

Kako pripremiti toksikološke sažetke u
IUCLID-u i izvesti DNEL-ove
Praktični vodič 14

ABC

PRAVNA NAPOMENA

Ovaj dokument sadrži smjernice za Uredbu REACH koje objašnjavaju obveze za REACH i kako ih ispuniti. Međutim, podsjećamo korisnike da je tekst Uredbe REACH jedina autentična pravna referencija i da informacije u ovom dokumentu ne predstavljaju pravni savjet. Europska agencija za kemikalije odriče se odgovornosti za sadržaj ovog dokumenta.

Verzija	Izmjene
Verzija 1	Prvo izdanje - srpanj 2012.

Praktični vodič 14:**Kako pripremiti toksikološke sažetke u IUCLID-u i izvesti DNEL-ove**

Referencija: ECHA-12-B-15-HR
ISBN-13: 978-92-9217-687-7
ISSN: 1831-6727
Datum objave: Srpanj 2012.
Jezik: HR

© Europska agencija za kemikalije, 2012.
Naslovnica © Europska agencija za kemikalije

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

Umnažanje je dopušteno ako se izvor u potpunosti prihvaća u obliku "Source: European Chemicals Agency, <http://echa.europa.eu/>", te ako se pošalje pismena napomena u Jedinicu za komunikaciju ECHA-e (publications@echa.europa.eu).

Ovaj će dokument biti dostupan na sljedeća 23 jezika:

bugarskom, češkom, danskom, hrvatskom, nizozemskom, engleskom, estonskom, finskom, francuskom, njemačkom, grčkom, mađarskom, talijanskom, latvijskom, litvanskom, malteškom, poljskom, portugalskom, rumunjskom, slovačkom, slovenskom, španjolskom i švedskom

Ako imate pitanja ili komentare koji se odnose na ovaj dokument, pošaljite ih koristeći obrazac zahtjeva za informacije (citirajući referenciju i datum izdanja). Obrazac zahtjeva za informacije može se dobiti putem stranice za kontakt ECHA-e na: http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp

Europska agencija za kemikalije

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

Sadržaj

1. UVOD	7
2. SAŽETAK ZAHTJEVA IZ PRILOGA I. UREDBE REACH	8
3. TIJEK RADA	9
4. OD DETALJNIH SAŽETAKA ISPITIVANJA DO SAŽETAKA KRAJNJIH TOČAKA	10
4.1 Toksikokinetika, metabolizam i distribucija (7.1)	10
4.1.1 Kratak opis ključnih informacija	10
4.1.2 Ključne vrijednosti za procjenu kemijske sigurnosti	10
4.1.2.1 Potencijal bioakumulacije	11
4.1.2.2 Brzine apsorpcije	11
4.1.3 Rasprava	11
4.2 Akutna toksičnost (7.2)	11
4.2.1 Zaključak krajnje točke	12
4.2.2 Odabir krajnje točke (odabir detaljnog sažetka ispitivanja)	13
4.2.3 Opravdanje odabira	13
4.2.4 Razina učinka	14
4.2.5 Kvaliteta cijele baze podataka	14
4.2.6 Kratak opis ključnih informacija	14
4.2.7 Rasprava	14
4.2.8 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja	14
4.3 Nadraživanje/nagrivanje (7.3)	15
4.3.1 Zaključak krajnje točke	16
4.3.2 Odabir krajnje točke (odabir detaljnog sažetka ispitivanja)	16
4.3.3 Opravdanje odabira	16
4.3.4 Razina učinka	17
4.3.5 Kratak opis ključnih informacija	17
4.3.6 Rasprava	17
4.3.7 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja	17
4.4 Izazivanje preosjetljivosti (7.4)	17
4.4.1 Zaključak krajnje točke	18
4.4.2 Odabir krajnje točke (odabir detaljnog sažetka ispitivanja)	19
4.4.3 Opravdanje odabira	19
4.4.4 Kratak opis ključnih informacija	19
4.4.5 Rasprava	20
4.4.6 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja	20
4.5 Toksičnost ponovljene doze (7.5)	20
4.5.1 Zaključak krajnje točke	21
4.5.2 Odabir krajnje točke (odabir detaljnog sažetka ispitivanja)	22
4.5.3 Opravdanje odabira	22
4.5.4 Razina učinka	22

4.5.5 Vrsta testa.....	23
4.5.6 Vrsta	23
4.5.7 Kvaliteta cijele baze podataka.....	24
4.5.8 Ciljni organ.....	24
4.5.9 Kratak opis ključnih informacija.....	24
4.5.10 Rasprava	24
4.5.11 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja	24
4.6 Genotoksičnost (7.6)	24
4.6.1 Zaključak krajnje točke.....	25
4.6.2 Odabir krajnje točke (odabir detaljnog sažetka ispitivanja)	26
4.6.3 Opravdanje odabira	27
4.6.4 Kratak opis ključnih informacija.....	27
4.6.5 Rasprava.....	27
4.6.6 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja	27
4.7 Karcinogenost (7.7)	27
4.7.1 Zaključak krajnje točke.....	28
4.7.2 Odabir krajnje točke (odabir detaljnog sažetka ispitivanja)	29
4.7.3 Opravdanje odabira	29
4.7.4 Razina učinka	29
4.7.5 Vrsta testa.....	30
4.7.6 Vrsta	30
4.7.7 Kvaliteta cijele baze podataka.....	30
4.7.8 Ciljni organ.....	30
4.7.9 Kratak opis ključnih informacija.....	30
4.7.10 Rasprava	30
4.7.11 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja	30
4.8 Reproductivna toksičnost (7.8)	30
4.8.1 Zaključak krajnje točke.....	31
4.8.2 Odabir krajnje točke	31
4.8.3 Opravdanje odabira	32
4.8.4 Razina učinka	32
4.8.5 Vrsta testa.....	32
4.8.6 Vrsta	32
4.8.7 Kvaliteta cijele baze podataka.....	32
4.8.8 Kratak opis ključnih informacija.....	32
4.8.9 Rasprava.....	32
4.8.10 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja	32
5. OD SAŽETAKA KRAJNJIH TOČAKA DO SAŽETKA TOKSIKOLOŠKIH INFORMACIJA.....	33
5.1 Najosjetljivija krajnja točka.....	33
5.2 Izvođenje DNEL-a	34

5.2.1	Krajnje točke koje pridonose izvođenju DNEL-ova	34
5.2.2	Pregled informacija o DNEL-u koje se prijavljuju u IUCLID	35
5.2.3	Način izvođenja DNEL-a	36
5.2.3.1	Početna točka deskriptora doze	36
5.2.4	Prijava čimbenika procjene	37
6.	OD TOKSIKOLOŠKOG SAŽETKA DO PROCJENE IZLOŽENOSTI I RIZIKA	41
6.1	Pregled vrsti procjene kemijske sigurnosti	41
6.2	Nije potrebna karakterizacija rizika	42
6.3	Kvantitativna karakterizacija rizika	42
6.4	Semikvantitativna karakterizacija rizika	42
6.5	Kvalitativna karakterizacija rizika	42

Popis slika

Slika 1:	Tijek rada za toksikološke sažetke	9
Slika 2:	Primjer iz sažetka krajnje točke iz IUCLID-a za toksikokinetiku	10
Slika 3:	Popis za odabir u IUCLID-u za bioakumulaciju	11
Slika 4:	Primjer iz sažetka krajnje točke za akutnu toksičnost iz IUCLID-a	12
Slika 5:	IUCLID za zaključak krajnje točke za akutnu toksičnost	13
Slika 6:	Popis za odabir u IUCLID-u za razinu učinka akutne toksičnosti	14
Slika 7:	Primjer iz sažetka krajnje točke za nadraživanje u IUCLID-u	15
Slika 8:	Popis za odabir za zaključak krajnje točke u IUCLID-u	16
Slika 9:	Popis za odabir za razinu nadraživanja/nagrizanja kože/očiju u IUCLID-u	17
Slika 10:	Primjer iz sažetka krajnje točke iz IUCLID-a za izazivanje preosjetljivosti i dodiru s kožom	18
Slika 11:	Popis za odabir zaključka za izazivanje preosjetljivosti u IUCLID-u	19
Slika 12:	Primjer iz sažetka krajnje točke iz IUCLID-a za toksičnost ponovljene doze	21
Slika 13:	Popis za odabir u IUCLID-u zaključka krajnje točke za toksičnost ponovljene doze	21
Slika 14:	Popis za odabir razine učinka za toksičnost ponovljene doze u IUCLID-u	22
Slika 15:	Popis za odabir vrste testa za toksičnost ponovljene doze u IUCLID-u	23
Slika 16:	Popis za odabir vrste za toksičnost ponovljene doze u IUCLID-u	23
Slika 17:	Primjer iz sažetka krajnje točke u IUCLID-u za genotoksičnost	25
Slika 18:	Popis za odabir zaključka krajnje točke za genotoksičnost u IUCLID-u	25
Slika 19:	Primjer sažetka krajnje točke u IUCLID-u za karcinogenost kad ne postoji dostupno ispitivanje	28
Slika 20:	Popis za odabir zaključka krajnje točke karcinogenosti u IUCLID-u	28
Slika 21:	Popis za odabir razine učinka za karcinogenost u IUCLID-u	29
Slika 22:	Primjer iz sažetka krajnje točke za akutnu toksičnost u IUCLID-u	31
Slika 23:	Popis za odabir zaključka o procjeni rizika u IUCLID-u	33
Slika 24:	Popis za odabir najosjetljivije krajnje točke u IUCLID-u	34
Slika 25:	Primjer izvođenja DNEL-a iz toksikološkog sažetka u IUCLID-u ("Toksikološke informacije") ...	36

1. UVOD

Kako bi se provodila sigurna uporaba tvari, osobe koje registriraju moraju ispuniti zahtjeve za informacije kako je propisano člancima 10. i 12. Uredbe REACH 1907/2006/EZ u skladu s Prilozima I., VI., VII.-X. i XI.

Ovaj dokument pruža informacije o tome kako ispunjavati toksikološke sažetke u odlomku 7. IUCLID-a i kako izvesti DNEL-ove. DNEL (engleska skraćenica za „Derived No Effects Level“, tj. izvedena razina izloženosti bez učinka) razine su izloženosti iznad koje ljudi ne smiju biti izloženi. Postoje dvije razine toksikoloških sažetaka koje IUCLID sadrži:

- Sažeci pojedinačnih krajnjih točaka: Sažetak krajnje točke (EPS, eng. Endpoint summary) IUCLID-a predstavlja informacije koje će se proslijediti u procjenu rizika za pojedinu toksikološku krajnju točku. Temelji se na (grubim) sažecima ispitivanja prijavljenih za tu krajnju točku (pogledajte odlomke 7.1 i 7.12).
- Sažetak toksikoloških informacija: Sažetak toksikoloških informacija (Sažetak krajnje točke IUCLID-a "Toksikološke informacije") u odlomku 7. sadrži sažetke specifične za krajnju točku i predstavlja zaključak procjene rizika za svaku ciljnu skupinu (radnici, opća populacija), putove izloženosti (oralni, inhalacijski, kožni, putem očiju) i vrstu učinka (dugoročni ili kratkoročni, lokalni ili sustavni). Učinak se može izraziti kao kvantitativni prag (npr. DNEL ili DMEL) ili kao kvalitativni pokazatelj rizika.

Štoviše, ovaj dokument također objašnjava kako zaključci procjene rizika utječu na cilj procjene izloženosti i vrstu karakterizacije rizika.

Valja uzeti u obzir da ovaj praktični vodič ne obuhvaća pripremu grubih sažetaka ispitivanja kao ni sažetke ispitivanja u IUCLID-u. Za više informacija, pogledajte Praktični vodič 3: Kako prijaviti grube sažetke ispitivanja.

Ovaj praktični vodič ne obuhvaća sljedeće procjene:

- Izvođenje lokalnih kožnih DNEL-ova
- Izvođenje DMEL-ova
- Prijavu podataka dobivenih na ljudima i uporabu podataka dobivenih na ljudima za zaključke krajnjih točaka
- Sažetke krajnjih točaka za respiratorno izazivanje preosjetljivosti
- Izvođenje DNEL-ova za akutnu sustavnu toksičnost

Za iscrpnije smjernice o izvođenju DNEL-ova, pogledajte **Smjernice za zahtjeve informiranja i procjenu kemijske sigurnosti, Poglavlje R.8: Karakterizacija odgovora na dozu [koncentraciju] za ljudsko zdravlje**

2. SAŽETAK ZAHTJEVA IZ PRILOGA I. UREDBE REACH

Prilog I. Uredbe REACH određuje kako valja provoditi procjenu rizika za ljudsko zdravlje. To uključuje četiri koraka: 1) Evaluacija informacija koje nisu dobivene na ljudima 2) Evaluacija informacija dobivenih na ljudima 3) Razvrstavanje i označivanje te 4) Izvođenje DNEL-ova.

Evaluacija informacija koje nisu dobivene na ljudima:

- Identifikaciju rizika za učinak na temelju svih dostupnih informacija koje nisu dobivene na ljudima.
- Ustanoviti odnos kvantitativna doza (koncentracija)-odgovor (učinak).

Kad nije moguće ustanoviti odnos kvantitativna doza (koncentracija)-odgovor (učinak), mora se uključiti kvalitativna procjena.

Odabir ispitivanja i deskriptor doze koji će se proslijediti u procjenu rizika moraju se temeljiti na sljedećim pravilima:

- Obično se mora odabrati ispitivanje s najnižim deskriptorom doze. Međutim, u obzir se mora uzeti nekoliko drugih čimbenika, npr. provođenje ispitivanja, adekvatnost, relevantnost vrste na kojoj se provodilo ispitivanje, kvaliteta rezultata i valjanost testa.
- Ako nije odabrano ispitivanje s najnižim deskriptorom doze, to se mora u potpunosti opravdati.

Za identifikaciju DNEL-a (DNEL-ova) mora se uzeti u obzir sljedeće:

- DNEL mora prikazivati vjerojatni put (putove), trajanje i učestalost izloženosti.
- Za neke krajnje točke (npr. mutagenost), može biti da dostupne informacije ne omogućuju izvođenje DNEL-a.
- Ovisno o identificiranim uporabama (i očekivanoj izloženosti) može biti potrebno identificirati različite DNEL-ove za svaku relevantnu ljudsku populaciju.

Pri izvođenju DNEL-ova moraju se uzeti u obzir sljedeći čimbenici:

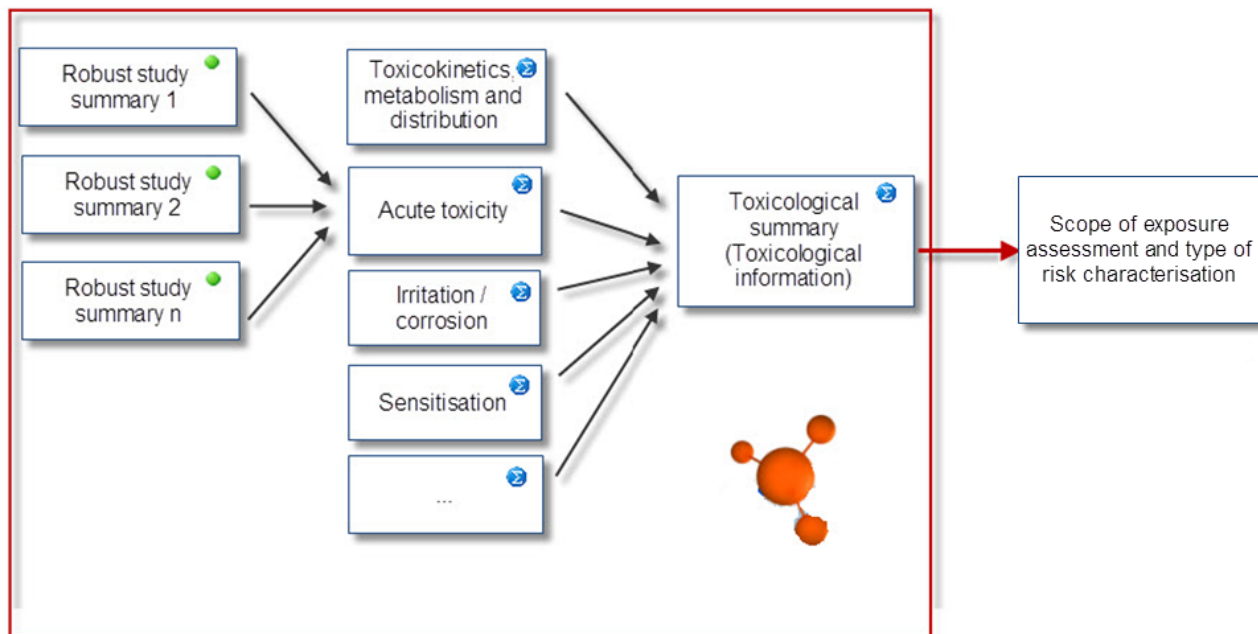
- Neodređenost uzrokovana eksperimentalnim podacima te varijacije između vrsta i unutar vrste.
- Priroda i težina učinaka.
- Osjetljivost ljudske populacije na koju se primjenjuje informacija o izloženosti.

Ako se DNEL ne može izvesti, to će se jasno navesti i u potpunosti opravdati.

3. TIJEK RADA

Slika 1 predstavlja glavni tijek rada od prijave dostupnih ispitivanja po pojedinim krajnjim točkama do izvođenja Toksikološkog sažetka u IUCLID-u za tvari koje iznose do 10 tona ili više godišnje, što se potom koristi u procjeni izloženosti i karakterizaciji rizika.

Slika 1: Tijek rada za toksikološke sažetke



EN	HR
Robust study summary 1	Detaljan sažetak studije 1
Robust study summary 2	Detaljan sažetak studije 2
Robust study summary n	Detaljan sažetak studije n
Toxicokinetics, metabolism and distribution	Toksikokinetika, metabolizam i distribucija
Acute toxicity	Akutna toksičnost
Irritation / corrosion	Nadraživanje / nagrivanje
Sensitisation	Izazivanje preosjetljivosti
Toxicological summary (Toxicological information)	Toksikološki sažetak (toksikološke informacije)
Scope of exposure assessment and type of risk characterisation	Područje primjene procjene izloženosti i vrsta karakterizacije rizika

1. Postupak počinje prijavom detaljnog sažetka ispitivanja u zapisima krajnjih točaka ispitivanja IUCLID-a. Ovaj je korak opisan u Praktičnom vodiču 3: Kako prijaviti detaljne sažetke ispitivanja.
2. Potom, ako je to moguće, odabire se jedan detaljni sažetak ispitivanja (npr. jedan zapis krajnje točke iz IUCLID-a) kako bi se koristio kao referencija sažetka krajnje točke. Međutim, ako je to potrebno, u obzir se mogu uzeti svi detaljni sažeci krajnjih točaka za specifičnu krajnju točku i može se na njih pozivati u sažetku krajnje točke. Sažetak krajnje točke mora uključivati i procjenu cijele baze podataka, raspravu o nalazima i razmatranje za razvrstavanje/ne-razvrstavanje.
3. Naposljetku, zajedno se prikazuju informacije svih sažetaka krajnjih točaka u (cjelokupnom) toksikološkom sažetku. Zaključci o riziku donose se na temelju izvođenja DNEL-a ili DMEL-a ili kvalitativnim zaključcima o riziku. Ovisno o zaključcima o riziku, određuje se cilj procjene izloženosti i vrsta karakterizacije rizika.

4. OD DETALJNIH SAŽETAKA ISPITIVANJA DO SAŽETAKA KRAJNJIH TOČAKA

U sljedećim odlomcima, osobi koja registrira pružaju se upute o tome kako popuniti polja vezana uz svaki toksikološki sažetak krajnjih točaka koji se može koristiti za izvođenje zaključaka o riziku.

4.1 Toksikokinetika, metabolizam i distribucija (7.1)

Ovaj sažetak krajnje točke u IUCLID-u uključuje:

- polje za slobodni tekst u kojem se navodi kratak opis dostupnih ključnih informacija;
- ključne vrijednosti za razinu potencijalne bioakumulacije i ključne vrijednosti apsorpcije za procjenu kemijske sigurnosti (CSA, eng. chemical safety assessment);
- polje za raspravu za daljnje objašnjenje i opravdanje izbora ključnih vrijednosti.

Slika 2: Primjer iz sažetka krajnje točke iz IUCLID-a za toksikokinetiku

Opis različitih polja dostupnih u sažetku krajnje točke: Niže su navedeni toksikokinetika, metabolizam i distribucija:

4.1.1 Kratak opis ključnih informacija

U ovom polju za tekst moraju se opisati glavne informacije iz ispitivanja za apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje ili opažanja temeljena na fizikalno-kemijskim svojstvima.

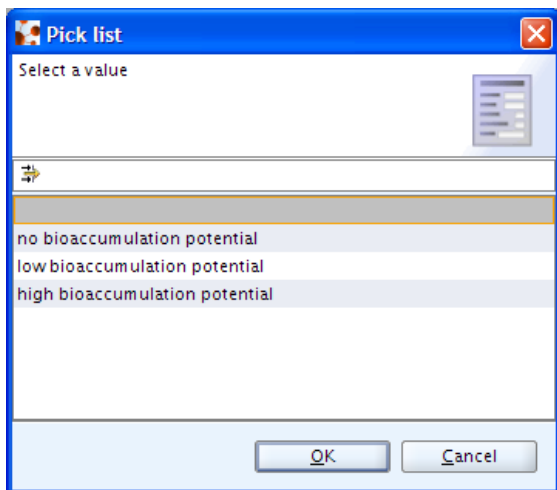
4.1.2 Ključne vrijednosti za procjenu kemijske sigurnosti

U ovom odlomku moraju se navesti ključne vrijednosti razina bioakumulacije i apsorpcije. Ove se informacije koriste za primjer u kontekstu ekstrapolacije između različitih putova ili za razmatranje potencijalne unutarnje doze u CSA.

4.1.2.1 Potencijal bioakumulacije

Zaključni unos za potencijal bioakumulacije može se unijeti odabirući jedan od dostupnih unosa na popisu za odabir (pogledajte sliku niže).

Slika 3: Popis za odabir u IUCLID-u za bioakumulaciju



Informacije se obično temelje na fizikalno-kemijskim svojstvima (log Kow, molekularna struktura i molekularna težina) i metabolizmu (ako postoje dostupne informacije).

Logička podloga za naznačenu vrijednost može se objasniti dalje u polju za raspravu.

4.1.2.2 Brzine apsorpcije

Informacije se obično temelje na fizikalno-kemijskim svojstvima (log Kow, molekularna struktura i molekularna težina).

4.1.3 Rasprava

U ovom odlomku navodi se tumačenje rezultata. To uključuje na primjer:

- raspravu o potencijalnim nedostatnim podacima;
- relevantnost rezultata za procjenu rizika. Na primjer, u kojoj su mjeri rezultati ispitivanja na životinjama relevantni za zdravlje ljudi.

4.2 Akutna toksičnost (7.2)

Ovaj sažetak krajnjih točaka u IUCLID-u uključuje sljedeće sastavnice za svaki od putova izloženosti:

- popis za odabir za prijavu zaključka ove krajnje točke;
- poveznica na odabrane spise iz ispitivanja (detaljni sažetak ispitivanja) koji podržavaju zaključak;
- polje za slobodni tekst za opravdanje odabira ovog ispitivanja;
- vrsta deskriptora doze (s popisa za odabir) i vrijednost razine učinka koja je identificirana u tom ispitivanju;
- polje za slobodni tekst za opis kvalitete cijele baze podataka za tu krajnju točku.

Sljedeća polja za tekst dostupna su za davanje pročišćenih informacija o tri puta:

- polje za slobodni tekst za opis ključnih informacija izvedenih iz detaljnih sažetaka ispitivanja;
- polje za slobodni tekst za dodavanje daljnjih objašnjenja i argumentacije o zaključcima izvedenim za ovu krajnju točku (rasprava);
- polje za slobodni tekst za usporedbu sažetka krajnje točke s razvrstavanjem i kriterijima označavanja kako bi se opravdalo razvrstavanje ili njegov izostanak.

Slika 4: Primjer iz sažetka krajnje točke za akutnu toksičnost iz IUCLID-a

The screenshot displays the IUCLID software interface for managing endpoint data. The main window is titled 'Endpoint summary: Acute Toxicity'. On the left, a navigation tree shows the hierarchy of REACH registration data, with 'Acute Toxicity' selected. The main content area is divided into several sections:

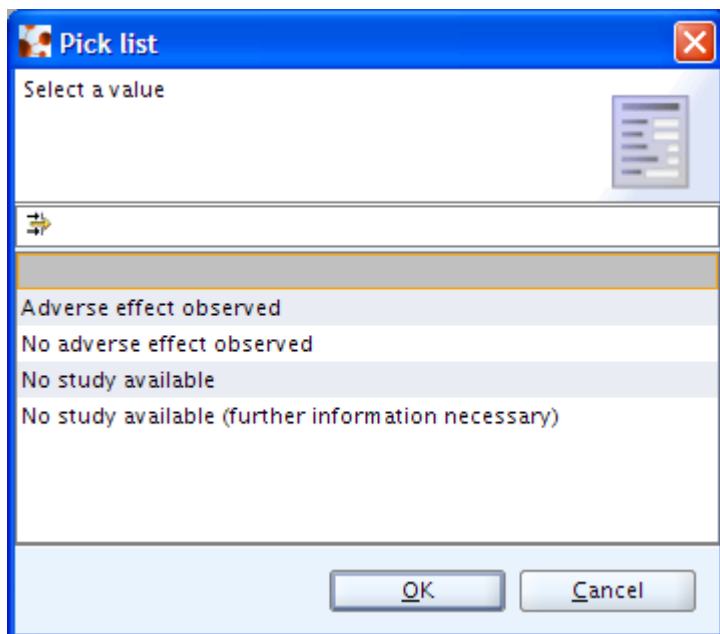
- Administrative Data:** A section for general administrative information.
- Acute toxicity: via oral route:** This section contains the following fields:
 - Endpoint conclusion:** A dropdown menu set to 'No adverse effect observed'.
 - Endpoint selection:** A dropdown menu set to 'Acute toxicity: oral.001 Smith & Jones 2005'.
 - Justification for selection:** A text field containing 'Only one study available'.
 - Effect level:** A dropdown menu set to 'discriminating dose'.
 - Dose:** A text input field containing '2000'.
 - Unit:** A dropdown menu set to 'mg/kg bw'.
 - Quality of whole database:** A text field containing 'The study is a GLP compliant and has Klimisch score 1.'
- Acute toxicity: via inhalation route:** This section is partially visible and contains similar fields to the oral route section.

Za sve tri krajnje točke (oralna, inhalacijska i kožna akutna toksičnost) mora se odabrati "endpoint conclusion" (zaključak krajnje točke). Zaključak krajnje točke mora se temeljiti na smrtnosti životinja. Mora se uzeti u obzir i priroda i reverzibilnost drugih ozbiljnih učinaka osim smrtnosti.

4.2.1 Zaključak krajnje točke

Popis za odabir dostupan za zaključak krajnje točke jest:

Slika 5: IUCLID za zaključak krajnje točke za akutnu toksičnost



Sljedeća tablica daje pregled različitih mogućnosti izbora koje su dostupne u IUCLID-u.

Mogućnosti izbora za zaključak krajnje točke	Kad je izbor odgovarajuć
Uočeni štetni učinci	Ako se u bilo kojem od ispitivanja javlja smrtnost ili teški učinci. (Valja imati na umu da se humano žrtvovane životinje uslijed boli i patnje vezane uz spojeve moraju zabilježiti kao smrti povezane sa spojem).
Nisu uočeni štetni učinci	Ako postoji dostupno ispitivanje i ako ni jedna životinja nije uginula te ako pri graničnoj razini doze nisu uočeni teški učinci
Ne postoji dostupno ispitivanje	Dati opravdanje
Ne postoji dostupno ispitivanje (potrebne su dodatne informacije)	Nije relevantno za akutnu toksičnost jer nije potreban prijedlog testiranja za provođenje ispitivanja u Prilogu VII. ili VIII.

4.2.2 Odabir krajnje točke (odabir detaljnog sažetka ispitivanja)

Ovdje se može odabrati poveznica za detaljni sažetak ispitivanja na kojem se temelje zaključci sažetka krajnje točke. Putem ove poveznice može se pronaći izvor informacija za daljnje procjene i korake izvještavanja. Potrebno je odabrati ispitivanje koje se bavi temom koja izaziva najviše zabrinutosti. U načelu, ako postoje podaci dobiveni na ljudima, oni se moraju koristiti. Međutim, rijetko postoje pouzdani deskriptori doze na temelju podataka dobivenih na ljudima.

Prilikom odabira detaljnog sažetka ispitivanja u obzir se, između ostalog, moraju uzeti sljedeći čimbenici: 1) kvaliteta ispitivanja, npr. Klimischev zbroj, 2) trajanje ispitivanja, 3) je li ispitivanje u skladnosti s GLP-om (eng. good laboratory practice, dobra laboratorijska praksa). Prednost imaju dostupni epidemiološki podaci u slučaju da su pouzdani i relevantni.

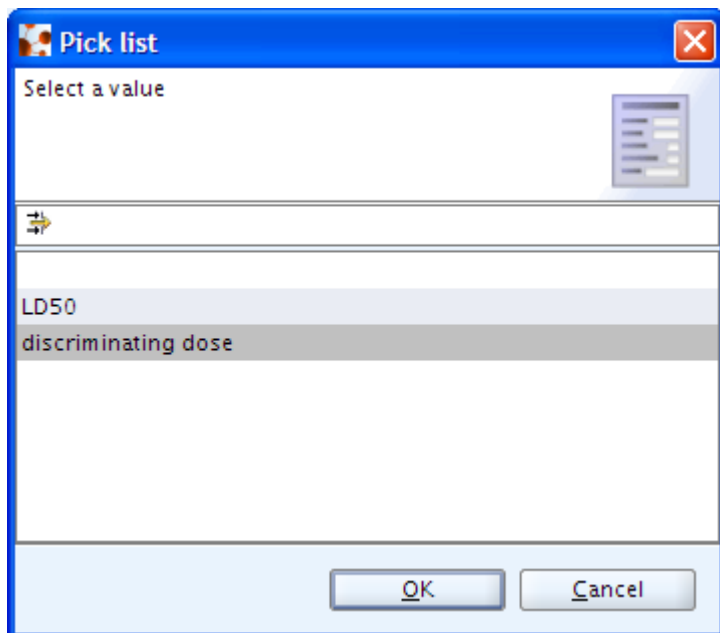
4.2.3 Opravdanje odabira

Opravdanje odabira potrebno je osobito ako nije odabrano ispitivanje (detaljni sažetak ispitivanja) s najnižim deskriptorom doze. Opravdanje može uključivati, na primjer, da je ispitivanje s najnižim deskriptorom doze slabe kvalitete ili da uočeni učinak nije relevantan za

ljude. Opravdanje se mora navesti uvijek ako za sažetak krajnje točke nije odabran detaljni sažetak ispitivanja.

4.2.4 Razina učinka

Slika 6: Popis za odabir u IUCLID-u za razinu učinka akutne toksičnosti



Obično se mora odabrati LD50 (letalna doza) (LC50 (letalna koncentracija) za inhalaciju). Ako nije uočen štetni učinak, razina učinka jednaka je graničnoj dozi.

4.2.5 Kvaliteta cijele baze podataka

Moraju se razmotriti sljedeći čimbenici koji mogu utjecati na procjenu rizika:

- Do koje mjere dostupne informacije u cjelini zadovoljavaju podatke na temelju tonaže koji su potrebni za REACH (cjelovitost baze podataka)?
- Pouzdanost i dosljednost kroz različita ispitivanja: u obzir se moraju uzeti kvaliteta metode ispitivanja, veličina i statistička snaga dizajna ispitivanja, biološka prihvatljivost, odnos doza-odgovor i statističko testiranje.

4.2.6 Kratak opis ključnih informacija

Ovdje se moraju navesti glavni nalazi.

4.2.7 Rasprava

U ovom odlomku mora se navesti tumačenje rezultata. To uključuje na primjer:

- Raspravu o potencijalnim nedostatnim podacima
- Relevantnost rezultata za procjenu rizika. Na primjer, u kojoj su mjeri rezultati ispitivanja na životinjama relevantni za zdravlje ljudi.

4.2.8 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja

Sažetak krajnje točke mora se usporediti s kriterijima za razvrstavanje. Moraju se navesti razlozi za ispunjavanje ili neispunjavanje kriterija za razvrstavanje.

Samo razvrstavanje je navedeno u odlomku 2. IUCLID-a.

4.3 Nadraživanje/nagrivanje (7.3)

Ovaj sažetak krajnjih točaka u IUCLID-u uključuje sljedeće sastavnice za svaki od putova izloženosti:

- Popis za odabir za prijavu zaključka ove krajnje točke;
- Popis za odabir za označavanje razine učinka prema kvaliteti.
- Za nadraživanje/nagrivanje kože i očiju dodatno su dostupne sljedeće sastavnice:
- Poveznica na odabrane spise iz ispitivanja (detaljni sažetak ispitivanja) koji podržavaju zaključak;
- Polje za slobodni tekst za opravdanje odabira ovog ispitivanja;

Sljedeća polja za tekst dostupna su za davanje pročišćenih informacija o tri puta:

- Polje za slobodni tekst za kratki opis ključnih informacija izvedenih iz detaljnih sažetaka ispitivanja
- Polje za slobodni tekst za dodavanje daljnjih objašnjenja i argumentacije o zaključcima izvedenim za ovu krajnju točku (rasprava)
- Polje za slobodni tekst za usporedbu sažetka krajnje točke s razvrstavanjem i kriterijima označavanja kako bi se opravdalo razvrstavanje ili njegov izostanak.

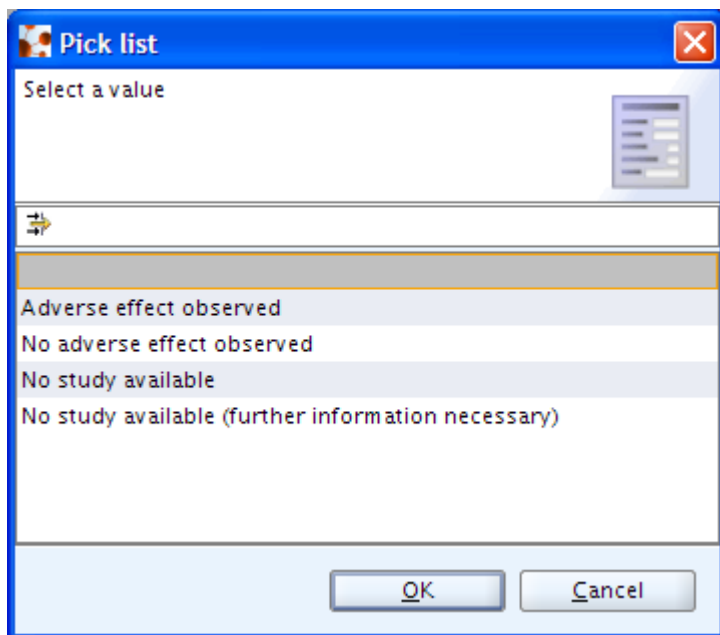
Obratiti pozornost: respiratorno nadraživanje nije uključeno u ovom odlomku.

Slika 7: Primjer iz sažetka krajnje točke za nadraživanje u IUCLID-u

4.3.1 Zaključak krajnje točke

Popis za odabir dostupan za zaključak krajnje točke jest:

Slika 8: Popis za odabir za zaključak krajnje točke u IUCLID-u



Sljedeća tablica daje pregled različitih dostupnih mogućnosti izbora.

Mogućnosti izbora za zaključak krajnje točke	Kad je izbor odgovarajuć
Uočeni štetni učinci	Lijek zadovoljava kriterije razvrstavanja za nadraživanje/nagrivanje/ozbiljno oštećenje očiju
Nisu uočeni štetni učinci	Lijek ne zadovoljava kriterije razvrstavanja za odgovarajuću krajnju točku
Ne postoji dostupno ispitivanje	Dati opravdanje
Ne postoji dostupno ispitivanje (potrebne su dodatne informacije)	Nije relevantno za nadraživanje/nagrivanje kože/očiju jer nije potreban prijedlog testiranja za provođenje ispitivanja u Prilogu VII. ili VIII.

4.3.2 Odabir krajnje točke (odabir detaljnog sažetka ispitivanja)

Ovdje se može odabrati poveznica za detaljni sažetak ispitivanja na kojem se temelji zaključak sažetka krajnje točke. Putem ove poveznice može se pronaći izvor informacija za daljnje procjene i korake izvještavanja. Potrebno je odabrati ispitivanje koje izaziva najviše zabrinutosti. U načelu, ako postoje podaci dobiveni na ljudima, oni se moraju koristiti. Međutim, rijetko postoje pouzdani deskriptori doze na temelju podataka dobivenih na ljudima.

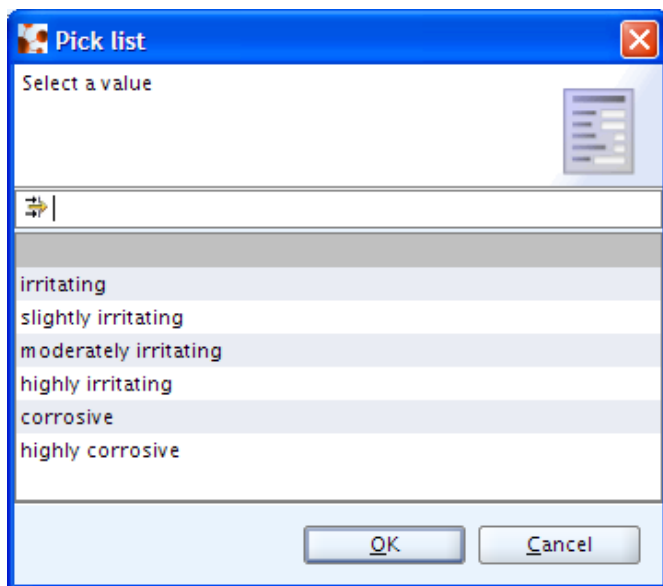
Sljedeći čimbenici, između ostalih, moraju se uzeti u obzir prilikom odabira detaljnog sažetka ispitivanja: 1) kvaliteta ispitivanja, npr. Klimischev zbroj, 2) trajanje ispitivanja, 3) je li ispitivanje u skladnosti s GLP-om (eng. good laboratory practice, dobra laboratorijska praksa). Prednost imaju dostupni epidemiološki podaci u slučaju da su pouzdani i relevantni.

4.3.3 Opravdanje odabira

Opravdanje odabira potrebno je osobito ako nije odabrano ispitivanje (detaljni sažetak ispitivanja) s najnižim deskriptorom doze. Na primjer, opravdanje može uključivati da je ispitivanje s najnižim deskriptorom doze slabe kvalitete ili da uočeni učinak nije relevantan za ljude. Opravdanje se mora navesti uvijek kad za sažetak krajnje točke nije odabran detaljni sažetak ispitivanja.

4.3.4 Razina učinka

Slika 9: Popis za odabir za razinu nadraživanja/nagrivanja kože/očiju u IUCLID-u



Mora se odabrati razina učinka ako tvar zadovoljava kriterije razvrstavanja za nagrizanje/nadraživanje. Ako se tvar razvrsta u Kategoriju 1A, 1B ili 1C za kožu i Kategoriju 1 za oči, mora se odabrati razina učinka "corrosive" (nagrizajuće). Ako se tvar razvrsta u Kategoriju 2 (i koža i oči), mora se odabrati razina učinka "irritating" (nadražujuće).

4.3.5 Kratak opis ključnih informacija

Ovdje se moraju navesti glavni nalazi iz odabranih ispitivanja.

4.3.6 Rasprava

U ovom odlomku mora se navesti tumačenje rezultata. To uključuje na primjer:

- Raspravu o potencijalnim nedostatnim podacima.
- Relevantnost rezultata za procjenu rizika. Na primjer, u kojoj su mjeri rezultati ispitivanja na životinjama relevantni za zdravlje ljudi.

4.3.7 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja

Ovdje se zaključci krajnje točke moraju usporediti s kriterijima za razvrstavanje. Moraju se navesti razlozi za ispunjavanje ili neispunjavanje kriterija za razvrstavanje. Samo razvrstavanje je navedeno u odlomku 2. IUCLID-a. Također imajte na umu da se zaključci za krajnju točku za nadraživanje/nagrivanje temelje na razvrstavanje. Ako je primjenjivo, mora se objasniti zašto štetni učinci prijavljeni u detaljnim sažecima ispitivanja ne dovode do razvrstavanja tvari (i stoga "no hazard identified" ("nije uočen rizik")).

4.4 Izazivanje preosjetljivosti (7.4)

Ovaj sažetak krajnjih točaka u IUCLID-u uključuje sljedeće sastavnice za svaki od putova izloženosti:

- popis za odabir za prijavu zaključka ove krajnje točke;
- poveznica na zapis odabranog ispitivanja (detaljni sažetak ispitivanja) koje podržava zaključak;
- polje za slobodni tekst za opravdanje odabira ovog ispitivanja;

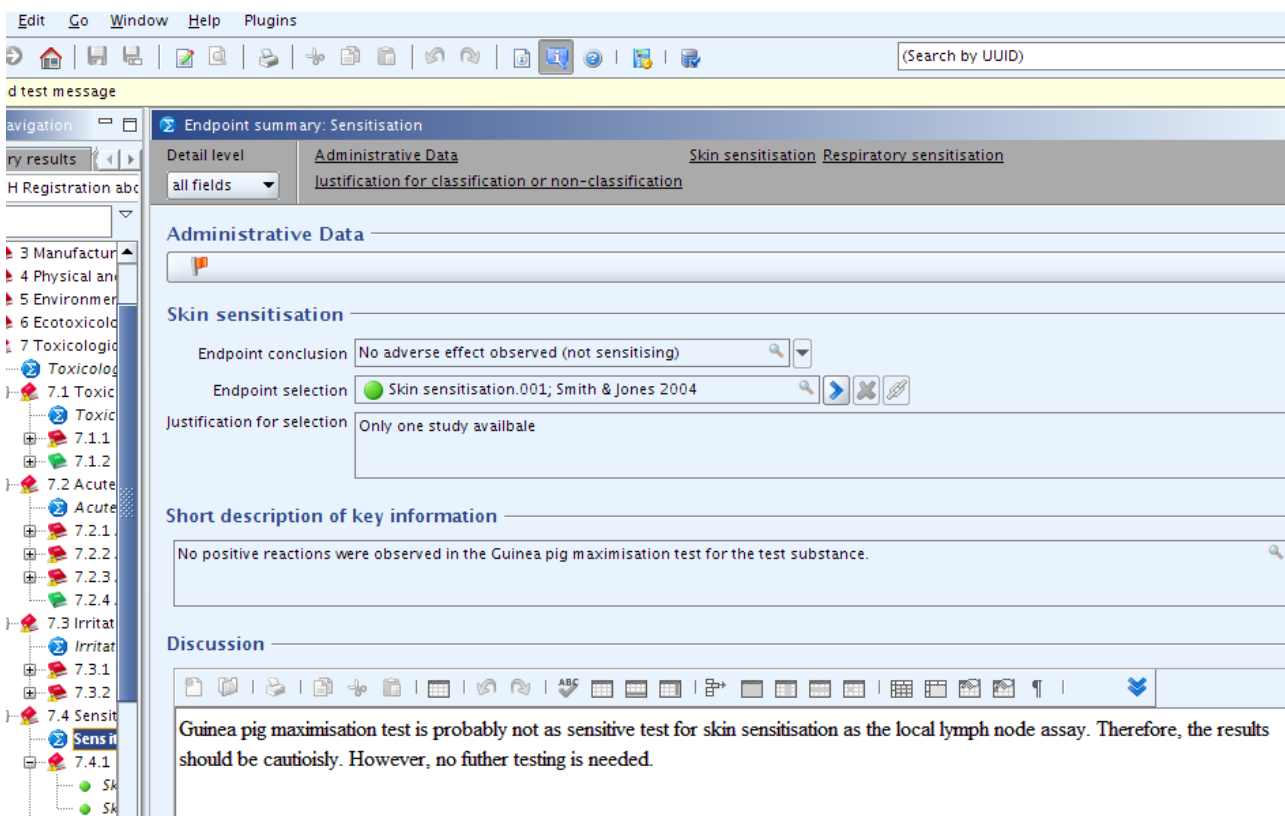
- polje za slobodni tekst za kratki opis ključnih informacija izvedenih iz detaljnih sažetaka ispitivanja
- polje za slobodni tekst za dodavanje daljnjih objašnjenja i argumentacije o zaključcima izvedenim za ovu krajnju točku (rasprava);

Sljedeće polje za tekst dostupno je za davanje pročišćenih informacija o dva puta:

- polje za slobodni tekst za usporedbu sažetka krajnje točke s razvrstavanjem i kriterijima označavanja kako bi se opravdao razvrstavanje ili njegov izostanak.

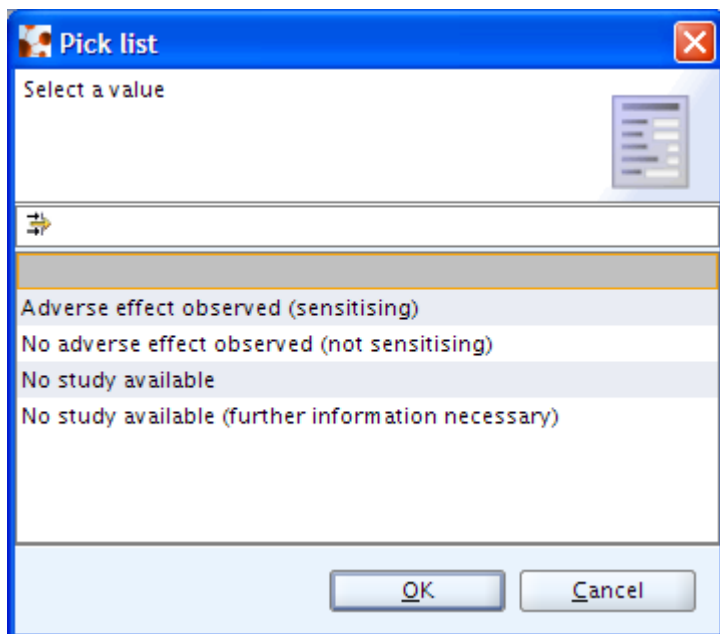
Obratiti pozornost: ovaj odlomak ne pokriva respiratorno izazivanje preosjetljivosti

Slika 10: Primjer iz sažetka krajnje točke iz IUCLID-a za izazivanje preosjetljivosti i dodiru s kožom



4.4.1 Zaključak krajnje točke

Popis za odabir dostupan za zaključak krajnje točke jest:

Slika 11: Popis za odabir zaključka za izazivanje preosjetljivosti u IUCLID-u

Sljedeća tablica daje pregled različitih dostupnih mogućnosti izbora.

Mogućnosti izbora za zaključak krajnje točke	Kad je izbor odgovarajuć
Uočeni štetni učinci	Tvar se razvrstava za izazivanje preosjetljivosti
Nisu uočeni štetni učinci	Tvar se ne razvrstava za izazivanje preosjetljivosti
Ne postoji dostupno ispitivanje	Dati opravdanje
Ne postoji dostupno ispitivanje (potrebne su dodatne informacije)	Nije relevantno za akutno izazivanje preosjetljivosti jer nije potreban prijedlog testiranja za provođenje ispitivanja u Prilogu VII. ili VIII.

4.4.2 Odabir krajnje točke (odabir detaljnog sažetka ispitivanja)

Ovdje se može odabrati poveznica za detaljni sažetak ispitivanja na kojem se temelji zaključak sažetka krajnje točke. Putem ove poveznice može se pronaći izvor informacija za daljnje procjene i korake izvještavanja. Potrebno je odabrati ispitivanje koje izaziva najviše zabrinutosti. U načelu, ako postoje podaci dobiveni na ljudima, oni se moraju koristiti. Međutim, rijetko postoje pouzdani deskriptori doze na temelju podataka dobivenih na ljudima.

Prilikom odabira detaljnog sažetka ispitivanja u obzir se, između ostalog, moraju uzeti sljedeći čimbenici: 1) kvaliteta ispitivanja, npr. Klimischev zbroj, 2) trajanje ispitivanja, 3) je li ispitivanje u skladnosti s GLP-om (eng. good laboratory practice, dobra laboratorijska praksa). Prednost imaju dostupni epidemiološki podaci ili drugi podaci dobiveni na ljudima u slučaju da su pouzdani i relevantni.

4.4.3 Opravdanje odabira

Opravdanje odabira potrebno je osobito ako nije odabrano ispitivanje (detaljni sažetak ispitivanja) s najnižim deskriptorom doze. Na primjer, opravdanje može uključivati da je ispitivanje s najnižim deskriptorom doze slabe kvalitete ili da uočeni učinak nije relevantan za ljude. Opravdanje se mora navesti uvijek kad za sažetak krajnje točke nije odabran detaljni sažetak ispitivanja.

4.4.4 Kratak opis ključnih informacija

Ovdje se moraju navesti glavni nalazi.

4.4.5 Rasprava

U ovom odlomku mora se navesti tumačenje rezultata. To uključuje na primjer:

- Raspravu o potencijalnim nedostatnim podacima.
- Relevantnost rezultata za procjenu rizika. Na primjer, u kojoj su mjeri rezultati ispitivanja na životinjama relevantni za zdravlje ljudi.

4.4.6 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja

U ovom odlomku sažeci krajnje točke moraju se usporediti s kriterijima za razvrstavanje. Moraju se navesti razlozi za ispunjavanje ili neispunjavanje kriterija za razvrstavanje. Samo razvrstavanje je navedeno u odlomku 2. IUCLID-a.

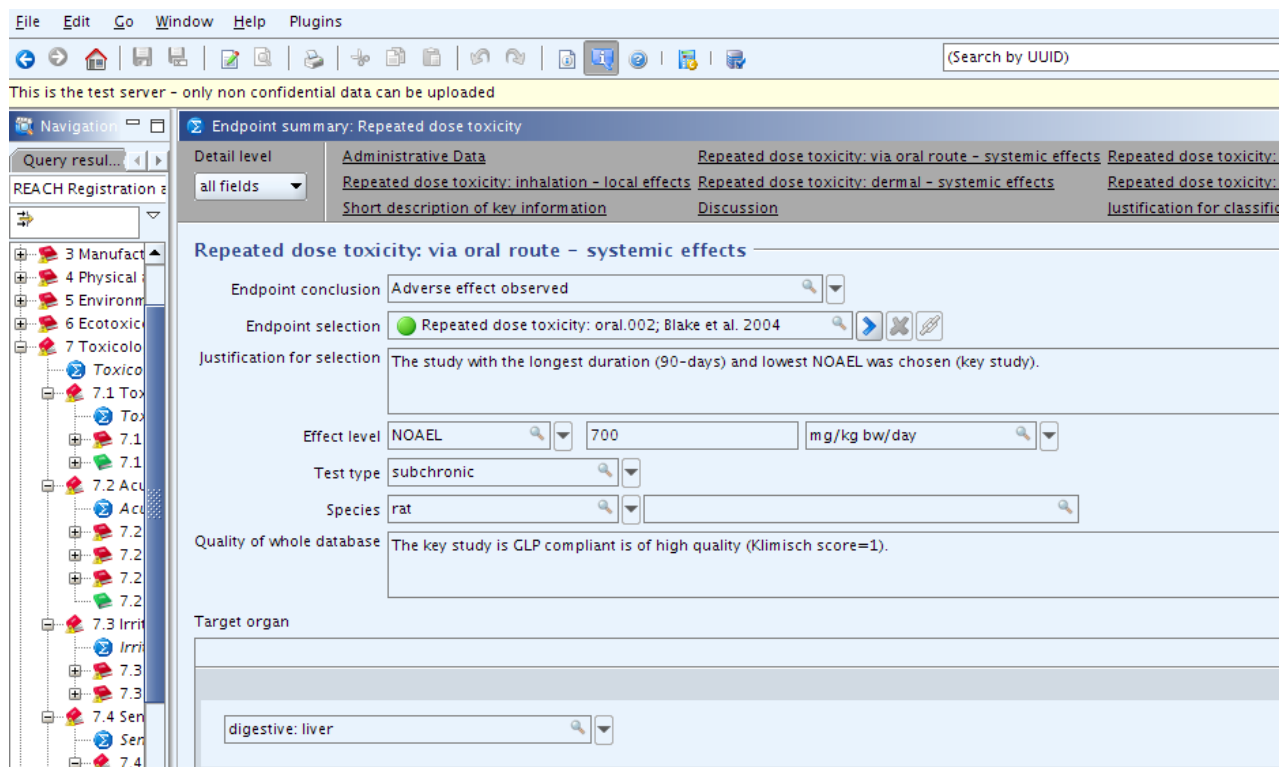
4.5 Toksičnost ponovljene doze (7.5)

Ovaj odlomak odnosi se i na krajnje točke 7.9.1 Neurotoksičnost i 7.9.2 Imunotoksičnost. Ovaj sažetak krajnje točke u IUCLID-u uključuje sljedeće sastavnice za svaki od putova izloženosti:

- popis za odabir za prijavu zaključka ove krajnje točke;
- poveznica na odabrane spise iz ispitivanja (detaljni sažetak ispitivanja) koji podržavaju zaključak;
- polje za slobodni tekst za opravdanje odabira ovog ispitivanja;
- vrsta deskriptora doze (s popisa za odabir) i vrijednost razine učinka koja je identificirana u tom ispitivanju;
- popis za odabir vrste testa i popis za odabir vrste u tom ispitivanju;
- polje za slobodni tekst za opis kvalitete cijele baze podataka za tu krajnju točku;
- popis za odabir ciljnog organa koji izaziva najviše zabrinutosti.

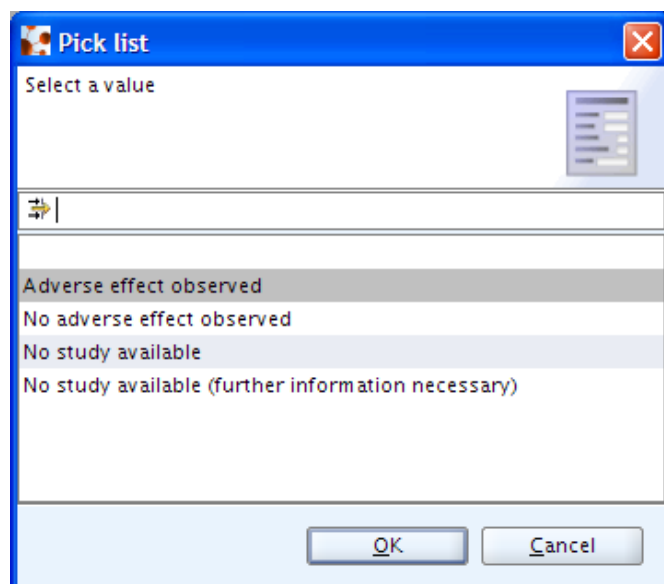
Sljedeća polja za tekst dostupna su za davanje pročišćenih informacija o tri puta (oralni, dermalni i inhalacijski):

- polje za slobodni tekst za kratki opis ključnih informacija izvedenih iz detaljnih sažetaka ispitivanja
- polje za slobodni tekst za dodavanje daljnjih objašnjenja i argumentacije o zaključcima izvedenim za ovu krajnju točku (rasprava)
- polje za slobodni tekst za usporedbu sažetka krajnje točke s razvrstavanjem i kriterijima označivanja kako bi se opravdalo razvrstavanje ili njegov izostanak.

Slika 12: Primjer iz sažetka krajnje točke iz IUCLID-a za toksičnost ponovljene doze

4.5.1 Zaključak krajnje točke

Popis za odabir dostupan za zaključak krajnje točke jest:

Slika 13: Popis za odabir u IUCLID-u zaključka krajnje točke za toksičnost ponovljene doze

Sljedeća tablica daje pregled različitih dostupnih mogućnosti izbora.

Mogućnosti izbora za zaključak krajnje točke	Kad je izbor odgovarajuć
Uočeni štetni učinci	Štetni učinak je uočen na razini ili ispod razine granične doze
Nisu uočeni štetni učinci	Štetni učinak nije uočen na razini ili ispod razine granične doze
Ne postoji dostupno ispitivanje	Navedite opravdanje
Ne postoji dostupno ispitivanje (potrebne su dodatne informacije)	Dosje sadrži prijedlog testiranja za toksičnost ponovljene doze (ispitivanje od 90 dana)

4.5.2 Odabir krajnje točke (odabir detaljnog sažetka ispitivanja)

Ovdje se može odabrati poveznica za detaljni sažetak ispitivanja na kojem se temelji zaključak sažetka krajnje točke. Putem ove poveznice može se pronaći izvor informacija za daljnje procjene i korake izvještavanja. Potrebno je odabrati ispitivanje koje izaziva najviše zabrinutosti. U načelu, ako postoje podaci dobiveni na ljudima, oni se moraju koristiti. Međutim, rijetko postoje pouzdani deskriptori doze na temelju podataka dobivenih na ljudima.

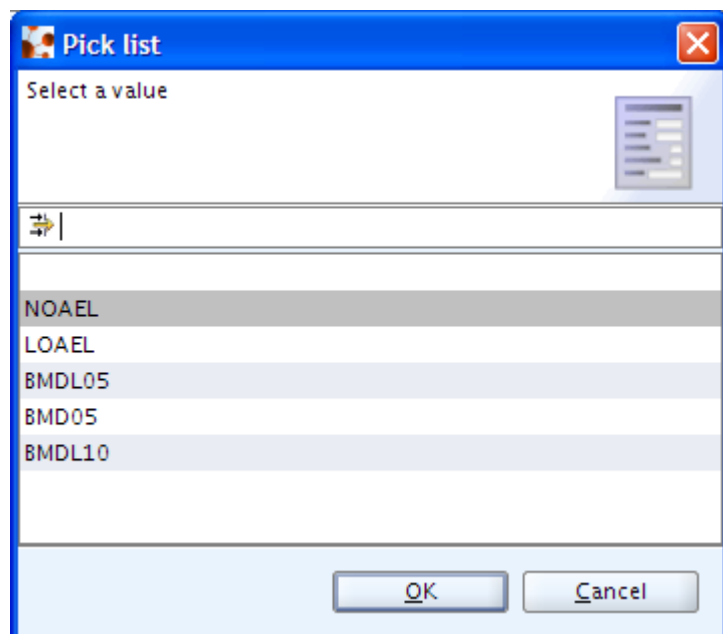
Sljedeći čimbenici, između ostalih, moraju se uzeti u obzir prilikom odabira detaljnog sažetka ispitivanja: 1) kvaliteta ispitivanja, npr. Klimischev zbroj, 2) trajanje ispitivanja, 3) je li ispitivanje u skladnosti s GLP-om (eng. good laboratory practice, dobra laboratorijska praksa). Prednost imaju dostupni epidemiološki podaci u slučaju da su pouzdani i relevantni.

4.5.3 Opravdanje odabira

Potrebno je posebno objašnjenje odabira ako se odabere kratkoročno (npr. ispitivanje od 28 dana) umjesto dugoročnog ispitivanja (npr. ispitivanje od 90 dana), ispitivanje niske kvalitete umjesto ispitivanja visoke kvalitete ili ispitivanje koje nije prema GLP-u umjesto ispitivanja koje je sukladno s GLP-om.

4.5.4 Razina učinka

Slika 14: Popis za odabir razine učinka za toksičnost ponovljene doze u IUCLID-u

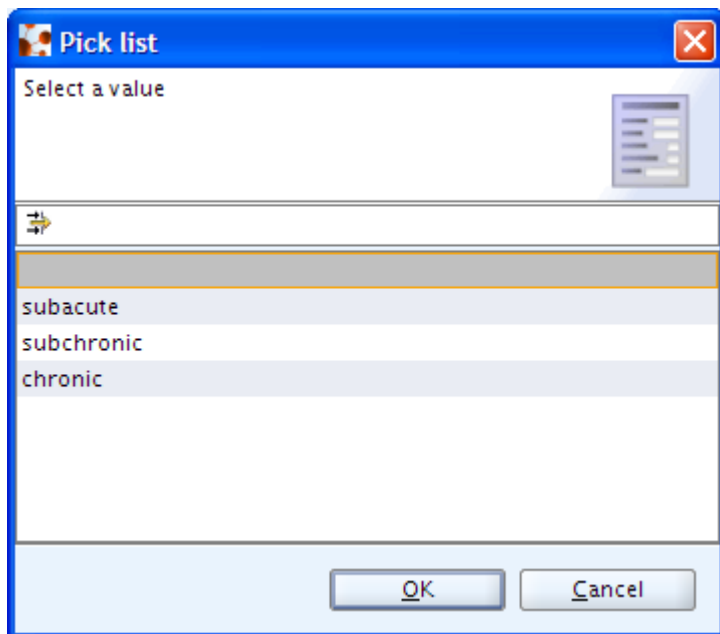


Primarni deskriptor doze u ovom sažetku krajnje točke je NOAEL (eng. No Observed Adverse Effect Level, razina na kojoj nije uočen štetan učinak) ili NOAEC (eng. No Observed Adverse Effect Concentration, koncentracija na kojoj nije uočen štetan učinak) - u nekim ispitivanjima i

BMDL (eng. Benchmark Dose Level, referentna doza). LOAEL (eng. Lowest Observed Adverse Effect Level, najniža razina pri kojoj je uočen štetan učinak) i LOAEC (eng. Lowest Observed Adverse Effect Concentration, najniža koncentracija pri kojoj je uočen štetan učinak) smiju se koristiti samo ako NOEL/NOAEC nisu dostupni. Ako je deskriptor doze u detaljnom sažetku ispitivanja izražen u ppm/ppb, on se prvo mora pretvoriti u ng/m³ ili µg/m³ ili mg/m³. Za inhalacijske ili dermalne putove postoji mogućnost prijave rezultata o lokalnim učincima.

4.5.5 Vrsta testa

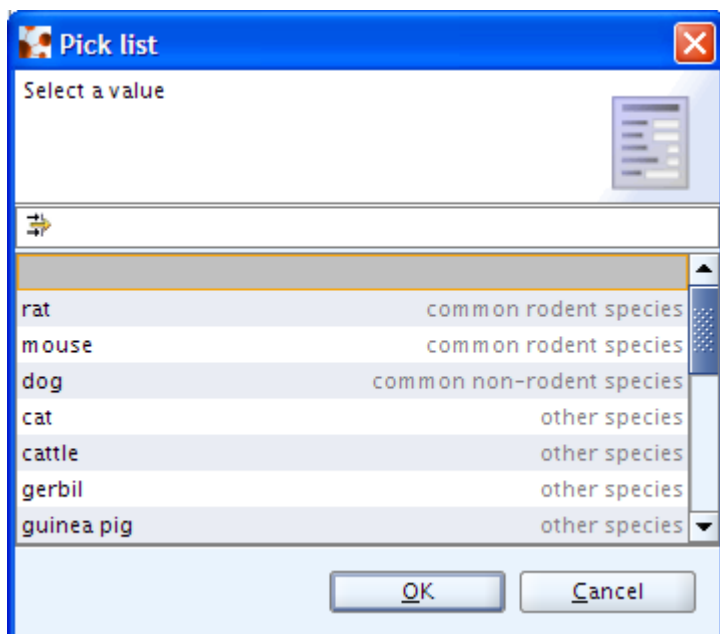
Slika 15: Popis za odabir vrste testa za toksičnost ponovljene doze u IUCLID-u



Vrsta testa mora biti ista kao u odabranom detaljnom sažetku ispitivanja. Te se informacije koriste u izvođenju DNEL-a.

4.5.6 Vrsta

Slika 16: Popis za odabir vrste za toksičnost ponovljene doze u IUCLID-u



Vrsta mora biti ista kao u odabranom detaljnom sažetku ispitivanja.

4.5.7 Kvaliteta cijele baze podataka

Moraju se razmotriti sljedeći čimbenici koji mogu utjecati na procjenu rizika:

- Do koje mjere dostupne informacije u cjelini zadovoljavaju podatke na temelju tonaže koji su potrebni za REACH (cjelovitost baze podataka).
- Pouzdanost i dosljednost kroz različita ispitivanja. Ovdje se u obzir mora uzeti kvaliteta metode ispitivanja, veličina i statistička snaga dizajna ispitivanja, biološka prihvatljivost, odnos doza-odgovor i statističko testiranje.

4.5.8 Ciljni organ

Ako postoji nekoliko ciljnih organa, mora se odabrati ciljni organ u kojem štetni učinak izaziva najviše zabrinutosti, npr. organ koji je povezan s deskriptorom doze.

4.5.9 Kratak opis ključnih informacija

Ovdje se moraju navesti glavni nalazi.

4.5.10 Rasprava

U ovom odlomku mora se navesti tumačenje rezultata. To uključuje na primjer:

- Raspravu o potencijalnim nedostatnim podacima.
- Relevantnost rezultata za procjenu rizika. Na primjer, u kojoj su mjeri rezultati ispitivanja na životinjama relevantni za zdravlje ljudi.

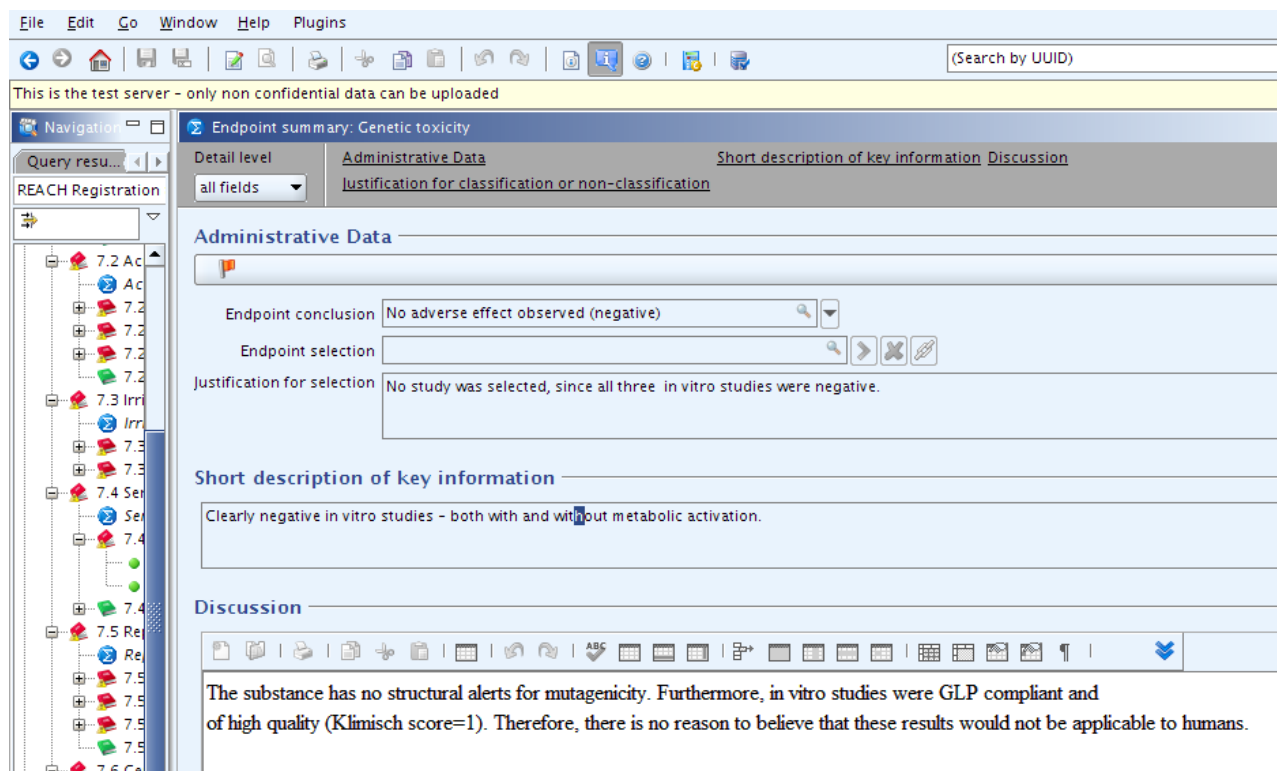
4.5.11 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja

U ovom odlomku zaključci krajnje točke moraju se usporediti s kriterijima za razvrstavanje. Moraju se navesti razlozi za ispunjavanje ili neispunjavanje kriterija za razvrstavanje. Samo je razvrstavanje navedeno u odlomku 2. IUCLID-a.

4.6 Genotoksičnost (7.6)

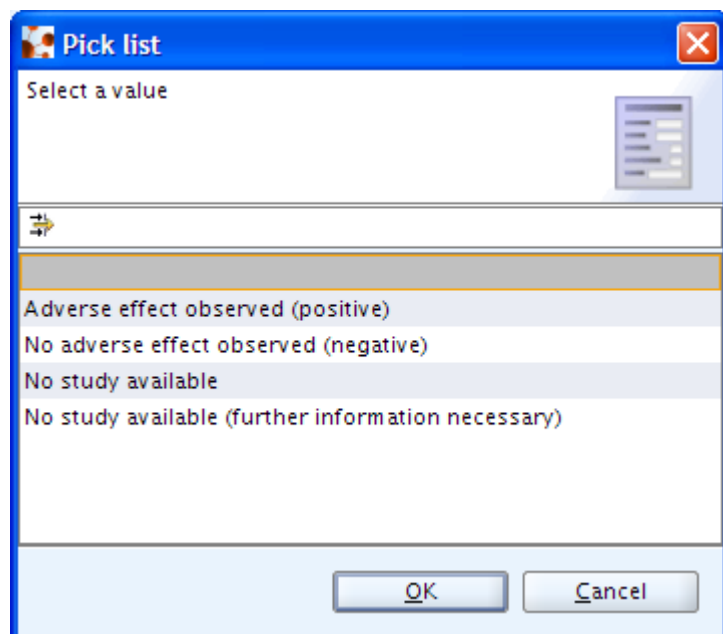
Sažetak krajnje točke u IUCLID-u uključuje sljedeće sastavnice:

- popis za odabir za prijavu zaključka ove krajnje točke;
- poveznica na odabrane spise iz ispitivanja (detaljni sažetak ispitivanja) koji podržavaju zaključak;
- polje za slobodni tekst za opravdanje odabira ovog ispitivanja;
- polje za slobodni tekst za kratki opis ključnih informacija izvedenih iz detaljnih sažetaka ispitivanja
- polje za slobodni tekst za dodavanje daljnjih objašnjenja i argumentacije o zaključcima izvedenim za ovu krajnju točku (rasprava);
- polje za slobodni tekst za usporedbu sažetka krajnje točke s razvrstavanjem i kriterijima označavanja kako bi se opravdalo razvrstavanje ili njegov izostanak.

Slika 17: Primjer iz sažetka krajnje točke u IUCLID-u za genotoksičnost

4.6.1 Zaključak krajnje točke

Popis za odabir dostupan za zaključak krajnje točke jest:

Slika 18: Popis za odabir zaključka krajnje točke za genotoksičnost u IUCLID-u

Sljedeća tablica daje pregled različitih dostupnih mogućnosti izbora.

Mogućnosti izbora za zaključak krajnje točke	Kad je izbor odgovarajuć
Uočeni štetni učinci	Tvar je mutagena, npr. pozitivno <i>in vivo</i> ispitivanje u bilo kojoj krajnjoj točki (mutacija gena/kromosomske aberacije).
Nisu uočeni štetni učinci	Tvar nije mutagena. Opći zaključak: tvar nije mutagena.
Ne postoji dostupno ispitivanje	Dati opravdanje
Ne postoji dostupno ispitivanje (potrebne su dodatne informacije)	Dosje sadrži prijedlog testiranja za genotoksičnost <i>in vivo</i> .

4.6.2 Odabir krajnje točke (odabir detaljnog sažetka ispitivanja)

Detaljni sažetak ispitivanja mora se odabrati u situacijama kada postoji samo jedno *in vitro* ispitivanje (Prilogu VII. tvari) ili ako u dosjeu postoji samo jedno pozitivno ispitivanje (*in vitro* ili *in vivo*). U svim drugim slučajevima ne treba odabrati detaljni sažetak ispitivanja.

4.6.3 Opravdanje odabira

Potrebno je posebno objašnjenje odabira ako se odabere kratkoročno umjesto dugoročnog ispitivanja, ispitivanje niske kvalitete umjesto ispitivanja visoke kvalitete ili ispitivanje koje nije prema GLP-u umjesto ispitivanja koje je sukladno s GLP-om.

4.6.4 Kratak opis ključnih informacija

Ovdje se moraju navesti glavni nalazi.

4.6.5 Rasprava

U ovom odlomku mora se navesti tumačenje rezultata. To uključuje na primjer:

- Raspravu o potencijalnim nedostatnim podacima.
- Relevantnost rezultata za procjenu rizika. Na primjer, u kojoj su mjeri rezultati ispitivanja na životinjama relevantni za zdravlje ljudi.

4.6.6 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja

U ovom odlomku zaključci krajnje točke moraju se usporediti s kriterijima za razvrstavanje. Moraju se navesti razlozi za ispunjavanje ili neispunjavanje kriterija za razvrstavanje. Samo razvrstavanje je navedeno u odlomku 2. IUCLID-a.

4.7 Karcinogenost (7.7)

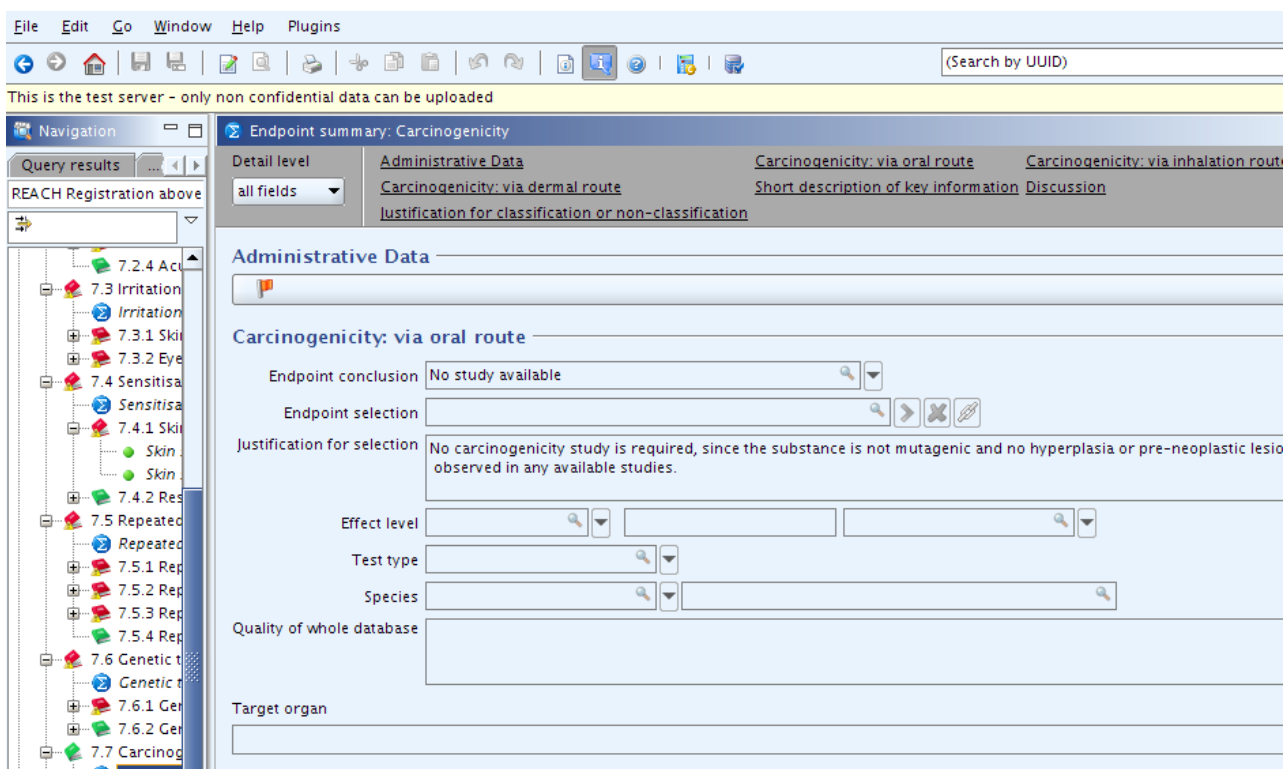
Ovaj sažetak krajnje točke u IUCLID-u uključuje sljedeće sastavnice za svaki od putova izloženosti:

- popis za odabir za prijavu zaključka ove krajnje točke;
- poveznica na odabrane spise iz ispitivanja (detaljni sažetak ispitivanja) koji podržavaju zaključak;
- polje za slobodni tekst za opravdanje odabira ovog ispitivanja;
- vrsta deskriptora doze (s popisa za odabir) i vrijednost razine učinka koja je identificirana u tom ispitivanju;
- popis za odabir vrste testa i popis za odabir vrste u tom ispitivanju;
- polje za slobodni tekst za opis kvalitete cijele baze podataka za tu krajnju točku;
- popis za odabir ciljnog organa koji izaziva najviše zabrinutosti.

Sljedeća polja za tekst dostupna su za davanje pročišćenih informacija o tri puta (oralni, dermalni i inhalacijski):

- polje za slobodni tekst za kratki opis ključnih informacija izvedenih iz detaljnih sažetaka ispitivanja;
- polje za slobodni tekst za dodavanje daljnjih objašnjenja i argumentacije o zaključcima izvedenim za ovu krajnju točku (rasprava);
- polje za slobodni tekst za usporedbu sažetka krajnje točke s razvrstavanjem i kriterijima označavanja kako bi se opravdalo razvrstavanje ili njegov izostanak.

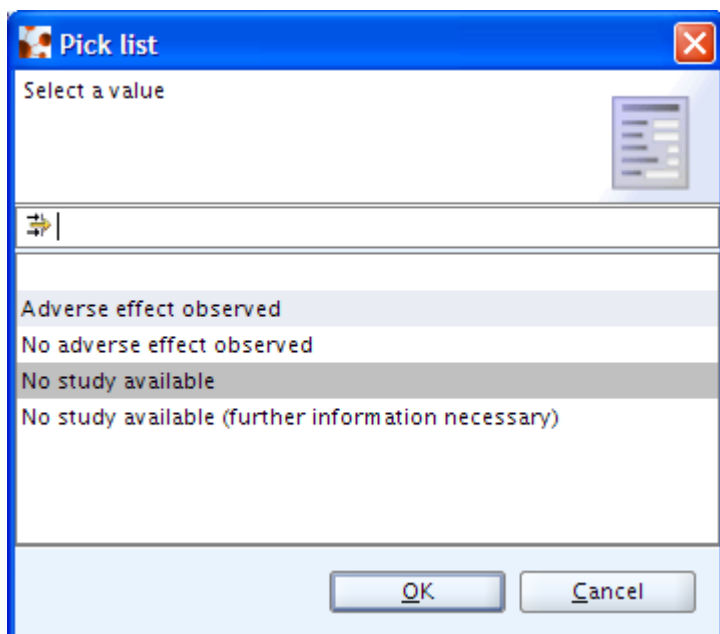
Slika 19: Primjer sažetka krajnje točke u IUCLID-u za karcinogenost kad ne postoji dostupno ispitivanje



4.7.1 Zaključak krajnje točke

Popis za odabir dostupan za zaključak krajnje točke jest:

Slika 20: Popis za odabir zaključka krajnje točke karcinogenosti u IUCLID-u



Sljedeća tablica objašnjava različite dostupne mogućnosti izbora.

Mogućnosti izbora za zaključak krajnje točke	Kad je izbor odgovarajuć
Uočeni štetni učinci	Tvar je karcinogena
Nisu uočeni štetni učinci	U dostupnom ispitivanju (ispitivanjima) nije utvrđeno da je tvar karcinogena
Ne postoji dostupno ispitivanje	Dati opravdanje
Ne postoji dostupno ispitivanje (potrebne su dodatne informacije)	Dosje sadrži prijedlog testiranja za karcinogenost

4.7.2 Odabir krajnje točke (odabir detaljnog sažetka ispitivanja)

Ovdje se može odabrati poveznica za detaljni sažetak ispitivanja na kojem se temelji zaključak sažetka krajnje točke. Putem ove poveznice može se pronaći izvor informacija za daljnje procjene i korake izvještavanja. Potrebno je odabrati ispitivanje koje izaziva najviše zabrinutosti. U načelu, ako postoje podaci dobiveni na ljudima, oni se moraju koristiti. Međutim, rijetko postoje pouzdani deskriptori doze na temelju podataka dobivenih na ljudima.

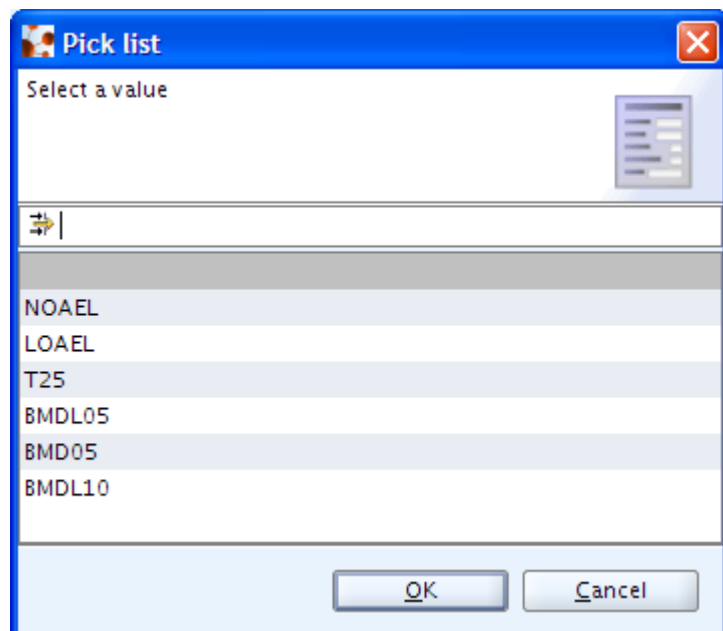
Sljedeći čimbenici, između ostalih, moraju se uzeti u obzir prilikom odabira detaljnog sažetka ispitivanja: 1) kvaliteta ispitivanja, npr. Klimischev zbroj, 2) trajanje ispitivanja, 3) je li ispitivanje u skladnosti s GLP-om (eng. good laboratory practice, dobra laboratorijska praksa). Prednost imaju dostupni epidemiološki podaci u slučaju da su pouzdani i relevantni.

4.7.3 Opravdanje odabira

Potrebno je posebno objašnjenje odabira ako se odabere kratkoročno umjesto dugoročnog ispitivanja, ispitivanje niske kvalitete umjesto ispitivanja visoke kvalitete ili ispitivanje koje nije prema GLP-u umjesto ispitivanja koje je sukladno s GLP-om.

4.7.4 Razina učinka

Slika 21: Popis za odabir razine učinka za karcinogenost u IUCLID-u



Odabir deskriptora doze mora se odnositi samo na karcinogeni učinak. Drugi učinci i deskriptori doze moraju se navesti u odlomku "Short description of key information" ("Kratki opis ključnih informacija").

Ako se pretpostavlja da ne postoji prag karcinogenosti, mora se odabrati T25. Drugi deskriptori doze moraju se odabrati ako je utvrđen prag karcinogenosti.

4.7.5 Vrsta testa

Većina ispitivanja karcinogenosti *in vivo* su kronična ispitivanja.

4.7.6 Vrsta

Vrsta mora biti ista kao u odabranom detaljnom sažetku ispitivanja.

4.7.7 Kvaliteta cijele baze podataka

Moraju se razmotriti sljedeći čimbenici koji mogu utjecati na procjenu rizika:

- Do koje mjere dostupne informacije u cjelini zadovoljavaju podatke na temelju tonaže koji su potrebni za REACH (cjelovitost baze podataka).
- Pouzdanost i dosljednost kroz različita ispitivanja. Ovdje se u obzir mora uzeti kvaliteta metode ispitivanja, veličina i statistička snaga dizajna ispitivanja, biološka prihvatljivost, odnos doza-odgovor i statističko testiranje.

4.7.8 Ciljni organ

Mora se navesti organ u kojem se javio karcinom. Ako postoji nekoliko ciljnih organa, mora se odabrati ciljni organ u kojem štetni učinak izaziva najviše zabrinutosti, npr. organ koji je povezan s deskriptorom doze.

4.7.9 Kratak opis ključnih informacija

Ovdje se moraju navesti glavni nalazi.

4.7.10 Rasprava

U ovom odlomku mora se navesti tumačenje rezultata. To uključuje na primjer:

- raspravu o potencijalnim nedostatnim podacima;
- relevantnost rezultata za procjenu rizika. Na primjer, u kojoj su mjeri rezultati ispitivanja na životinjama relevantni za zdravlje ljudi.

4.7.11 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja

U ovom odlomku zaključci krajnje točke moraju se usporediti s kriterijima za razvrstavanje. Moraju se navesti razlozi za ispunjavanje ili neispunjavanje kriterija za razvrstavanje. Samo razvrstavanje je navedeno u odlomku 2. IUCLID-a.

4.8 Reproductivna toksičnost (7.8)

Sažetak krajnje točke u IUCLID-u uključuje sljedeće sastavnice za svaki od putova izloženosti i odvojeno za fertilitet i razvojnu toksičnost:

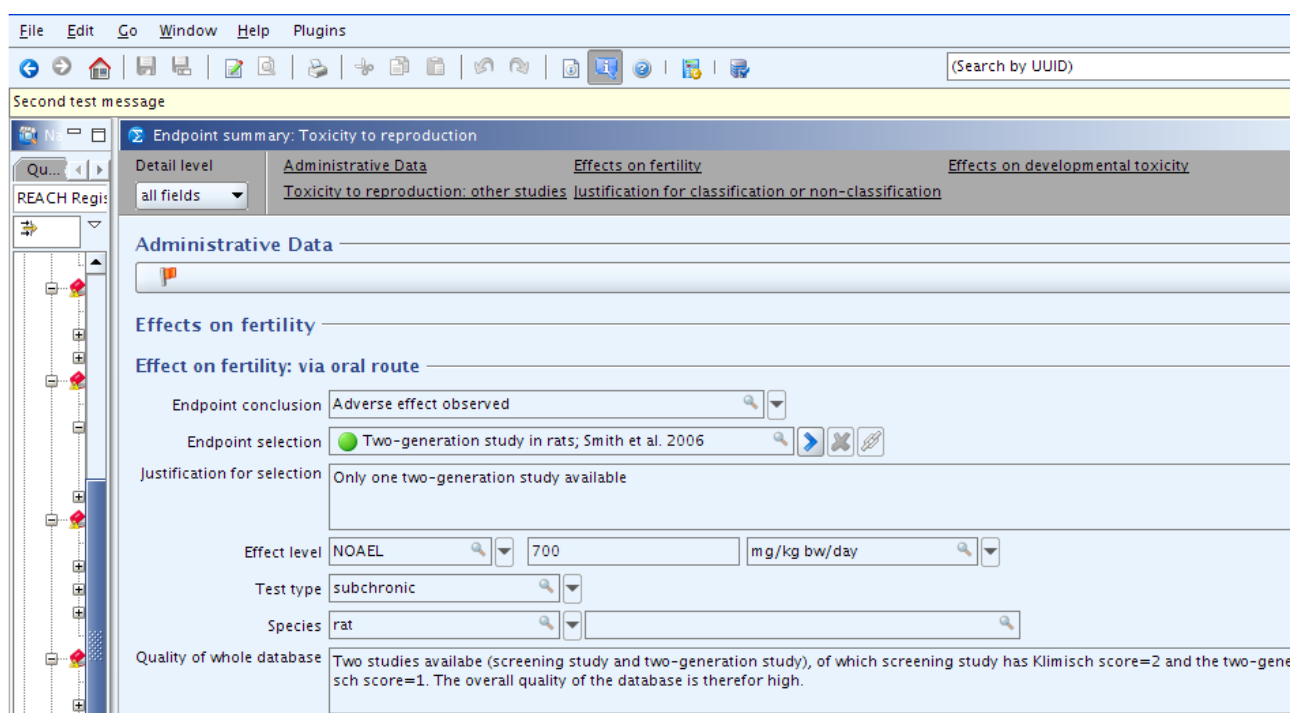
- popis za odabir za prijavu zaključka ove krajnje točke;
- poveznica na odabrane spise iz ispitivanja (detaljni sažetak ispitivanja) koji podržavaju zaključak;
- polje za slobodni tekst za opravdanje odabira ovog ispitivanja;
- vrsta deskriptora doze (s popisa za odabir) i vrijednost razine učinka koja je identificirana u tom ispitivanju;
- popis za odabir vrste testa i popis za odabir vrste u tom ispitivanju;

- polje za slobodni tekst za opis kvalitete cijele baze podataka za tu krajnju točku.

Sljedeća polja za tekst dostupna su odvojeno za fertilitnost i razvojnu toksičnost za davanje pročišćenih informacija o tri puta:

- polje za slobodni tekst za kratki opis ključnih informacija izvedenih iz detaljnih sažetaka ispitivanja;
- polje za slobodni tekst za dodavanje daljnjih objašnjenja i argumentacije o zaključcima izvedenim za ovu krajnju točku (rasprava);
- polje za slobodni tekst za usporedbu sažetka krajnje točke s razvrstavanjem i kriterijima označavanja kako bi se opravdalo razvrstavanje ili njegov izostanak.

Slika 22: Primjer iz sažetka krajnje točke za akutnu toksičnost u IUCLID-u



4.8.1 Zaključak krajnje točke

Popis za odabir dostupan za zaključak krajnje točke jest:

Sljedeća tablica objašnjava različite dostupne mogućnosti izbora.

Mogućnosti izbora za zaključak krajnje točke	Kad je izbor odgovarajuć
Uočeni štetni učinci	Štetni učinak na reprodukciju uočen je na razini ili ispod razine granične doze
Nisu uočeni štetni učinci	Štetni učinak na reprodukciju nije uočen na razini ili ispod razine granične doze
Ne postoji dostupno ispitivanje	Dati opravdanje
Ne postoji dostupno ispitivanje (potrebne su dodatne informacije)	Dosje sadrži prijedlog testiranja za reproduktivnu toksičnost (samo za ispitivanja u Prilogu IX. i X.)

4.8.2 Odabir krajnje točke

Ovdje se može odabrati poveznica za detaljni sažetak ispitivanja na kojem se temelji zaključak sažetka krajnje točke. Putem ove poveznice može se pronaći izvor informacija za daljnje

procjene i korake izvještavanja. Potrebno je odabrati ispitivanje koje izaziva najviše zabrinutosti. U načelu, ako postoje podaci dobiveni na ljudima, oni se moraju koristiti. Međutim, rijetko postoje pouzdani deskriptori doze na temelju podataka dobivenih na ljudima.

Sljedeći čimbenici, između ostalih, moraju se uzeti u obzir prilikom odabira detaljnog sažetka ispitivanja: 1) kvaliteta ispitivanja, npr. Klimischev zbroj, 2) trajanje ispitivanja, 3) je li ispitivanje u skladnosti s GLP-om (eng. good laboratory practice, dobra laboratorijska praksa). Prednost imaju dostupni epidemiološki podaci u slučaju da su pouzdani i relevantni.

4.8.3 Opravdanje odabira

Potrebno je posebno objašnjenje odabira ako se odabere kratkoročno umjesto dugoročnog ispitivanja, ispitivanje niske kvalitete umjesto ispitivanja visoke kvalitete ili ispitivanje koje nije prema GLP-u umjesto ispitivanja koje je sukladno s GLP-om.

4.8.4 Razina učinka

Ovdje se moraju prijaviti deskriptori doze specifičnog učinka na reprodukciju. U ovom odlomku moraju se prijaviti deskriptori doze za druge učinke (npr. maternalna toksičnost): Kratak opis ključnih informacija.

4.8.5 Vrsta testa

Ispitivanje na dvije generacije (OECD 416) i produženo ispitivanje jedne generacije (OECD 443) moraju se prijaviti kao "subkronična" ispitivanja. Ispitivanje prenatalne razvojne toksičnosti i ispitivanje probira za reproduktivnu toksičnost (OECD 421/422) moraju se prijaviti kao subakutna ispitivanja.

4.8.6 Vrsta

Vrsta mora biti ista kao u odabranom detaljnom sažetku ispitivanja.

4.8.7 Kvaliteta cijele baze podataka

Ovdje se moraju razmotriti sljedeći čimbenici koji mogu utjecati na procjenu rizika:

- Do koje mjere dostupne informacije u cjelini zadovoljavaju podatke na temelju tonaže koji su potrebni za REACH (cjelovitost baze podataka).
- Pouzdanost i dosljednost kroz različita ispitivanja. Ovdje se u obzir mora uzeti kvaliteta metode ispitivanja, veličina i statistička snaga dizajna ispitivanja, biološka prihvatljivost, odnos doza-odgovor i statističko testiranje.

4.8.8 Kratak opis ključnih informacija

Budući da ne postoje odvojena polja za deskriptore doze za roditelje i potomstvo pri razini učinka, u ovom se odlomku moraju prijaviti oba deskriptora doza. To vrijedi i za krajnje točke fertiliteta i razvoja.

4.8.9 Rasprava

U ovom odlomku mora se navesti tumačenje rezultata. To uključuje na primjer:

- raspravu o potencijalnim nedostatnim podacima;
- relevantnost rezultata za procjenu rizika. Na primjer, u kojoj su mjeri rezultati ispitivanja na životinjama relevantni za zdravlje ljudi.

4.8.10 Opravdanje za razvrstavanje ili za izostanak razvrstavanja

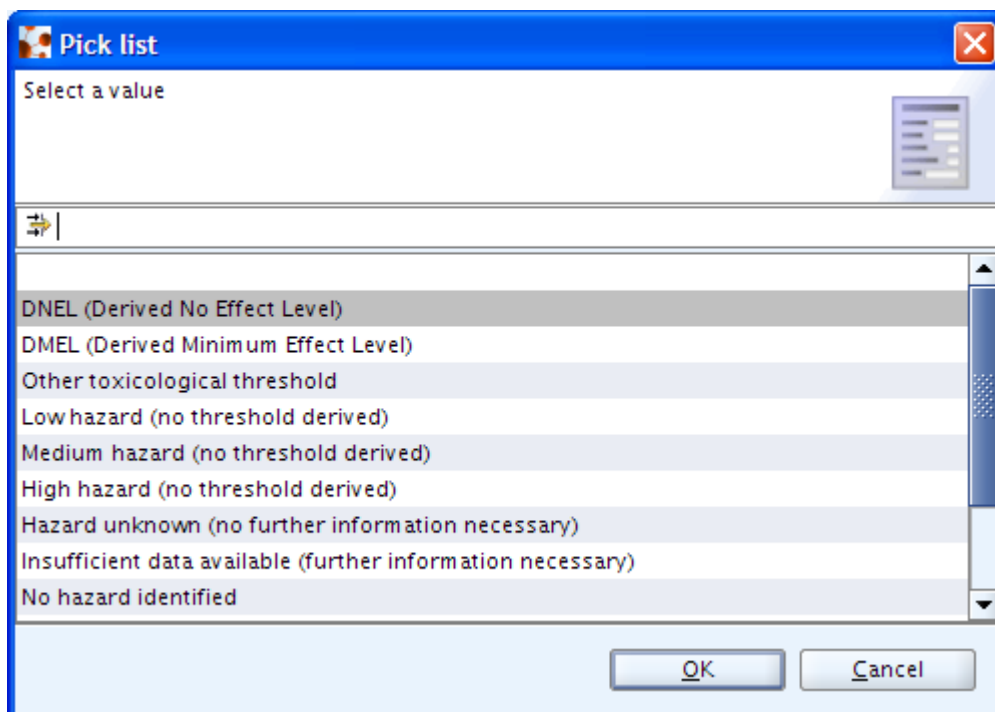
Ovdje se zaključci krajnje točke moraju usporediti s kriterijima za razvrstavanje. Moraju se navesti razlozi za ispunjavanje ili neispunjavanje kriterija za razvrstavanje. Uočite da je samo razvrstavanje navedena u odlomku 2.

5. OD SAŽETAKA KRAJNJIH TOČAKA DO SAŽETKA TOKSIKOLOŠKIH INFORMACIJA

U sažetku "Toksikološke informacije" u odlomku 7. IUCLID-a, prikupljene su sve informacije iz sažetaka krajnjih točaka kako bi se izveli zaključci iz svih krajnjih točaka. Ovi zaključci odnose se na rizike za određene ciljane skupine (radnici i opća populacija), za putove izloženosti (oralni, inhalacijski, kožni, oči) i za vrstu učinka (akutni, kronični, lokalni, sustavni). Zaključci uključuju:

- Izvođenje DNEL-ova ili DMEL-ova iz deskriptora doze koji izazivaju najviše zabrinutosti (obično najniži NOAEL/LOAEL) putem izloženosti i vrstom učinka.
- Izvođenje kvalitativnog opisa razine i vrste rizika (**low (nizak)**, **medium (srednji)** ili **high (visok) rizik**) za učinke koji prelaze prag poput nadraživanja ili izazivanje preosjetljivosti, ako ne postoji deskriptor doze. To se odnosi i na učinke bez praga za koje se ne može izvesti DMEL (npr. mutagenost).
- Tvrdnja "**no hazard identified**" (nije utvrđen rizik) za putove izloženosti i vrstu učinka, ako u prijavljenim ispitivanjima nije uočen štetni učinak pri graničnoj dozi.
- Tvrdnje koje se odnose na zaključak da dostupne informacije ne podržavaju zaključak o rizicima tvari za određeni put primjene ili vrstu učinka. To može uključivati dva slučaja procjene:
 - **nepoznat rizik (nisu potrebne dodatne informacije)**: mora se opravdati, npr. testiranje nije tehnički izvedivo i procjena izloženosti opisuje uvjete uporabe u kojima je izloženost spriječena
 - **dostupni podaci nisu dostatni (potrebne su dodatne informacije)**: npr. predloženo testiranje.

Slika 23: Popis za odabir zaključka o procjeni rizika u IUCLID-u



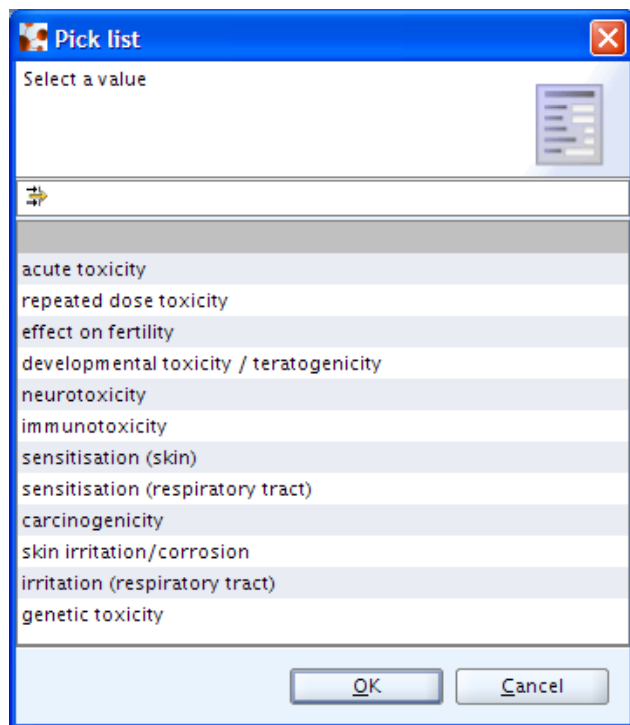
5.1 Najosjetljivija krajnja točka

Mogu postojati slučajevi u kojima su za isti put (i vrstu učinka) dostupni zaključci o kvantitativnim i kvalitativnim rizicima krajnje točke. Odabir najosjetljivije krajnje točke ne

mora biti očit. Kako biste osigurali dosljednost između procjena rizika i procjene izloženosti (uključujući mjere za upravljanje rizicima), procjenjivač mora dati jasnu argumentaciju treba li se upravljanje rizicima temeljiti na kvalitativnim ili kvantitativnim zaključcima o riziku.

Niže je primjer popisa za odabir koji je dostupan u IUCLID-u:

Slika 24: Popis za odabir najosjetljivije krajnje točke u IUCLID-u



5.2 Izvođenje DNEL-a

DNEL (eng. Derived No Effects Level, izvedene razine izloženosti bez učinka) razina je izloženosti iznad koje ljudi ne smiju biti izloženi. Smatra se da se rizik za ljude kontrolira na odgovarajući način ako procijenjene razine izloženosti ne prelaze odgovarajući DNEL. Smjernice o izvođenju DNEL-ova dostupne su u poglavlju **Smjernice za zahtjeve informiranja i procjenu kemijske sigurnosti, Poglavlje R.8: Karakterizacija odgovora na dozu [koncentraciju] za ljudsko zdravlje**

Ovaj odlomak objašnjava i daje primjere kako prijaviti DNEL-ove u najčešćim slučajevima (utvrđen deskriptor doze u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze ili reproduktivne toksičnosti). Ne odnosi se specifično na sljedeće slučajeve:

- Prijavljivanje DNEL-ova na temelju podataka dobivenih na ljudima
- Izvođenje DNEL-ova za akutnu sustavnu toksičnost
- Izvođenje lokalnih kožnih DNEL-ova

5.2.1 Krajnje točke koje pridonose izvođenju DNEL-ova

Prema Smjernici R8, očekuje se izvođenje sljedećih DNEL-ova u procjeni rizika (prema zadanom), osim ako DNEL-ovi nisu opravdano nedostupni. Tablica niže daje pregled potencijalnih DNEL-ova koji se moraju utvrditi:

Tablica 1: DNEL-ovi koje može biti potrebno izvesti

Obrazac izloženosti	Radnik	Opća populacija
Akutni - inhalacijski, sustavni učinci	X	X
Akutni - kožni, lokalni učinci	X	X
Akutni - inhalacijski, lokalni učinci	X	X
Dugoročni - kožni, sustavni učinci	X	X
Dugoročni - inhalacijski, sustavni učinci	X	X
Dugoročni - oralni, sustavni učinci	Nisu relevantni	X
Dugoročni - kožni, lokalni učinci	X	X
Dugoročni - inhalacijski, lokalni učinci	X	X

DNEL-ovi za sustavne učinke izražavaju se u mg/kg tjelesne težine za dermalne i oralne putove. Za inhalacijske putove (i sustavne i lokalne), učinci se izražavaju u mg/m³.

Za toksičnost ponovljene doze i reproduktivnu toksičnost očekuje se da se DNEL-ovi mogu izvesti ako su ispunjeni zahtjevi za informacijama u Prilozima od VIII. do XI. Ako štetni učinak nije uočen ni u jednoj od tih krajnjih točaka pri razini granične doze, može se odabrati "No hazard identified" ("Rizik nije utvrđen").

Ako su u ispitivanju toksičnosti ponovljene doze inhalacijskim putem uočeni lokalni respiratorni učinci, mora se izvesti lokalni DNEL.

Za karcinogenost se očekuje određivanje DMEL-a ako štetni učinci nemaju prag (genotoksični karcinogeni). Za učinke koji imaju prag (negenotoksični karcinogeni) moraju se izvesti DNEL-ovi.

Za genotoksičnost obično nije moguće izvesti DNEL-ove.

Za akutnu toksičnost (sustavnu) moguće je izvesti DNEL-ove iz akutnih ispitivanja samo u nekim slučajevima.

5.2.2 Pregled informacija o DNEL-u koje se prijavljuju u IUCLID

Kako bi se osigurala transparentnost izvođenja DNEL-a, IUCLID omogućuje prijavu seta informacija zajedno s DNEL-ovima za svaki put izloženosti i vrstu učinka. To uključuje:

- popis za odabir načina izvođenja DNEL-a i polje za slobodni tekst za opravdanje u slučaju da se razlikuje od načina navedenog u ECHA smjernicama.
- vrijednost za čimbenik ukupne procjene, vrijednosti za čimbenike specifične procjene i slobodna polja za tekst za opravdanje primijenjenih čimbenika procjene;
- vrijednosti za početnu točku deskriptora doze (nakon ekstrapolacije s puta na put gdje je primjenjivo, pogledajte 5.2.3.1) i polje za slobodan tekst za objašnjenja o ekstrapolaciji s puta na put;
- polje za slobodni tekst za bilo kakva daljnja opravdanja i komentare.

Slika 25: Primjer izvođenja DNEL-a iz toksikološkog sažetka u IUCLID-u ("Toksikološke informacije")

Workers - Hazard via inhalation route

Systemic effects

Long term exposure

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

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

DN(M)EL related information

DNEL derivation method: ECHA REACH Guidance

Overall assessment factor (AF): 25

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

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

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

5.2.3 Način izvođenja DNEL-a

Ako se primijeni pristup koji se ne koristi u ECHA-inim smjernicama REACH, onda se to mora opravdati u odlomku: Opravdanje i komentari.

5.2.3.1 Početna točka deskriptora doze

Izvođenje DNEL-a za krajnju točku započinje deskriptorom doze koji izaziva najviše zabrinutosti. Kako bi se izvela točna početna točka za put za koji nije provedeno ispitivanje, može biti potrebno izmijeniti originalni deskriptor doze (ekstrapolacija s puta na put). Ovaj se pristup može koristiti za izvođenje dugoročnih sustavnih inhalacijskih/kožnih DNEL-ova iz NOAEL-a ispitivanja oralnog puta. Ekstrapolacija s puta na put ne primjenjuje se za lokalne učinke.

Ekstrapolacija s puta na put obično se temelji na jednadžbama prikazanim u Tablici 2.

Tablica 2: Najčešće jednadžbe za ekstrapolaciju s jednog puta na drugi

Opća populacija	Oralni na inhalacijski	Inhalacijski N(L)OAEC = oralni N(L)OAEL * (1/1,15 m ³ /kg/d) * (ABS _{oralni} /ABS _{inh.})
	Oralni na kožni	Kožni N(L)OAEC = oralni (N(L)OAEL * (ABS _{oralni} /ABS _{kožni}))
	Inhalacijski na oralni	Oralni NOAEL = Inhalacijski N(L)OAEC / ((1/1,15 m ³ /kg/d) * (ABS _{oralni} /ABS _{inh.}))
	Inhalacijski na kožni	Oralni NOAEL = Inhalacijski N(L)OAEC / ((1/1,15 m ³ /kg/d) * (ABS _{kožni} /ABS _{inh.}))
Radnici	Oralni na inhalacijski	Inhalacijski N(L)OAEC = oralni N(L)OAEL * (1/0,38 m ³ /kg/d) * (ABS _{oralni} /ABS _{inh.})

Oralni na kožni	Kožni N(L)OAEC = oralni (N(L)OAEL * (ABS _{oralni} /ABS _{kožni}))
------------------------	--

Inhalacijski na kožni	Kožni N(L)OAEL = Inhalacijski N(L)OAEL / ((1/0,38 m ³ /kg/d) * 0,67 * (ABS _{kožni} /ABS _{inh.}))
------------------------------	--

ABS = brzina apsorpcije

Ogledni primjer: NOAEL iz ispitivanja od 90 dana iznosi 700 mg/kg t.t./dan →

Inhalacijski NOAEC za radnike: $NOAEC_{kor} = NOAEL_{oralni} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{oralni-štakor}/ABS_{inh-čovjek}) * (6,7 \text{ m}^3(8\text{h})/10 \text{ m}^3(8\text{h})) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0,5 * 1) * 0,67 = 617 \text{ mg/m}^3$

Pretpostavlja se da brzina apsorpcije oralnim putem iznosi 50% apsorpcije inhalacijskim putem. $ABS_{oralno/štakor}$ = brzina apsorpcije oralnim putem kod štakora, $ABS_{inh./čovjek}$ = brzina apsorpcije inhalacijskim putem kod ljudi.

Inhalacijski NOAEC za opću populaciju: $NOAEC_{kor} = NOAEL_{oralni} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{oralni-štakor}/ABS_{inh-čovjek}) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0,5 * 1) = 304 \text{ mg/m}^3$

Pretpostavlja se da brzina apsorpcije oralnim putem iznosi 50% apsorpcije inhalacijskim putem. $ABS_{oralno/štakor}$ = brzina apsorpcije oralnim putem kod štakora, $ABS_{inh./čovjek}$ = brzina apsorpcije inhalacijskim putem kod ljudi.

Opravdanje ekstrapolacije s puta na put

Opravdanje je potrebno u iznimnim slučajevima, npr. kad je dostupan deskriptor doze specifičan za put (npr. dostupan je NOAEL iz ispitivanja od 90 dana za inhalacijski put za inhalacijski DNEL), no osoba koja registrira odabire koristiti ekstrapolaciju s puta na put, ili kada nije odabran deskriptor doze koji daje najniži DNEL.

5.2.4 Prijava čimbenika procjene

Mora se primijeniti set čimbenika procjene kako bi se deskriptori doze konvertirali u DNEL. Za objašnjenje o utemeljenju tih čimbenika procjene, pogledajte ECHA Smjernice R.8. Tablica 3 u nastavku daje sažetak zadanih čimbenika procjene na temelju metodologije ECHA-e.

Tablica 3: Zadani čimbenici procjene za izvođenje DNEL-a

Vrsta čimbenika procjene		Zadana vrijednost Sustavni učinci	Zadana vrijednost Lokalni učinci
Između vrsta	Razlike u brzini metaboliziranja/tjelesnoj težini	Alometrijsko skaliranje ¹	-
	Preostale razlike	2,5	2,5
Unutar vrste	Radnik	5	5
	Opća populacija	10	10
Trajanje izloženosti	Subakutno do kronično	6	6
	Subkronično do kronično	2	2
Doza-odgovor	Početna točka LOAEL/LOAEC	≥3	≥3
Početna točka NOAEL/NOAEC	≥1	≥1	

Obratiti pozornost: Alometrijsko skaliranje obično se ne primjenjuje pri izvođenju inhalacijskih DNEL-ova. U tom slučaju, pretpostavlja se da se razlike u alometriji nadoknađuju razlikom brzine udisanja.

Sljedeće objašnjenje daje savjet o različitim vrstama čimbenika procjene:

- Kako bi se u obzir uzele razlike između vrsta, u najvećem broju slučajeva (iznimke: DNEL-ovi za inhalacijske i lokalne inhalacijske učinke) moraju se koristiti čimbenici procjene za oboje, alometrijsko skaliranje i preostala razlika. Čimbenik procjene koji se odnosi na alometrijsko skaliranje ovisi o vrsti koja se koristila u ispitivanju. Za inhalaciju se obično ne primjenjuje alometrijsko skaliranje DNEL-ova.
- Kako bi se uzele u obzir varijacije unutar vrste (među ljudima) za DNEL-ove radnika uzima se čimbenik procjene 5, a 10 za opću populaciju.
- Trajanje izloženosti u testu kojim se dobiva deskriptor doze dovodi do čimbenika procjene od 2 do 6.
- Ako se za početnu točku u izvođenju DNEL-a koristi LOAEL/LOAEC, mora se koristiti čimbenik procjene od najmanje 3. Međutim, ako su štetni učinci uočeni pri ovoj razini doze bili ozbiljni, mora se koristiti veći čimbenik procjene.
- Ako se za početnu točku u izvođenju DNEL-a koristi NOAEL/NOAEC, zadani čimbenik procjene za taj parametar je 1. Međutim, ako su štetni učinci uočeni pri višoj razini doze (LOAEL/LOAEC) bili ozbiljni, mora se koristiti veći čimbenik procjene. Nadalje, mogu se koristiti dodatni čimbenici procjene, npr. za ekstrapolaciju.
- Ukupni čimbenik procjene umnožak je svih čimbenika procjene (pogledajte primjer u nastavku).

Ogledni primjer: Osnova za DNEL je oralni NOAEL (700 mg/kg t.t./dan) iz ispitivanja od 90 dana (subkronično) na štakoru. NOAEC_{kor} za inhalacijski put kod radnika iznosi 617 mg/m³, a za opću populaciju 304 mg/m³ (pogledajte iznad za ekstrapolaciju s puta na put).

Tablice 4a i 4b prikazuju čimbenike procjene koji će se primijeniti prema metodologiji ECHA-e:

¹ Štakor:4, miš:7, hrčak:5, zamorac: 3, zec: 2.4 majmun: 2 pas: 1,4.

Tablica 4a: Primjeri uporabe čimbenika procjene u izvođenju DNEL-a (radnici)

Put i vrsta učinka	Radnici
Inhalacija Dugoročni sustavni	AF za razliku u trajanju izloženosti: 2 (DNEL se temelji na ispitivanju od 90 dana) AF za druge razlike između vrsta (alometrijsko skaliranje ne koristi se za inhalaciju): 2,5 AF za razlike unutar vrste: 5 (za radnike) Ukupni čimbenik procjene: $2 \cdot 2,5 \cdot 5 = 25$ DNEL je: $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3$
Kožni Dugoročni sustavni	AF za razliku u trajanju izloženosti: 2 (temelji se na ispitivanju od 90 dana) AF za razlike između vrsta 4 (štakor) AF za druge razlike između vrsta: 2,5 AF za razlike unutar vrste: 5 (za radnike) Ukupni čimbenik procjene: $2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 5 = 100$ DNEL je: $700 \text{ mg/kg t.t. /dan} / 100 = 7 \text{ mg/kg t.t./dan}$
Oralno Dugoročni sustavni	Nisu relevantni

Tablica 4b: Primjeri uporabe čimbenika procjene u izvođenju DNEL-a (korisnici)

Put i vrsta učinka	Opća populacija
Inhalacija Dugoročni sustavni	AF za razliku u trajanju izloženosti: 2 (DNEL se temelji na ispitivanju od 90 dana) AF za druge razlike između vrsta (alometrijsko skaliranje ne koristi se za inhalaciju): 2,5 AF za razlike unutar vrste: 10 (za opću populaciju) Ukupni čimbenik procjene: $2 \cdot 2,5 \cdot 10 = 50$ DNEL je: $304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3$
Kožni Dugoročni sustavni	AF za razliku u trajanju izloženosti: 2 (temelji se na ispitivanju od 90 dana) AF za razlike između vrsta 4 (štakor) AF za druge razlike između vrsta: 2,5 AF za razlike unutar vrste: 10 (za opću populaciju) Ukupni čimbenik procjene: $2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200$ DNEL je: $700 \text{ mg/kg t.t. /dan} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg t.t./dan}$
Oralno Dugoročni sustavni	AF za razliku u trajanju izloženosti: 2 (temelji se na oralnom ispitivanju od 90 dana) AF za razlike između vrsta 4 (štakor) AF za druge razlike između vrsta: 2,5 AF za razlike unutar vrste: 10 (opća populacija) AF za preostale nesigurnosti Ukupni čimbenik procjene: $2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200$ DNEL je: $700 \text{ mg/kg t.t. /dan} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg t.t./dan}$

6. OD TOKSIKOLOŠKOG SAŽETKA DO PROCJENE IZLOŽENOSTI I RIZIKA

Sljedeći odlomak ukratko objašnjava kako zaključci procjene rizika, koja se prijavljuje u odlomku 7. IUCLID-a, utječu na cilj procjene izloženosti i vrstu karakterizacije rizika.

6.1 Pregled vrsti procjene kemijske sigurnosti

Kad su u bilo kojoj od toksikoloških krajnjih točaka uočeni rizici, potrebno je sastaviti scenarij izloženosti. Ovisno o zaključcima procjene rizika, mogu se razlikovati tri vrste karakterizacije rizika i odgovarajuće procjene rizika.

Tablica 5 sažeto prikazuje sastavnice triju vrsta procjene sigurnosti. Odgovarajuće informacije o izloženosti i riziku moraju se prijaviti u Odlomku 9. i 10. izvješća o kemijskoj sigurnosti (CSR. eng. chemical safety report).

Tablica 5: Vrste procjene sigurnosti

Vrsta karakterizacije rizika	Scenarij izloženosti (uvjeti uporabe)	Procjena izloženosti	Karakterizacija rizika
Kvantitativno	Da	Da	RCR < 1
Semi-kvantitativno	Da	Da	izloženost < prag + dodatni argumenti koji potvrđuju da je izloženost dovoljno niska
Kvalitativno	Da	može biti potrebno prikazati da strategija	minimizacije kontrole odgovara riziku

Tablica 6 dalje razlikuje više glavnih slučajeva procjene za tri vrste procjene.

Tablica 6: Vrsta zaključka procjene rizika i odgovarajuće vrste karakterizacije rizika

Vrsta zaključka o riziku prijavljena u IUCLID-u	Povezana vrsta karakterizacije rizika
DNEL (eng. Derived No Effect Level, izvedena razina izloženosti bez učinka)	Kvantitativno
DMEL (eng. Derived Minimum Effect Level, izvedena razina izloženosti minimalnog učinka)	Semi-kvantitativno
Drugi toksikološki prag	Semi-kvantitativno
Nizak rizik (prag nije izveden)	Kvalitativno
Srednji rizik (prag nije izveden)	Kvalitativno
Visok rizik (prag nije izveden)	Kvalitativno
Nepoznat rizik (nisu potrebne dodatne informacije)	Kvalitativno
Nema dovoljno podataka: potrebne su dodatne informacije	Kvalitativno - prijedlog testiranja
Rizik nije utvrđen	Nije potrebno
DNEL nije potreban; kratkoročna izloženost kontrolirana uvjetima za dugoročnu	Nije potrebno

6.2 Nije potrebna karakterizacija rizika

Na temelju relevantnih sažetaka krajnje točke može se zaključiti da nisu utvrđeni nikakvi rizici za određeni put izloženosti i vrstu učinka te stoga procjena izloženosti nije potrebna. Na primjer, za akutnu sustavnu toksičnost sve dostupne informacije govore kako u relevantnim testovima nisu uočeni štetni učinci. Stoga nije potrebna posebna procjena vršne izloženosti.

Isti ishod može vrijediti u slučajevima gdje se lokalni učinci javljaju nakon kratkoročne izloženosti i gdje su dostupni DNEL-ovi za lokalne učinke nakon dugoročne (ili ponovljene) izloženosti. U tom slučaju, pretpostavlja se da su akutni učinci spriječeni ako izloženost ostaje ispod dugoročnih DNEL-ova. Stoga, za lokalne kratkoročne učinke nije potrebna karakterizacija rizika.

6.3 Kvantitativna karakterizacija rizika

Kad se izvode DNEL-ovi, za procjenu kemijske sigurnosti (CSA, eng. chemical safety assessment) potrebna je kvantitativna karakterizacija rizika. Na temelju uvjeta opisanih u scenarijima izloženosti, za relevantne putove izloženosti moraju se izvesti odgovarajuće procjene izloženosti. Te se procijenjene vrijednosti potom moraju usporediti s DNEL-ovima. Vrijednosti izloženosti možda se moraju izvesti za i) jednokratnu izloženost ili vršnu izloženost (ako je relevantno) ili ii) za dugoročnu izloženost (npr. dnevna prosječna izloženost). Ako je karakterizacija rizika ispod 1, provodi se kontrola rizika.

6.4 Semikvantitativna karakterizacija rizika

Kad se umjesto DNEL-a izvodi DMEL, za CSA je potrebna semikvantitativna karakterizacija rizika. Na temelju uvjeta opisanih u scenarijima izloženosti, moraju se izvesti odgovarajuće procjene izloženosti i usporediti s DMEL-om. Prikaz kontrole rizika uključuje dvije sastavnice: (i) predviđena je izloženost ispod DMEL-a, i (ii) daju se dodatni argumenti da su mjere kontrole opisane u scenarijima izloženosti odgovarajuće za minimalnu izloženost.

Ista vrsta karakterizacije rizika primjenjuje se ako su izvedeni drugi toksikološki pragovi, na primjer DNEL-ovi prema putu a) u Prilogu XI.3 (prilagodba na temelju izloženosti). U tim slučajevima, potrebna je usporedba s procijenjenom izloženošću zajedno s argumentacijom slučaj po slučaju zašto je izloženost dovoljno niska da bi se pokazala kontrola rizika.

6.5 Kvalitativna karakterizacija rizika

Kad kvantitativni prag nije dostupan, u CSA je potrebna kvalitativna karakterizacija rizika. Ona se sastoji od argumentacije zašto su uvjeti uporabe i mjere upravljanja rizikom opisane u scenarijima izloženosti dovoljne za izbjegavanje vjerojatnosti učinaka. Kako bi se pokazala razina izloženosti koja se očekuje u uvjetima opisanim u scenariju izloženosti, mogu biti potrebne procjene izloženosti.

Mogu se razlikovati tri glavne situacije za procjenu:

- Tvar zadovoljava kriterije da se razvrstava za lokalne učinke i na temelju razvrstavanja, mogu se izvesti razina rizika i odgovarajuće strategije za kontrolu izloženosti na temelju Smjernica za zahtjeve informiranja i procjenu kemijske sigurnosti, Dio E, Tablica E-3.1. ECHA-e.
- Dostupne informacije nisu dovoljne za donošenje zaključaka o rizicima. Međutim, nisu potrebne daljnje informacije o svojstvima tvari jer nije vjerojatno da će se izloženost javiti ako su primijenjeni uvjeti prijavljeni u scenarijima izloženosti. Ova vrsta procjene primjenjuje se na primjer:
 - ako su zahtjevi za informacije primijenjeni prema Prilogu XI.3 (put b i c), ili

-
- ako se pretpostavlja da ne postoji izloženost inhalacijskim putem uslijed niskog tlaka para tvari ili da u uvjetima uporabe nema praha.
 - Potrebne su daljnje informacije za procjenu rizika i predlaže se testiranje. Očekuje se da će preliminarne mjere opisane u scenarijima izloženosti dovoljno kontrolirati izloženost bez rezultata predloženih testova. To se mora opravdati u karakterizaciji rizika.

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