία του ανθρώπου.

#### 4.7.11 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης)

Σε αυτήν την ενότητα πρέπει να πραγματοποιείται αντιπαραβολή των συμπερασμάτων σχετικά με την παράμετρο προς τα κριτήρια ταξινόμησης. Πρέπει να παρατίθενται οι λόγοι ικανοποίησης ή μη ικανοποίησης των κριτηρίων ταξινόμησης. Επισημαίνεται ότι η ταξινόμηση υποδεικνύεται στην ενότητα 2 του IUCLID.

### 4.8 Τοξικότητα στην αναπαραγωγή (7.8)

Η συγκεκριμένη περίληψη παραμέτρου στο IUCLID περιλαμβάνει, για κάθε οδό έκθεσης και χωριστά για τη γονιμότητα και την τοξικότητα για την ανάπτυξη, τα ακόλουθα στοιχεία:

- έναν κατάλογο επιλογών για την περιγραφή του συμπεράσματος σχετικά με τη συγκεκριμένη παράμετρο
- έναν σύνδεσμο προς τα επιλεγμένα αρχεία μελέτης (ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης) που τεκμηριώνουν το συμπέρασμα
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αιτιολόγηση της επιλογής της συγκεκριμένης μελέτης
- τον τύπο της περιγραφικής παραμέτρου δόσης (από τον κατάλογο επιλογών) και μια τιμή για το επίπεδο επιπτώσεων που προσδιορίστηκε στη μελέτη
- έναν κατάλογο επιλογών για τον τύπο δοκιμής και έναν κατάλογο επιλογών για το υπό εξέταση είδος στη μελέτη
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για τον χαρακτηρισμό της ποιότητας ολόκληρης της βάσης δεδομένων ως προς τη συγκεκριμένη παράμετρο.

Τα ακόλουθα πεδία κειμένου διατίθενται χωριστά για τη γονιμότητα και την τοξικότητα για την ανάπτυξη ώστε να παρέχονται συγκεντρωτικές πληροφορίες και για τις τρεις οδούς έκθεσης:

- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την περιγραφή των βασικών πληροφοριών που προέκυψαν από τις ουσιαστικές περιλήψεις μελέτης
- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την προσθήκη περαιτέρω επεξηγήσεων και επιχειρημάτων σχετικά με τα συμπεράσματα που εξήχθησαν για τη συγκεκριμένη παράμετρο (Discussion-Ανάλυση)

- ένα πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αντιπαραβολή της περίληψης παραμέτρου προς τα κριτήρια ταξινόμησης και επισήμανσης, ώστε να αιτιολογηθεί η ταξινόμηση ή η μη ταξινόμηση.

**Εικόνα 22: Παράδειγμα περίληψης παραμέτρου στο IUCLID όσον αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγή**

#### 4.8.1 Endpoint conclusion (Συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο)

Ο κατάλογος των διαθέσιμων επιλογών για το συμπέρασμα σχετικά με την παράμετρο είναι ο ακόλουθος.

Στον ακόλουθο πίνακα περιγράφονται οι διάφορες διαθέσιμες επιλογές.

| Επιλογές συμπερασμάτων σχετικά με την παράμετρο                  | Πότε μια επιλογή είναι κατάλληλη  |
|--|---|
| Παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                               | Παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις στην αναπαραγωγή στο οριακό επίπεδο δόσης ή κάτω από αυτό                          |
| Δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις                           | Δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις στην αναπαραγωγή στο οριακό επίπεδο δόσης ή κάτω από αυτό                      |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη                                     | Να παρατεθεί αιτιολόγηση  |
| Δεν υπάρχει διαθέσιμη μελέτη (απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες) | Ο φάκελος περιέχει πρόταση δοκιμής της τοξικότητας στην αναπαραγωγή (μόνο για τις μελέτες των παρατηρημάτων IX και X) |

#### 4.8.2 Endpoint selection (Επιλογή παραμέτρου)

Στο πεδίο αυτό μπορείτε να επιλέξετε έναν σύνδεσμο προς την ουσιαστική περίληψη μελέτης στην οποία βασίζεται το συμπέρασμα σχετικά με την περίληψη παραμέτρου. Μέσω αυτού του συνδέσμου μπορείτε, κατά τα επακόλουθα στάδια της αξιολόγησης και της υποβολής έκθεσης, να μεταβαίνετε στην αρχική πηγή πληροφοριών. Πρέπει να επιλέγεται η μελέτη από την οποία προκύπτει η μεγαλύτερη ανησυχία. Κατ' αρχήν, πρέπει να χρησιμοποιούνται, εφόσον είναι

διαθέσιμα, δεδομένα σχετικά με τους ανθρώπους. Παρόλα αυτά, από τα δεδομένα σχετικά με τους ανθρώπους σπανίως προκύπτουν αξιόπιστες περιγραφικές παράμετροι δόσης.

Κατά την επιλογή της ουσιαστικής περίληψης μελέτης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, μεταξύ άλλων, οι ακόλουθοι παράγοντες: 1) η ποιότητα της μελέτης, π.χ. η βαθμολογία Klimisch, 2) η διάρκεια της μελέτης και 3) το κατά πόσον η μελέτη συμμορφώνεται προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική. Προτιμώνται τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα, υπό την προϋπόθεση ότι είναι αξιόπιστα και συναφή.

#### **4.8.3 Justification of selection (Αιτιολόγηση της επιλογής)**

Αιτιολόγηση απαιτείται εφόσον επιλεγεί μελέτη μικρής διάρκειας αντί μελέτης μεγάλης διάρκειας, μελέτη ανεπαρκούς ποιότητας αντί μελέτης υψηλής ποιότητας ή μελέτη που δεν συμμορφώνεται αντί μελέτης που συμμορφώνεται προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική

#### **4.8.4 Effect level (Επίπεδο επίπτωσης)**

Στο πεδίο αυτό πρέπει να αναφέρεται η περιγραφική παράμετρος δόσης για τη συγκεκριμένη επίπτωση στην αναπαραγωγή. Η περιγραφική παράμετρος δόσης για άλλες επιπτώσεις (π.χ. τοξικότητα στη μητέρα) πρέπει να αναφέρεται στην ενότητα Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών).

#### **4.8.5 Test type (Τύπος δοκιμής)**

Η μελέτη σε δύο γενεές (ΟΟΣΑ 416) και η εκτεταμένη μελέτη σε μία γενεά (ΟΟΣΑ 443) πρέπει να δηλώνονται ως «υποχρόνιες» μελέτες. Η μελέτη τοξικότητας για την προγεννητική ανάπτυξη και η μελέτη ελέγχου της τοξικότητας στην αναπαραγωγή (ΟΟΣΑ 421/422) πρέπει να δηλώνονται ως μελέτες υποξείας τοξικότητας.

#### **4.8.6 Species (Είδη)**

Τα είδη πρέπει να είναι ίδια με αυτά που έχουν δηλωθεί στην επιλεγείσα ουσιαστική περίληψη παραμέτρου.

#### **4.8.7 Ποιότητα ολόκληρης της βάσης δεδομένων**

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθοι παράγοντες διότι ενδέχεται να επηρεάζουν την αξιολόγηση της επικινδυνότητας:

- Ο βαθμός στον οποίο οι διαθέσιμες πληροφορίες ικανοποιούν ως σύνολο την απαίτηση του κανονισμού REACH για δεδομένα βάσει της ποσότητας (πληρότητα της βάσης δεδομένων).
- Η αξιοπιστία και η συνεκτικότητα μεταξύ των διάφορων μελετών. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ποιότητα της μεθόδου δοκιμής, το μέγεθος και η στατιστική ισχύς του σχεδιασμού της μελέτης, η βιολογική αληθοφάνεια, οι σχέσεις δόσης-αντίδρασης και οι στατιστικές δοκιμές.

#### **4.8.8 Short description of key information (Συνοπτική περιγραφή των βασικών πληροφοριών)**

Δεδομένου ότι για το επίπεδο των επιπτώσεων δεν διατίθενται χωριστά πεδία για τις περιγραφικές παραμέτρους δόσης για τους γονείς και για τους απογόνους, σε αυτήν την ενότητα πρέπει να δηλώνονται οι περιγραφικές παράμετροι δόσης τόσο για τους γονείς όσο και για τους απογόνους. Αυτό ισχύει τόσο για την παράμετρο της γονιμότητας όσο και για την παράμετρο της ανάπτυξης.

#### **4.8.9 Discussion (Ανάλυση)**

Σε αυτήν την ενότητα πρέπει να παρέχεται ερμηνεία των αποτελεσμάτων, στην οποία μπορούν να εξετάζονται, για παράδειγμα:

- οι πιθανές ελλείψεις σε δεδομένα
- η συνάφεια των αποτελεσμάτων για την αξιολόγηση του κινδύνου, όπως για παράδειγμα ο βαθμός στον οποίο τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε ζώα είναι συναφή με την υγεία του ανθρώπου.

#### **4.8.10 Justification for classification or non-classification (Αιτιολόγηση ταξινόμησης ή μη ταξινόμησης)**

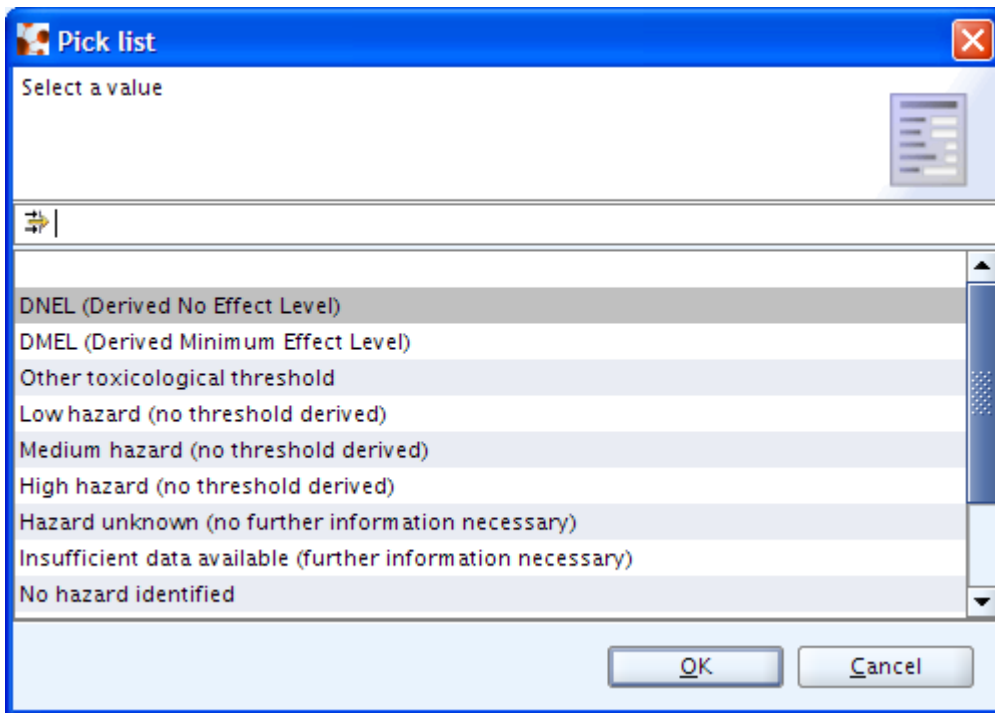
Πρέπει να πραγματοποιείται αντιπαραβολή των συμπερασμάτων σχετικά με την παράμετρο προς τα κριτήρια ταξινόμησης. Πρέπει να παρατίθενται οι λόγοι ικανοποίησης ή μη ικανοποίησης των κριτηρίων ταξινόμησης. Επισημαίνεται ότι η ταξινόμηση υποδεικνύεται στην ενότητα 2 του IUCLID.



## 5. ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ

Στην περίληψη των τοξικολογικών πληροφοριών («Toxicological information»), στην ενότητα 7 του IUCLID, συγκεντρώνονται όλες οι πληροφορίες από τις περιλήψεις παραμέτρων προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα για όλες τις παραμέτρους. Τα συμπεράσματα αυτά αφορούν τους κινδύνους για τις συγκεκριμένες ομάδες-στόχους (εργαζόμενοι και γενικός πληθυσμός), τις οδούς έκθεσης (διά του στόματος, διά της εισπνοής, διά του δέρματος, μέσω των ματιών) και τον τύπο των επιπτώσεων (οξείες, χρόνιες, τοπικές, συστημικές). Τα συμπεράσματα αυτά περιλαμβάνουν:

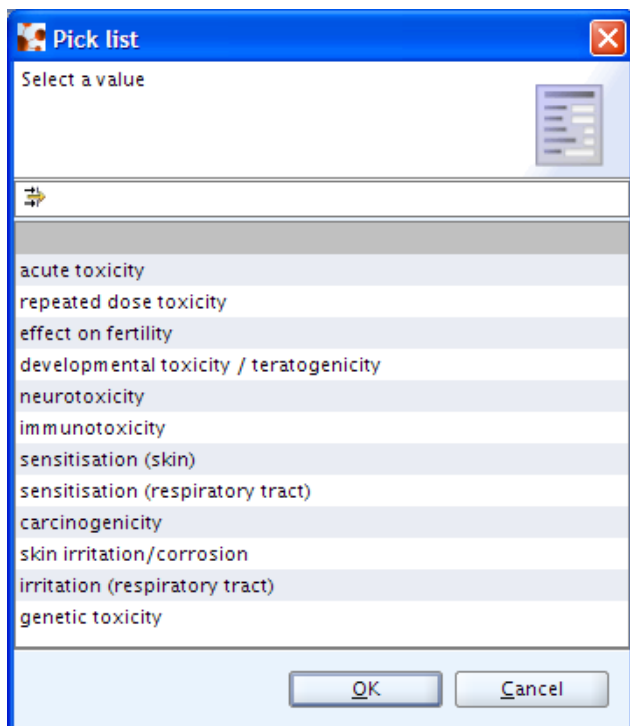
- Υπολογισμό των **DNEL** ή των **DMEL** βάσει των περιγραφικών παραμέτρων δόσης από τις οποίες προκύπτει η μεγαλύτερη ανησυχία (συνήθως το κατώτατο NOAEL/LOAEL) ανά οδό έκθεσης και τύπο επίπτωσης.
- Ποιοτική περιγραφή του επιπέδου και του τύπου της επικινδυνότητας (**χαμηλή, μεσαία ή υψηλή**) για επιπτώσεις που επέρχονται καθ' υπέρβαση των ορίων όπως ο ερεθισμός ή η ευαισθητοποίηση, εφόσον δεν υπάρχει περιγραφική παράμετρος δόσης. Το ίδιο προβλέπεται και για επιπτώσεις που παρατηρούνται χωρίς υπέρβαση κάποιου ορίου, για τις οποίες δεν είναι εφικτός ο υπολογισμός DMEL (π.χ. μεταλλαξιγένεση).
- Τη δήλωση «**no hazard identified**» (**δεν εντοπίστηκε κίνδυνος**) για κάποια οδό έκθεσης και κάποιον τύπο επίπτωσης, εφόσον στις υποβληθείσες μελέτες δεν έχουν παρατηρηθεί δυσμενείς επιπτώσεις με την οριακή δόση.
- Δηλώσεις σχετικά με τη διαπίστωση ότι από τις διαθέσιμες πληροφορίες δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με την επικινδυνότητα της ουσίας για κάποια οδό έκθεσης ή κάποιον τύπο επίπτωσης. Οι δηλώσεις αυτές περιλαμβάνουν δύο περιπτώσεις αξιολόγησης:
  - ο **hazard unknown (no further information necessary) (ο κίνδυνος είναι άγνωστος (δεν απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες))**: η διαπίστωση αυτή πρέπει να αιτιολογείται, π.χ. η διεξαγωγή δοκιμών δεν είναι τεχνικώς εφικτή και η αξιολόγηση της έκθεσης περιγράφει τις συνθήκες χρήσης υπό τις οποίες αποτρέπεται η έκθεση
  - ο **insufficient data available (further information necessary) (τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή (απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες))**: π.χ. προτείνονται δοκιμές.

**Εικόνα 23: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για τα συμπεράσματα της αξιολόγησης επικινδυνότητας**

### 5.1 Η πιο ευαίσθητη παράμετρος

Ενδέχεται να υπάρξουν περιπτώσεις στις οποίες για την ίδια οδό (και τον ίδιο τύπο επίπτωσης) έχουν εξαχθεί τόσο ποσοτικά όσο και ποιοτικά συμπεράσματα ως προς την επικινδυνότητα της παραμέτρου. Η επιλογή της πιο ευαίσθητης παραμέτρου ενίοτε δεν είναι προφανής. Για να διασφαλίζεται η συνεκτικότητα μεταξύ της αξιολόγησης της επικινδυνότητας και της αξιολόγησης της έκθεσης (περιλαμβανομένων των μέτρων διαχείρισης του κινδύνου), ο αξιολογητής καλείται να τεκμηριώνει με αντικειμενικό τρόπο το κατά πόσον η διαχείριση του κινδύνου πρέπει να βασίζεται στο ποιοτικό ή στο ποσοτικό συμπέρασμα σχετικά με την επικινδυνότητα.

Στη συνέχεια παρατίθεται ένα παράδειγμα του καταλόγου επιλογών στο IUCLID:

**Εικόνα 24: Κατάλογος επιλογών στο IUCLID για την πιο ευαίσθητη παράμετρο**

## 5.2 Υπολογισμός του DNEL

Το DNEL (παράγωγο επίπεδο χωρίς επιπτώσεις) είναι το επίπεδο έκθεσης πάνω από το οποίο οι άνθρωποι δεν πρέπει να εκτίθενται σε μια ουσία. Ο κίνδυνος για τους ανθρώπους θεωρείται ότι ελέγχεται επαρκώς όταν τα εκτιμώμενα επίπεδα έκθεσης δεν υπερβαίνουν το ανάλογο DNEL. Κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον υπολογισμό του DNEL παρέχονται στην **Καθοδήγηση σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την αξιολόγηση χημικής ασφάλειας, κεφάλαιο R.8: Χαρακτηρισμός δόσης [συγκέντρωση]-αντίδρασης για την ανθρώπινη υγεία**.

Στη συγκεκριμένη ενότητα παρέχονται συμβουλές και παραδείγματα σχετικά με τις συνηθέστερες περιπτώσεις υποβολής των DNEL (προσδιορισμός της περιγραφικής παραμέτρου δόσης σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης ή μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή). Η ενότητα δεν καλύπτει διεξοδικά τις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Υποβολή των DNEL βάσει δεδομένων σχετικά με τον άνθρωπο
- Υπολογισμό των DNEL για την οξεία συστηματική τοξικότητα
- Υπολογισμό των DNEL τοπικά για το δέρμα.

### 5.2.1 Παράμετροι για τον υπολογισμό των DNEL

Σύμφωνα με το κεφάλαιο R.8 της καθοδήγησης, στο πλαίσιο της αξιολόγησης της επικινδυνότητας, οι ακόλουθες τιμές DNEL ορίζονται εξ ορισμού, εκτός από δικαιολογημένες περιπτώσεις στις οποίες δεν καθορίζονται DNEL. Στον πίνακα που ακολουθεί παρατίθενται τα προς υπολογισμό πιθανά DNEL.

**Πίνακας 1: DNEL που ενδεχομένως χρειάζεται να υπολογιστούν**

| Μορφή έκθεσης   | Εργαζόμενοι       | Γενικός πληθυσμός |
|---|-------------------|-------------------|
| Οξεία – διά της εισπνοής, συστημικές επιπτώσεις         | X                 | X                 |
| Οξεία – διά του δέρματος, τοπικές επιπτώσεις            | X                 | X                 |
| Οξεία – διά της εισπνοής, τοπικές επιπτώσεις            | X                 | X                 |
| Μακροπρόθεσμη – διά του δέρματος, συστημικές επιπτώσεις | X                 | X                 |
| Μακροπρόθεσμη – διά της εισπνοής, συστημικές επιπτώσεις | X                 | X                 |
| Μακροπρόθεσμη – διά του στόματος, συστημικές επιπτώσεις | Ανευ αντικειμένου | X                 |
| Μακροπρόθεσμη – διά του δέρματος, τοπικές επιπτώσεις    | X                 | X                 |
| Μακροπρόθεσμη – διά της εισπνοής, τοπικές επιπτώσεις    | X                 | X                 |

Τα DNEL για τις συστημικές επιπτώσεις εκφράζονται σε mg/kg σωματικού βάρους τόσο για την έκθεση διά του δέρματος όσο και για την έκθεση διά του στόματος. Για την έκθεση διά της εισπνοής (τόσο τη συστημική όσο και την τοπική), οι επιπτώσεις εκφράζονται σε mg/m<sup>3</sup>.

Για την τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης και για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή αναμένεται ότι ο προσδιορισμός DNEL είναι εφικτός εφόσον πληρούνται οι απαιτήσεις πληροφοριών των παραρτημάτων VIII έως XI. Εάν δεν έχουν διαπιστωθεί δυσμενείς επιπτώσεις για καμία από αυτές τις παραμέτρους στο επίπεδο οριακής δόσης, μπορεί να επιλεγεί η δήλωση «No hazard identified» (Δεν εντοπίστηκε κίνδυνος).

Εάν στη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διαπιστωθούν επιπτώσεις στο αναπνευστικό διά της εισπνοής, τότε πρέπει να οριστεί DNEL για την τοπική έκθεση.

Όσον αφορά την ικανότητα καρκινογένεσης, είναι σκόπιμος ο προσδιορισμός DMEL σε περίπτωση που δεν έχει καθοριστεί όριο για την επέλευση των δυσμενών επιπτώσεων (γονιδιοτοξικά καρκινογόνα). Για επιπτώσεις που επέρχονται καθ' υπέρβαση κάποιων ορίων (μη γονιδιοτοξικά καρκινογόνα), πρέπει να προσδιορίζονται τα DNEL.

Όσον αφορά τη γενετική τοξικότητα, δεν είναι συνήθως εφικτός ο καθορισμός DNEL.

Όσον αφορά την οξεία τοξικότητα (συστημική), σε ορισμένες περιπτώσεις είναι εφικτός ο προσδιορισμός DNEL βάσει των μελετών της οξείας τοξικότητας.

### 5.2.2 Επισκόπηση των πληροφοριών που υποβάλλονται στο IUCLID σχετικά με τα DNEL

Για τον όσο το δυνατόν πιο τεκμηριωμένο υπολογισμό των DNEL, το IUCLID παρέχει τη δυνατότητα υποβολής πληροφοριών σε συνδυασμό με τα DNEL για κάθε οδό έκθεσης και τύπο επίπτωσης. Οι πληροφορίες αυτές περιλαμβάνουν:

- τη μέθοδο υπολογισμού του εκάστοτε DNEL η οποία επιλέγεται από κατάλογο και την αιτιολόγηση, σε πεδίο κειμένου, τυχόν απόκλισής της από τη μέθοδο που καθορίζεται στην καθοδήγηση του ECHA
- την τιμή του συνολικού παράγοντα αξιολόγησης, τις τιμές των επιμέρους παραγόντων αξιολόγησης και πεδία ελεύθερου κειμένου για την αιτιολόγηση των εφαρμοζόμενων παραγόντων αξιολόγησης

- τιμές για το σημείο εκκίνησης της περιγραφικής παραμέτρου δόσης (κατόπιν παρέκτασης, εφόσον είναι εφικτό, των τιμών από μία οδό έκθεσης σε άλλη, βλ. παράγραφο 5.2.3.1) και πεδίο ελεύθερου κειμένου για την αιτιολόγηση της παρέκτασης των τιμών από μία οδό έκθεσης σε άλλη
- περαιτέρω αιτιολογήσεις και σχόλια σε πεδίο ελεύθερου κειμένου.

**Εικόνα 25: Παράδειγμα τοξικολογικής περίληψης στο IUCLID («Toxicological information» (Τοξικολογικές πληροφορίες)) για τον υπολογισμό DNEL**

Endpoint summary: Toxicological information

Detail level: all fields

Administrative Data

Workers - Hazard via inhalation route

Workers - Hazard via dermal route

Workers - Hazard for the eyes

General Population - Hazard via inhalation route

General Population - Hazard via dermal route

General Population - Hazard via oral route

General Population - Hazard for the eyes

Workers - Hazard via inhalation route

Systemic effects

Long term exposure

Hazard assessment conclusion: DNEL (Derived No Effect Level) 24.7 mg/m<sup>3</sup>

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/m<sup>3</sup>

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 Μέθοδος υπολογισμού DNEL

Η εφαρμογή μιας προσέγγισης διαφορετικής από τη μέθοδο που χρησιμοποιείται στην καθοδήγηση του ECHA για τον κανονισμό REACH πρέπει να αιτιολογείται στην ενότητα Justification and comments (Αιτιολόγηση και σχόλια).

#### 5.2.3.1 Σημείο εκκίνησης περιγραφικής παραμέτρου δόσης

Ο υπολογισμός του DNEL για μια παράμετρο ξεκινά από την περιγραφική παράμετρο δόσης από την οποία προκύπτει η μεγαλύτερη ανησυχία. Για τον προσδιορισμό του ορθού σημείου εκκίνησης για οδό για την οποία δεν διενεργήθηκε καμία μελέτη (παρέκταση από μία οδό έκθεσης σε άλλη) ενδέχεται να χρειάζεται η τροποποίηση της αρχικής περιγραφικής παραμέτρου δόσης. Η προσέγγιση αυτή μπορεί να χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό DNEL για τη μακροπρόθεσμη συστηματική έκθεση διά της εισπνοής/διά του δέρματος βάσει του NOAEL από μελέτη έκθεσης διά του στόματος. Η μέθοδος της παρέκτασης από μία οδό έκθεσης σε άλλη δεν ισχύει για τις συστηματικές επιπτώσεις.

Η παρέκταση από μία οδό έκθεσης σε άλλη βασίζεται συνήθως στις εξισώσεις του πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Οι συνηθέστερες εξισώσεις για την παρέκταση από μία οδό έκθεσης σε άλλη**

|                          |  |  |
|--------------------------|--|--|
| <b>Γενικός πληθυσμός</b> | Παρέκταση των αποτελεσμάτων από την έκθεση διὰ του στόματος στην έκθεση διὰ της εισπνοής | $N(L)OAEC \text{ διὰ της εισπνοής} = N(L)OAEL \text{ διὰ του στόματος} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{διὰ του στόματος}}/ABS_{\text{διὰ της εισπνοής}})$        |
|                          | Παρέκταση των αποτελεσμάτων από την έκθεση διὰ του στόματος στην έκθεση διὰ του δέρματος | $N(L)OAEC \text{ διὰ του δέρματος} = (N(L)OAEL \text{ διὰ του στόματος} * (ABS_{\text{διὰ του στόματος}}/ABS_{\text{διὰ του δέρματος}}))$  |
|                          | Παρέκταση των αποτελεσμάτων από την έκθεση διὰ της εισπνοής στην έκθεση διὰ του στόματος | $NOAEL \text{ διὰ του στόματος} = N(L)OAEC \text{ διὰ της εισπνοής} / ((1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{διὰ του στόματος}}/ABS_{\text{διὰ της εισπνοής}}))$         |
|                          | Παρέκταση των αποτελεσμάτων από την έκθεση διὰ της εισπνοής στην έκθεση διὰ του δέρματος | $NOAEL \text{ διὰ του στόματος} = N(L)OAEC \text{ διὰ της εισπνοής} / ((1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{διὰ του δέρματος}}/ABS_{\text{διὰ της εισπνοής}}))$         |
| <b>Εργαζόμενοι</b>       | Παρέκταση των αποτελεσμάτων από την έκθεση διὰ του στόματος στην έκθεση διὰ της εισπνοής | $N(L)OAEC \text{ διὰ της εισπνοής} = N(L)OAEL \text{ διὰ του στόματος} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * 0,67 * (ABS_{\text{διὰ του στόματος}}/ABS_{\text{διὰ της εισπνοής}})$ |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| <b>Oral to dermal</b> | $N(L)OAEC \text{ διὰ του δέρματος} = (N(L)OAEL \text{ διὰ του στόματος} * (ABS_{\text{διὰ του στόματος}}/ABS_{\text{διὰ του δέρματος}}))$ |
|-----------------------|---|

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Inhalation to dermal</b> | $N(L)OAEL \text{ διὰ του δέρματος} = N(L)OAEC \text{ διὰ της εισπνοής} / ((1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * 0,67 * (ABS_{\text{διὰ του δέρματος}}/ABS_{\text{διὰ της εισπνοής}}))$ |
|-----------------------------|--|

ABS=βαθμός απορρόφησης

**Αναλυτικό παράδειγμα:** Το NOAEL που προκύπτει βάσει μελέτης έκθεσης διάρκειας 90 ημερών διὰ του στόματος είναι 700 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα →

**NOAEC διὰ της εισπνοής στους εργαζόμενους:**  $NOAEC_{\text{διορθ.}} = NOAEL_{\text{διὰ του στόματος}} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{στομ.}/\text{αρουρ.}}/ABS_{\text{εισπν.}/\text{ανθρ.}}) * (6,7 \text{ m}^3 (8\text{h})/10 \text{ m}^3 (8\text{h})) = 700 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (0,5 * 1) * 0,67 = 617 \text{ mg}/\text{m}^3$

Γίνεται η παραδοχή ότι ο βαθμός απορρόφησης διὰ του στόματος αντιστοιχεί στο 50% του βαθμού απορρόφησης διὰ της εισπνοής.  $ABS_{\text{στομ.}/\text{αρουρ.}}$  = βαθμός απορρόφησης διὰ του στόματος στους αρουραίους,  $ABS_{\text{εισπν.}/\text{ανθρ.}}$  = βαθμός απορρόφησης διὰ της εισπνοής στους ανθρώπους.

**NOAEC διὰ της εισπνοής στον γενικό πληθυσμό:**  $NOAEC_{\text{διορθ.}} = NOAEL_{\text{διὰ του στόματος}} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (ABS_{\text{στομ.}/\text{αρουρ.}}/ABS_{\text{εισπν.}/\text{ανθρ.}}) = 700 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg}/\text{d}) * (0,5 * 1) = 304 \text{ mg}/\text{m}^3$

Γίνεται η παραδοχή ότι ο βαθμός απορρόφησης διὰ του στόματος αντιστοιχεί στο 50% του βαθμού απορρόφησης διὰ της εισπνοής.  $ABS_{\text{στομ.}/\text{αρουρ.}}$  = βαθμός απορρόφησης διὰ του στόματος στους αρουραίους,  $ABS_{\text{εισπν.}/\text{ανθρ.}}$  = βαθμός απορρόφησης διὰ της εισπνοής στους ανθρώπους.

### Αιτιολόγηση της παρέκτασης των αποτελεσμάτων από μία οδό χορήγησης σε άλλη

Η αιτιολόγηση είναι απαραίτητη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, π.χ. όταν για μια οδό διατίθεται περιγραφική παράμετρος δόσης (π.χ. για το DNEL διὰ της εισπνοής διατίθεται NOAEC βάσει της

μελέτης έκθεσης 90 ημερών διά της εισπνοής) αλλά ο καταχωρίζων επιλέγει να χρησιμοποιήσει παρέκταση από μία οδό σε άλλη, ή όταν δεν επιλέγεται η περιγραφική παράμετρος δόσης από την οποία προκύπτει το κατώτατο DNEL.

#### **5.2.4 Υποβολή παραγόντων αξιολόγησης**

Για τη μετατροπή της περιγραφικής παραμέτρου δόσης σε DNEL πρέπει να χρησιμοποιούνται παράγοντες αξιολόγησης. Επεξηγήσεις σχετικά με τους παράγοντες αξιολόγησης παρέχονται στο κεφάλαιο R.8 της Καθοδήγησης του ECHA. Στον πίνακα 3 που ακολουθεί παρατίθενται συνοπτικά οι προκαθορισμένοι, βάσει της μεθοδολογίας του ECHA, παράγοντες αξιολόγησης.

**Πίνακας 3: Προκαθορισμένοι παράγοντες αξιολόγησης για τον υπολογισμό DNEL**

| Τύπος παράγοντα αξιολόγησης | Προκαθορισμένη τιμή                                 |                                     | Προκαθορισμένη τιμή |
|-----------------------------|---|-------------------------------------|---------------------|
|                             |   | Συστημικές επιπτώσεις               | Τοπικές επιπτώσεις  |
| Μεταξύ ειδών                | Διαφορές στον ρυθμό μεταβολισμού/στο σωματικό βάρος | Αλλομετρική διαβάθμιση <sup>1</sup> | -                   |
|                             | Παραμένουσες διαφορές                               | 2,5                                 | 2,5                 |
| Στο ίδιο είδος              | Εργαζόμενοι   | 5                                   | 5                   |
|                             | Γενικός πληθυσμός                                   | 10                                  | 10                  |
| Διάρκεια έκθεσης            | Υποξεία έως χρόνια                                  | 6                                   | 6                   |
|                             | Υποχρόνια έως χρόνια                                | 2                                   | 2                   |
| Σχέση δόσης-αντίδρασης      | Σημείο εκκίνησης LOAEL/LOAEC                        | ≥3                                  | ≥3                  |
|                             |   |                                     |                     |

|                              |    |    |
|------------------------------|----|----|
| Σημείο εκκίνησης NOAEL/NOAEC | ≥1 | ≥1 |
|------------------------------|----|----|

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Η αλλομετρική διαβάθμιση δεν χρησιμοποιείται συνήθως για τον υπολογισμό του DNEL διά της εισπνοής. Στην περίπτωση αυτή, οι διαφορές στην αλλομετρική διαβάθμιση θεωρούνται ότι αντισταθμίζονται από τις διαφορές στον αναπνευστικό ρυθμό.

Στη συνέχεια επεξηγούνται οι διάφοροι τύποι παραγόντων αξιολόγησης:

- Για τη συνεκτίμηση των διαφορών μεταξύ των ειδών, στην πλειονότητα των περιπτώσεων (εξαιρέσεις: DNEL διά της εισπνοής και τις τοπικές επιπτώσεις της έκθεσης διά της εισπνοής) πρέπει να χρησιμοποιούνται παράγοντες αξιολόγησης τόσο για την αλλομετρική διαβάθμιση όσο και για τις παραμένουσες διαφορές. Ο παράγοντας αξιολόγησης που σχετίζεται με την αλλομετρική διαβάθμιση εξαρτάται από τα είδη που χρησιμοποιούνται στις δοκιμές. Η μέθοδος της αλλομετρικής διαβάθμισης των DNEL δεν χρησιμοποιείται συνήθως για τον προσδιορισμό της έκθεσης διά της εισπνοής.
- Για τη συνεκτίμηση της μεταβλητότητας των DNEL στο ίδιο είδος (άνθρωποι), ο παράγοντας αξιολόγησης για τους εργαζόμενους έχει τιμή 5 και για τον γενικό πληθυσμό τιμή 10.
- Βάσει της διάρκειας έκθεσης στο πλαίσιο της δοκιμής από την οποία λαμβάνεται η περιγραφική παράμετρος δόσης, ο παράγοντας αξιολόγησης είναι 2 ή 6.
- Εάν για τον υπολογισμό του DNEL χρησιμοποιείται ως σημείο εκκίνησης το LOAEL/LOAEC, πρέπει να χρησιμοποιείται παράγοντας αξιολόγησης τουλάχιστον ίσος με 3. Εάν, ωστόσο, οι δυσμενείς επιπτώσεις που παρατηρούνται στο συγκεκριμένο επίπεδο δόσης είναι σοβαρές, πρέπει να χρησιμοποιείται υψηλότερος παράγοντας αξιολόγησης.
- Εάν για τον υπολογισμό του DNEL χρησιμοποιείται ως σημείο εκκίνησης το NOAEL/NOAEC, η προκαθορισμένη τιμή του παράγοντα αξιολόγησης για τη συγκεκριμένη παράμετρο είναι 1. Εάν, όμως, η επίπτωση που παρατηρείται σε υψηλότερο επίπεδο δόσης (LOAEL/LOAEC) είναι σοβαρή, τότε πρέπει να χρησιμοποιείται υψηλότερος παράγοντας αξιολόγησης. Εξάλλου, μπορούν να χρησιμοποιούνται πρόσθετοι παράγοντες αξιολόγησης, π.χ. για σύγκριση.

<sup>1</sup> Αρουραίος:4, ποντικός:7, χάμστερ:5, ινδικό χοιρίδιο:3, κουνέλι: 2,4, πίθηκος:2, σκύλος: 1,4



- Ο συνολικός παράγοντας αξιολόγησης είναι το γινόμενο όλων των επιμέρους παραγόντων αξιολόγησης (βλ. παράδειγμα που ακολουθεί).

**Αναλυτικό παράδειγμα:** Το DNEL βασίζεται σε NOAEL διά του στόματος (700 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα) που προκύπτει από μελέτη έκθεσης διά του στόματος (υποξείας τοξικότητας) διάρκειας 90 ημερών στους αρουραίους. Το NOAEC<sub>διορθ.</sub> είναι 617 mg/m<sup>3</sup> για την έκθεση των εργαζομένων διά της εισπνοής και 304 mg/m<sup>3</sup> για την έκθεση του γενικού πληθυσμού (για την παρέκταση από μία οδό έκθεσης σε άλλη, βλ. παραπάνω).

Στους πίνακες 4α και 4β παρέχονται παραδείγματα των παραγόντων αξιολόγησης που χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τη μεθοδολογία του ECHA:

**Πίνακας 4α: Παραδείγματα της χρήσης παραγόντων αξιολόγησης (AF) για τον υπολογισμό DNEL (εργαζόμενοι)**

| Οδός και τύπος επίπτωσης                     | Εργαζόμενοι   |
|--|---|
| Διά της εισπνοής<br>Μακροχρόνια<br>συστημική | AF για τη διαφορά στη διάρκεια της έκθεσης: 2 (το DNEL προκύπτει από μελέτη 90 ημερών)<br>AF για άλλες διαφορές μεταξύ ειδών (η μέθοδος της αλλομετρικής διαβάθμισης δεν χρησιμοποιείται στη μελέτη έκθεσης διά της εισπνοής): 2,5<br>AF για διαφορές στο ίδιο είδος: 5 (εργαζόμενοι)<br><br>Συνολικός παράγοντας αξιολόγησης: $2 \times 2,5 \times 5 = 25$<br><b>DNEL:</b> $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3$ |
| Διά του δέρματος<br>Μακροχρόνια<br>συστημική | AF για τη διαφορά στη διάρκεια της έκθεσης: 2 (βάσει μελέτης 90 ημερών)<br>AF για διαφορές μεταξύ ειδών: 4 (αρουραίος)<br>AF για άλλες διαφορές μεταξύ ειδών: 2,5<br>AF για διαφορές στο ίδιο είδος: 5 (για εργαζόμενους)<br><br>Συνολικός παράγοντας αξιολόγησης: $2 \times 4 \times 2,5 \times 5 = 100$<br><b>DNEL:</b> $700 \text{ mg/kg σωματικό βάρος/ημέρα} / 100 = 7 \text{ mg/σωματικό βάρος/ημέρα}$                |
| Διά του στόματος<br>Μακροχρόνια<br>συστημική | <b>Άνευ αντικειμένου</b>  |

**Πίνακας 4β: Παραδείγματα της χρήσης παραγόντων αξιολόγησης (AF) για τον υπολογισμό DNEL (καταναλωτές)**

| Οδός και τύπος επίπτωσης                     | Γενικός πληθυσμός  |
|--|--|
| Διά της εισπνοής<br>Μακροχρόνια<br>συστημική | <p>AF για τη διαφορά στη διάρκεια της έκθεσης: 2 (το DNEL βασίζεται σε μελέτη 90 ημερών)</p> <p>AF για άλλες διαφορές μεταξύ ειδών (η μέθοδος της αλλομετρικής διαβάθμισης δεν χρησιμοποιείται στη μελέτη έκθεσης διά της εισπνοής): 2,5</p> <p>AF για διαφορές στο ίδιο είδος: 10 (για τον γενικό πληθυσμό)</p> <p>Συνολικός παράγοντας αξιολόγησης: <math>2 \cdot 2,5 \cdot 10 = 50</math></p> <p><b>DNEL:</b> <math>304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3</math></p>  |
| Διά του δέρματος<br>Μακροχρόνια<br>συστημική | <p>AF για τη διαφορά στη διάρκεια της έκθεσης: 2 (βάσει μελέτης 90 ημερών)</p> <p>AF για διαφορές μεταξύ ειδών: 4 (αρουραίος)</p> <p>AF για άλλες διαφορές μεταξύ ειδών: 2,5</p> <p>AF για διαφορές στο ίδιο είδος: 10 (γενικός πληθυσμός)</p> <p>Συνολικός παράγοντας αξιολόγησης: <math>2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200</math></p> <p><b>DNEL:</b> <math>700 \text{ mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα}</math></p>   |
| Διά του στόματος<br>Μακροχρόνια<br>συστημική | <p>AF για τη διαφορά στη διάρκεια της έκθεσης: 2 (βάσει μελέτης της έκθεσης διά του στόματος διάρκειας 90 ημερών)</p> <p>AF για διαφορές μεταξύ ειδών: 4 (αρουραίος)</p> <p>AF για άλλες διαφορές μεταξύ ειδών: 2,5</p> <p>AF για διαφορές στο ίδιο είδος: 10 (γενικός πληθυσμός)</p> <p>AF για τις παραμένουσες αβεβαιότητες:</p> <p>Συνολικός παράγοντας αξιολόγησης: <math>2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200</math></p> <p><b>DNEL:</b> <math>700 \text{ mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα}</math></p> |

## 6. ΑΠΟ ΤΗΝ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ

Στην παράγραφο που ακολουθεί περιγράφεται εν συντομία το πώς τα συμπεράσματα της αξιολόγησης επικινδυνότητας, η οποία υποβάλλεται στην ενότητα 7 του IUCLID, επηρεάζουν το πεδίο της αξιολόγησης της έκθεσης σε ουσία και τον τύπο χαρακτηρισμού κινδύνου.

### 6.1 Επισκόπηση των τύπων αξιολόγησης χημικής ασφάλειας

Η δημιουργία ενός σεναρίου έκθεσης είναι απαραίτητη όταν για οποιαδήποτε τοξικολογική παράμετρο έχουν εντοπιστεί κίνδυνοι. Ανάλογα με τα συμπεράσματα της αξιολόγησης επικινδυνότητας, διακρίνονται τρεις τύποι χαρακτηρισμού κινδύνου και αντίστοιχης εκτίμησης έκθεσης.

Στον πίνακα 5 συνοψίζονται τα στοιχεία των τριών τύπων αξιολόγησης της ασφάλειας. Οι αντίστοιχες πληροφορίες σχετικά με την έκθεση και τους κινδύνους πρέπει να υποβάλλονται στα κεφάλαια 9 και 10 της έκθεσης χημικής ασφάλειας (CSR).

**Πίνακας 5: Τύποι αξιολόγησης ασφάλειας**

| Τύπος χαρακτηρισμού κινδύνου | Σενάριο έκθεσης (συνθήκες χρήσης) | Εκτίμηση έκθεσης   | Χαρακτηρισμός κινδύνου  |
|------------------------------|-----------------------------------|--|---|
| Ποσοτικός                    | Ναι                               | Ναι  | Αναλογία χαρακτηρισμού κινδύνου < 1   |
| Ημιποσοτικός                 | Ναι                               | Ναι  | έκθεση < όριο + πρόσθετα επιχειρήματα ώστε να τεκμηριωθεί ότι η έκθεση είναι επαρκώς χαμηλή |
| Ποιοτικός                    | Ναι                               | ενδέχεται να απαιτείται ώστε να καταδειχθεί η ελαχιστοποίηση | η στρατηγική ελέγχου είναι ανάλογη της επικινδυνότητας                                      |

Στον πίνακα 6 παρατίθενται τα κυριότερα συμπεράσματα αξιολόγησης που αντιστοιχούν στους τρεις τύπους χαρακτηρισμού κινδύνου.

**Πίνακας 6: Τύποι συμπεράσματος αξιολόγησης επικινδυνότητας και οι αντίστοιχοι τύποι χαρακτηρισμού κινδύνου**

| Τύπος συμπεράσματος σχετικά με την επικινδυνότητα που υποβάλλεται στο IUCLID                          | Χαρακτηρισμός του σχετικού κινδύνου |
|---|-------------------------------------|
| DNEL (Παράγωγο επίπεδο χωρίς επιπτώσεις)  | Ποσοτικός                           |
| DMEL (Παράγωγο επίπεδο με ελάχιστες επιπτώσεις)   | Ημιποσοτικός                        |
| Other toxicological threshold (Άλλο τοξικολογικό όριο)  | Ημιποσοτικός                        |
| Low hazard (Χαμηλή επικινδυνότητα) (δεν προσδιορίζεται όριο)  | Ποιοτικός                           |
| Medium hazard (Μεσαία επικινδυνότητα) (δεν προσδιορίζεται όριο)                                       | Ποιοτικός                           |
| High hazard (Υψηλή επικινδυνότητα) (δεν προσδιορίζεται όριο)  | Ποιοτικός                           |
| Hazard unknown (Άγνωστος κίνδυνος) (δεν απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες)                            | Ποιοτικός                           |
| Insufficient data available (Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή): απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες | Ποιοτικός – πρόταση δοκιμής         |
| No hazard identified (Δεν εντοπίστηκε κίνδυνος)   | Δεν απαιτείται                      |

|  |                |
|--|----------------|
| No DNEL required (Δεν απαιτείται DNEL), η βραχυπρόθεσμη έκθεση ελέγχεται μέσω των συνθηκών που διέπουν τη μακροπρόθεσμη έκθεση | Δεν απαιτείται |
|--|----------------|

## 6.2 Δεν απαιτείται χαρακτηρισμός κινδύνου

Βάσει των συναφών περιλήψεων παραμέτρου, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι για μια συγκεκριμένη οδό έκθεσης και έναν συγκεκριμένο τύπο επίπτωσης δεν εντοπίζονται κίνδυνοι και, κατά συνέπεια, δεν απαιτείται αξιολόγηση της έκθεσης. Για παράδειγμα, όλες οι πληροφορίες που διατίθενται για την οξεία συστηματική τοξικότητα υποδεικνύουν ότι στις συναφείς δοκιμές δεν διαπιστώθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται ειδική αξιολόγηση της μέγιστης έκθεσης.

Το ίδιο συμπέρασμα μπορεί να εξαχθεί και σε περιπτώσεις στις οποίες αφενός παρατηρούνται τοπικές επιπτώσεις μετά από έκθεση μικρής διάρκειας και, αφετέρου, είναι διαθέσιμα τα DNEL για τοπικές επιπτώσεις μετά από έκθεση μεγάλης διάρκειας (ή επαναλαμβανόμενη). Στην περίπτωση αυτή, θεωρείται ότι οι οξείες επιπτώσεις προλαμβάνονται εάν η έκθεση παραμείνει σε επίπεδα κάτω των DNEL που ισχύουν για τη μακροχρόνια έκθεση. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται χαρακτηρισμός κινδύνου για τοπικές επιπτώσεις μικρής διάρκειας.

## 6.3 Ποσοτικός χαρακτηρισμός κινδύνου

Εάν είναι εφικτός ο προσδιορισμός DNEL, στην αξιολόγηση χημικής ασφάλειας (CSA) πρέπει να συμπεριλαμβάνεται ποσοτικός χαρακτηρισμός κινδύνου. Βάσει των συνθηκών που περιγράφονται στα σενάρια έκθεσης, πρέπει να εκτιμάται η έκθεση που αντιστοιχεί στις οδούς έκθεσης. Οι εκτιμήσεις αυτές πρέπει να συγκρίνονται εν συνεχεία με τα DNEL. Ενδέχεται να είναι απαραίτητος ο υπολογισμός των τιμών έκθεσης για i) μία εφάπαξ έκθεση ή μέγιστη έκθεση (ανάλογα με την περίπτωση) ή ii) μακροχρόνια έκθεση (π.χ. μέση ημερήσια έκθεση). Εάν η αναλογία χαρακτηρισμού κινδύνου είναι μικρότερη από 1, τότε ο κίνδυνος θεωρείται ότι είναι ελεγχόμενος.

## 6.4 Ημι-ποσοτικός χαρακτηρισμός κινδύνου

Εάν αντί για DNEL έχει προσδιοριστεί DMEL, στην αξιολόγηση χημικής ασφάλειας πρέπει να συμπεριλαμβάνεται ημι-ποσοτικός χαρακτηρισμός κινδύνου. Βάσει των συνθηκών που περιγράφονται στα σενάρια έκθεσης, πρέπει να εκτιμάται η αντίστοιχη έκθεση και να συγκρίνεται με το DMEL. Ο κίνδυνος θεωρείται ότι ελέγχεται υπό δύο προϋποθέσεις: (i) η προβλεπόμενη έκθεση είναι κάτω του DMEL και (ii) παρέχονται πρόσθετα επιχειρήματα υπέρ της καταλληλότητας των μέτρων ελέγχου που περιγράφονται στα σενάρια έκθεσης για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης.

Ο ίδιος τύπος χαρακτηρισμού κινδύνου πρέπει να χρησιμοποιείται ακόμη και εάν έχουν προσδιοριστεί άλλα τοξικολογικά όρια, για παράδειγμα DNEL για την οδό έκθεσης α) του παραρτήματος XI.3 (προσαρμογή βάσει έκθεσης). Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται σύγκριση με την εκτιμώμενη έκθεση σε συνδυασμό με την παράθεση επιχειρημάτων τα οποία καταδεικνύουν ανά περίπτωση ότι η έκθεση είναι επαρκώς χαμηλή ώστε να ελέγχεται ο κίνδυνος.

## 6.5 Ποιοτικός χαρακτηρισμός κινδύνου

Εάν δεν υπάρχει ποσοτικό όριο, στην αξιολόγηση χημικής ασφάλειας πρέπει συμπεριλαμβάνεται ποιοτικός χαρακτηρισμός κινδύνου. Ο χαρακτηρισμός αυτός πρέπει να περιέχει τους λόγους για τους οποίους οι επιχειρησιακές συνθήκες και τα μέτρα διαχείρισης κινδύνου που περιγράφονται στα σενάρια έκθεσης αρκούν για την αποτροπή των επιπτώσεων. Ενδέχεται να χρειαστούν εκτιμήσεις της έκθεσης ώστε να προσδιοριστεί το επίπεδο έκθεσης που αναμένεται υπό τις συνθήκες που περιγράφονται στο σενάριο έκθεσης.

Διακρίνονται τρεις βασικές περιπτώσεις αξιολόγησης:

- Η ουσία πληροί τα κριτήρια ταξινόμησης ως ουσίας που προκαλεί τοπικές επιπτώσεις και, βάσει της ταξινόμησης, μπορεί να προσδιοριστεί το επίπεδο της επικινδυνότητας και η

αντίστοιχη στρατηγική ελέγχου της έκθεσης, σύμφωνα με το μέρος E, πίνακα E-3.1 της καθοδήγησης του ECHA σχετικά με τις απαιτήσεις πληροφοριών και την έκθεση χημικής ασφάλειας.

- Οι διαθέσιμες πληροφορίες δεν επαρκούν για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την επικινδυνότητα. Παρ' όλα αυτά, δεν απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τις ιδιότητες της ουσίας διότι είναι απίθανο να επέλθει έκθεση υπό τις συνθήκες που περιγράφονται στα σενάρια έκθεσης. Ο συγκεκριμένος τύπος αξιολόγησης εφαρμόζεται για παράδειγμα:
  - εάν οι απαιτήσεις πληροφοριών προσαρμόζονται σύμφωνα με το παράρτημα XI.3 (οδοί β και γ), ή
  - εάν θεωρείται ότι δεν υπάρχει έκθεση διά της εισπνοής λόγω της χαμηλής πίεσης ατμών της ουσίας ή λόγω της απουσίας σκόνης υπό τις συνθήκες χρήσης.
- Απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την αξιολόγηση της επικινδυνότητας και προτείνονται δοκιμές. Εάν δεν προκύψουν αποτελέσματα από τις προτεινόμενες δοκιμές, τα προκαταρκτικά μέτρα που περιγράφονται στα σενάρια έκθεσης μπορούν θεωρητικά να ελέγχουν επαρκώς την έκθεση. Κάτι τέτοιο πρέπει να αιτιολογείται στον χαρακτηρισμό κινδύνου.

EUROPEAN CHEMICALS AGENCY  
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,  
FI-00121 HELSINKI, FINLAND  
ECHA.EUROPA.EU