



CORSO REGIONALE
**SUI PRODOTTI FITOSANITARI E LA TUTELA DELLA
SALUTE NELL'AMBITO DEL PIANO REGIONALE DI
PREVENZIONE**

26 OTTOBRE | 9 NOVEMBRE | 22 NOVEMBRE 2016

Sala A. Campedelli -AULSS 21 | Ospedale "Mater Salutis" Legnago (VR) - via Gianella, **1**

**Documenti tecnico-normativi in chiave
di lettura tossicologica**

Relatore
Raffaella Butera
Gruppo di Lavoro TossicologiaPavia
Toxicon srl
raffaella.butera@unipv.it

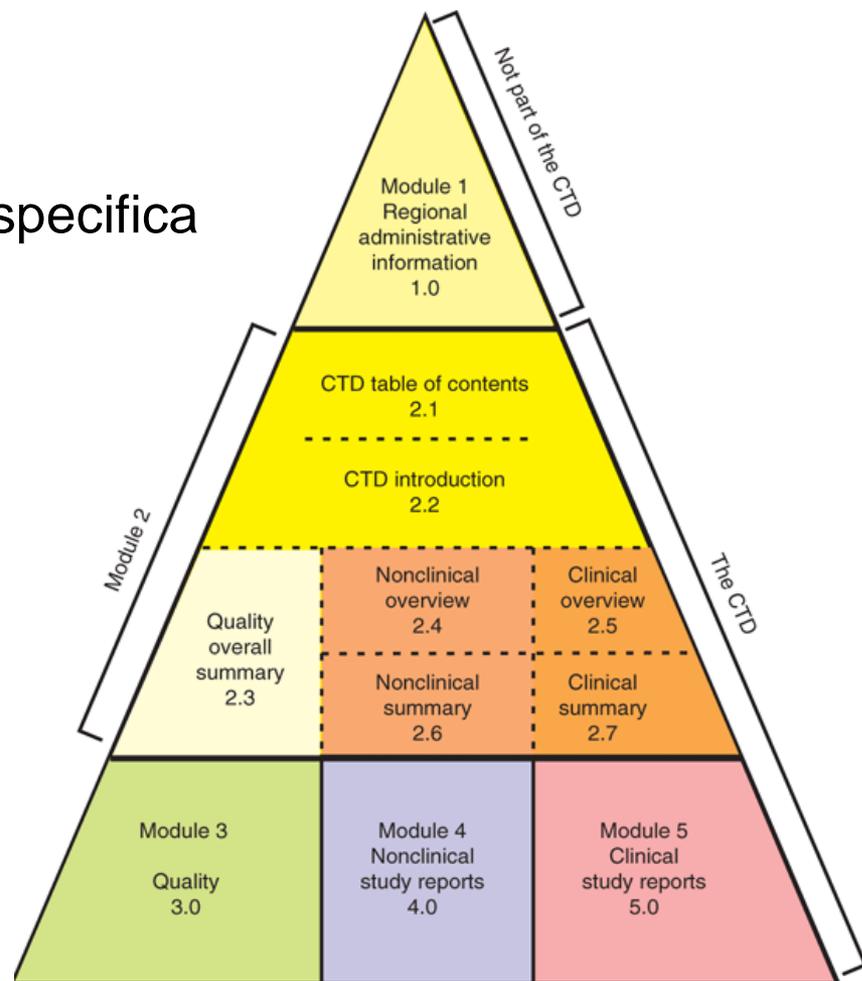
Fitofarmaci, ambiente e salute

- intossicazioni acute
 - ✓ intenzionali
 - ✓ accidentali
- esposizioni professionali
 - ✓ produzione
 - ✓ utilizzo in campo
- esposizione della popolazione generale
 - ✓ quota dispersa nell'ambiente
 - ✓ residui negli alimenti
- effetti sugli ecosistemi

gestione responsabile

Farmaci, biocidi, fitosanitari, dispositivi medici

- allestimento di dossier regolatori
 - ✓ conoscenza della normativa specifica
 - ✓ conoscenze della struttura dei documenti richiesti
 - ✓ conoscenza delle procedure
 - ✓ conoscenza delle interfacce





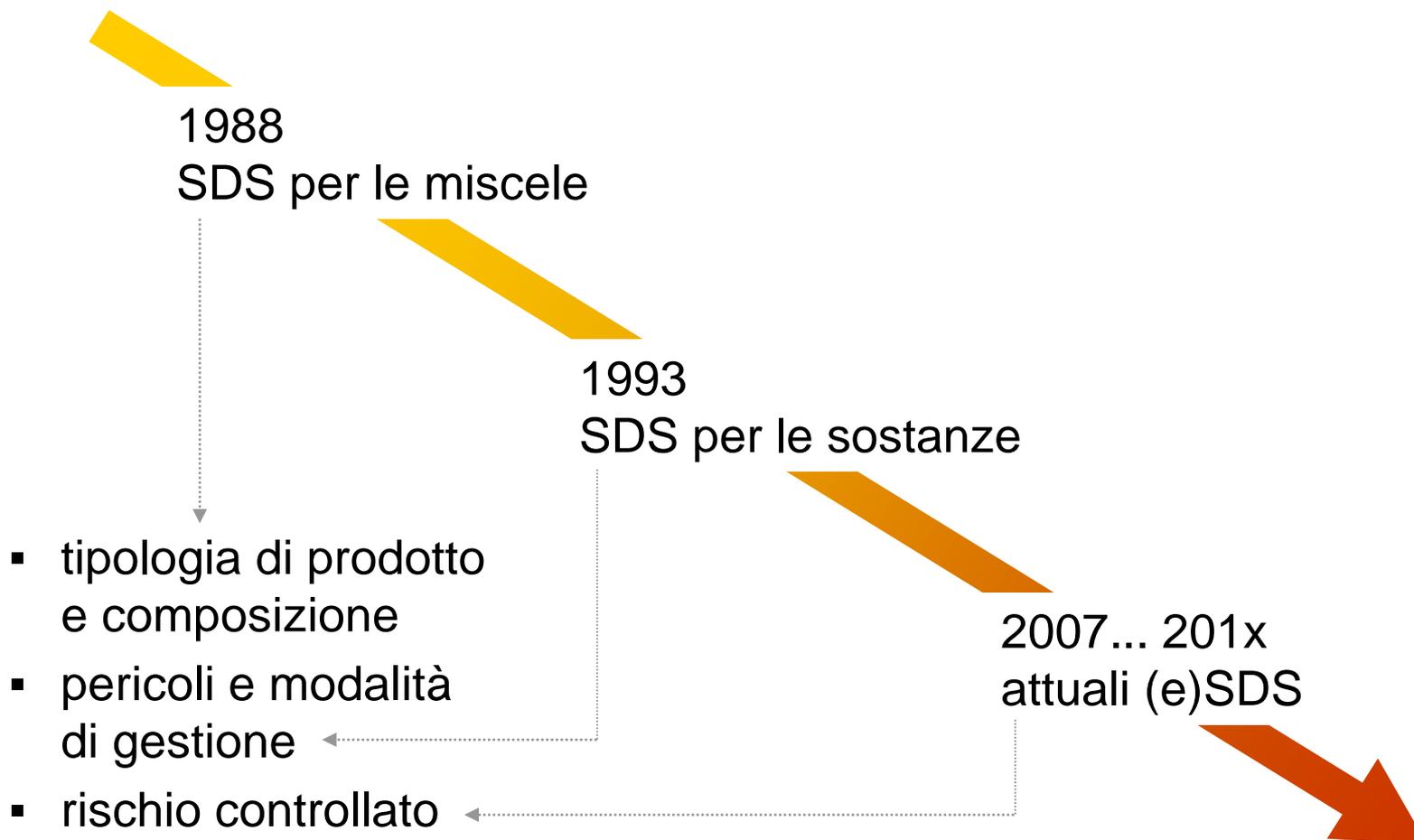


Saluggia (VC), settembre 2015

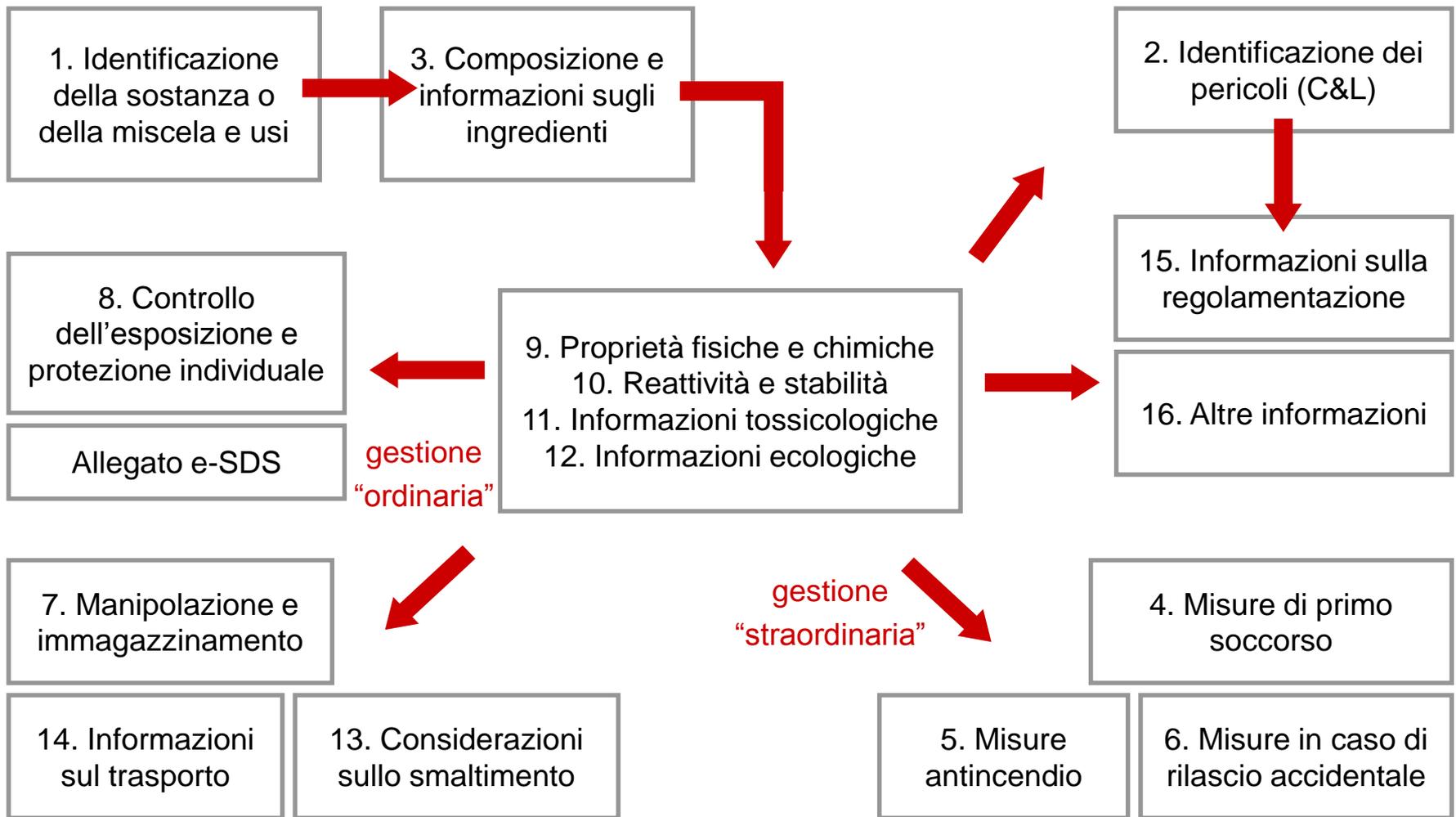
Comunicazione del pericolo e delle modalità di gestione dei rischi

- alla popolazione
 - ✓ segnalazione
- agli utilizzatori
 - ✓ per mezzo dell'etichetta
 - ✓ per mezzo della scheda di sicurezza
 - informazioni sulle dosi efficaci
 - informazioni sui pericoli
 - informazioni sulla protezione durante l'uso
 - informazioni sul tempo di rientro/tempo di carenza

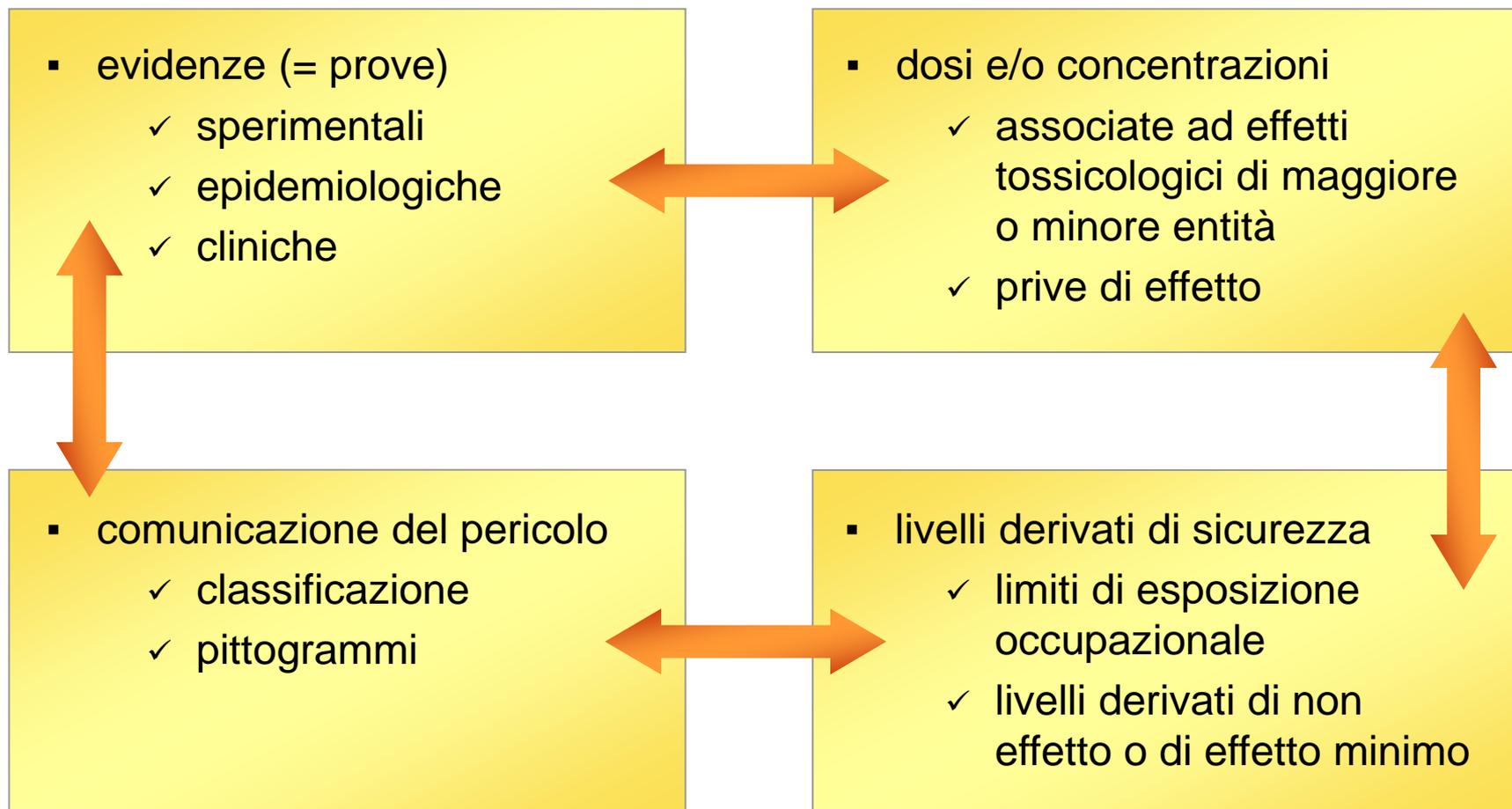
Il dato tossicologico presente nella SDS



Schede di sicurezza



Il dato tossicologico presente nella SDS

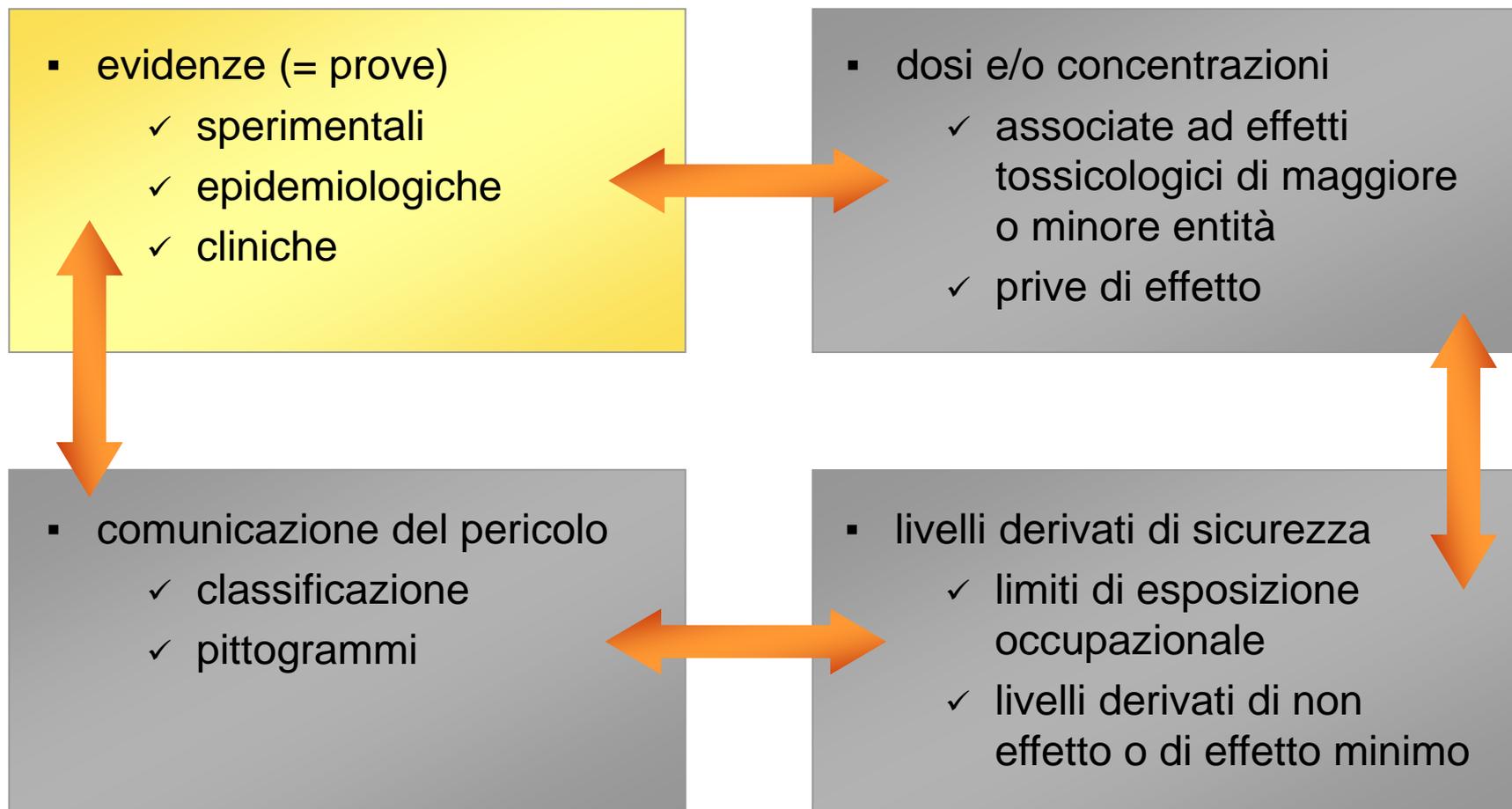


Il dato tossicologico presente nella SDS

- determina
 - ✓ le misure di primo soccorso
 - ✓ le misure di igiene industriale (non limitatamente alle misurazioni !!)
 - ✓ la sorveglianza sanitaria
- ha rilevanza
 - ✓ sanitaria
 - ✓ operativa



Il dato tossicologico presente nella SDS



Evidenze (= prove)

- sostanze di autoclassificazione
 - ✓ raccolta diligente di tutte le informazioni disponibili
 - ✓ selezione intelligente di tutte le informazioni rilevanti
- sostanze con classificazione armonizzata
 - ✓ informazioni originarie e loro valutazione non più disponibili
 - ✓ tentativo di percorso a ritroso alla ricerca di “pezze giustificative”
 - ✓ la C&L armonizzata non è una prova

Evidenze (= prove)

- identificazione degli effetti attesi
 - ✓ natura degli effetti valutati
 - cosa ho valutato ?
 - ho valutato tutto ?
 - ✓ presenza o assenza di effetto
 - ho visto qualcosa ?
 - l'ho studiato alle dosi giuste ?
 - ✓ identificazione degli organi bersaglio
 - in quali organi ?

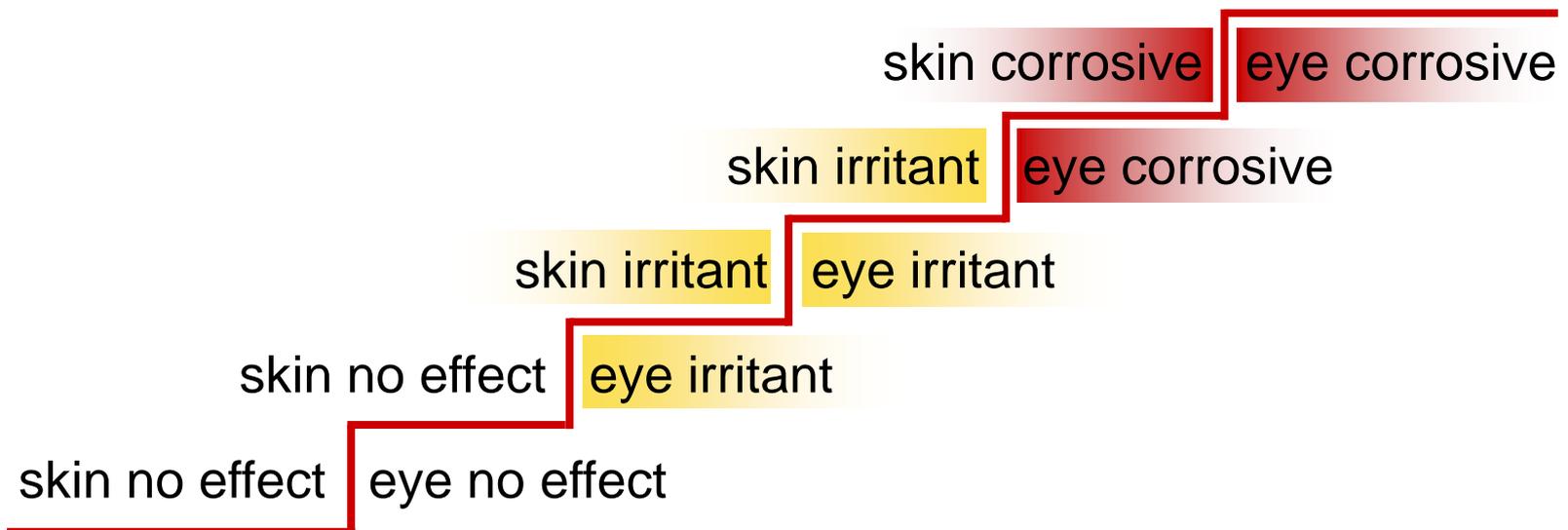


tutte queste
informazioni...

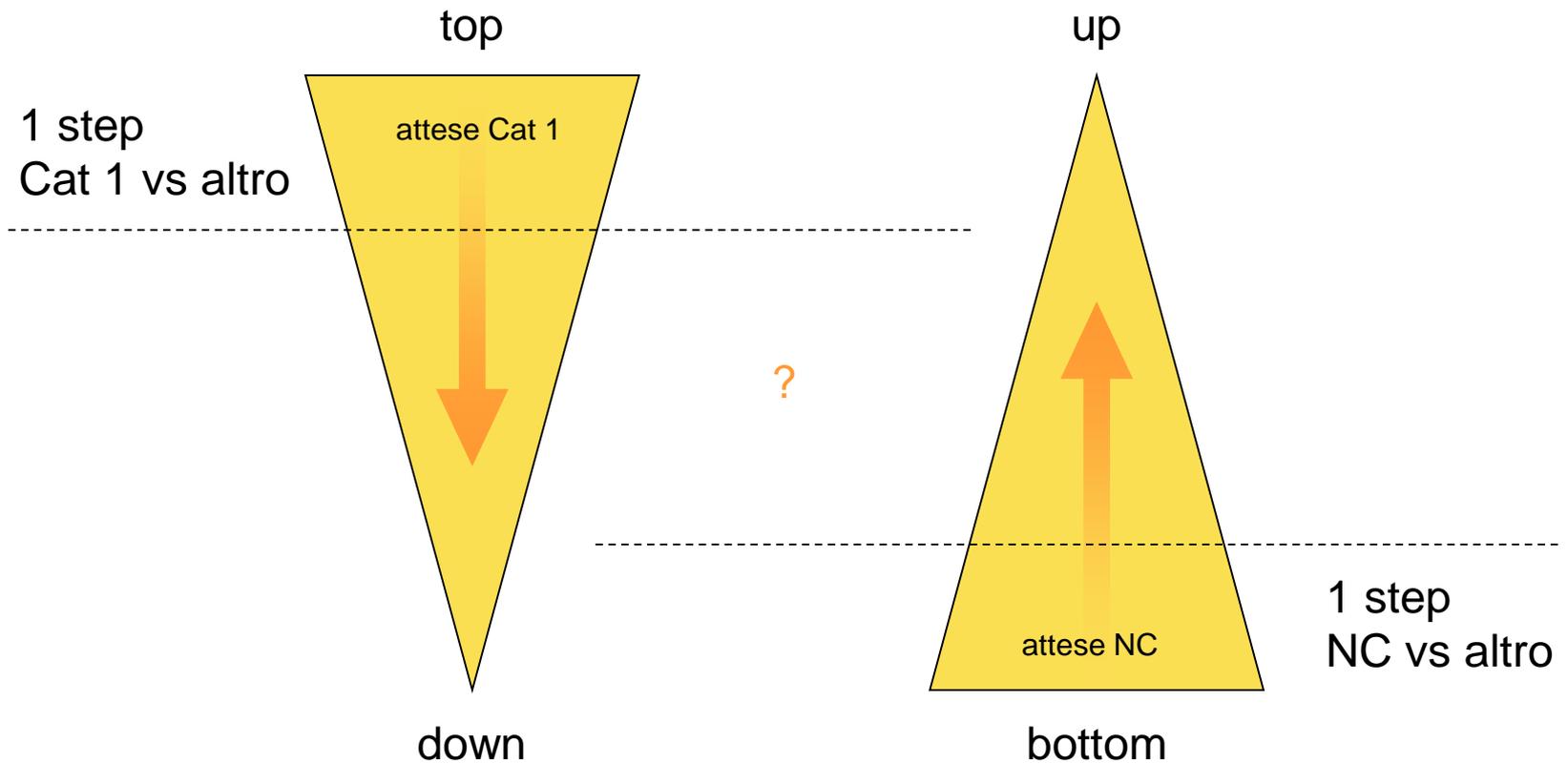
- sono corrette ?
- sono coerenti
con quanto già so ?
- se no, hanno una
spiegazione ?

Azione irritante/corrosiva su cute e occhi

- nella pratica clinica gli occhi sono più vulnerabili della cute
 - ✓ su che base biologica può esistere un irritante cutaneo che non determina effetti sugli occhi?



Approccio top-down o bottom-up



STE

[approccio top-down per identificare Cat 1]

Microsoft Excel - ACC SENS SPEC ecc - test occhio.xls

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1																			
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7		TEST	positivo	VP	negativo	FP		TEST P (VPP)			accuratezza diagn.	= VP + VN / TOTALE							
8			negativo	FN	VN			TEST N (VPN)			sensibilità	= VP / "malati"			FN rate	= FN / "malati"			
9											specificità	= VN / "sani"			FP rate	= FP / "sani"			
10				"malati"	"sani"			TOTALE			valore pred. positivo	= VP / TEST P							
11				(SENS)	(SPEC)						valore pred. negativo	= VN / TEST N							
12											prevalenza	= "malati" / TOTALE							
13																			
14																			
15																			
16																			
17																			
18		Cat 1	positivo	83	negativo	1		84			accuratezza diagn.	85,0%							
19		TEST	negativo	17	19			36			sensibilità	83,0%			FN rate	17,0%			
20											specificità	95,0%			FP rate	5,0%			
21		2 o NC									valore pred. positivo	98,8%							
22				100	20			120			valore pred. negativo	52,8%							
23											prevalenza	83,3%							
24																			
25																			
26																			
27																			
28																			
29																			
30																			
31																			
32																			
33		TEST	positivo	8,3	5,5			13,8			accuratezza diagn.	94,0%							
34			negativo	1,7	104,5			106,2			sensibilità	83,0%			FN rate	17,0%			
35											specificità	95,0%			FP rate	5,0%			
36											valore pred. positivo	60,1%			-				
37				10,0	110,0			120,0			valore pred. negativo	98,4%			+				
38											prevalenza	8,3%			-				
39																			
40																			

SENS SPEC VPP VPN / Pronto

STE

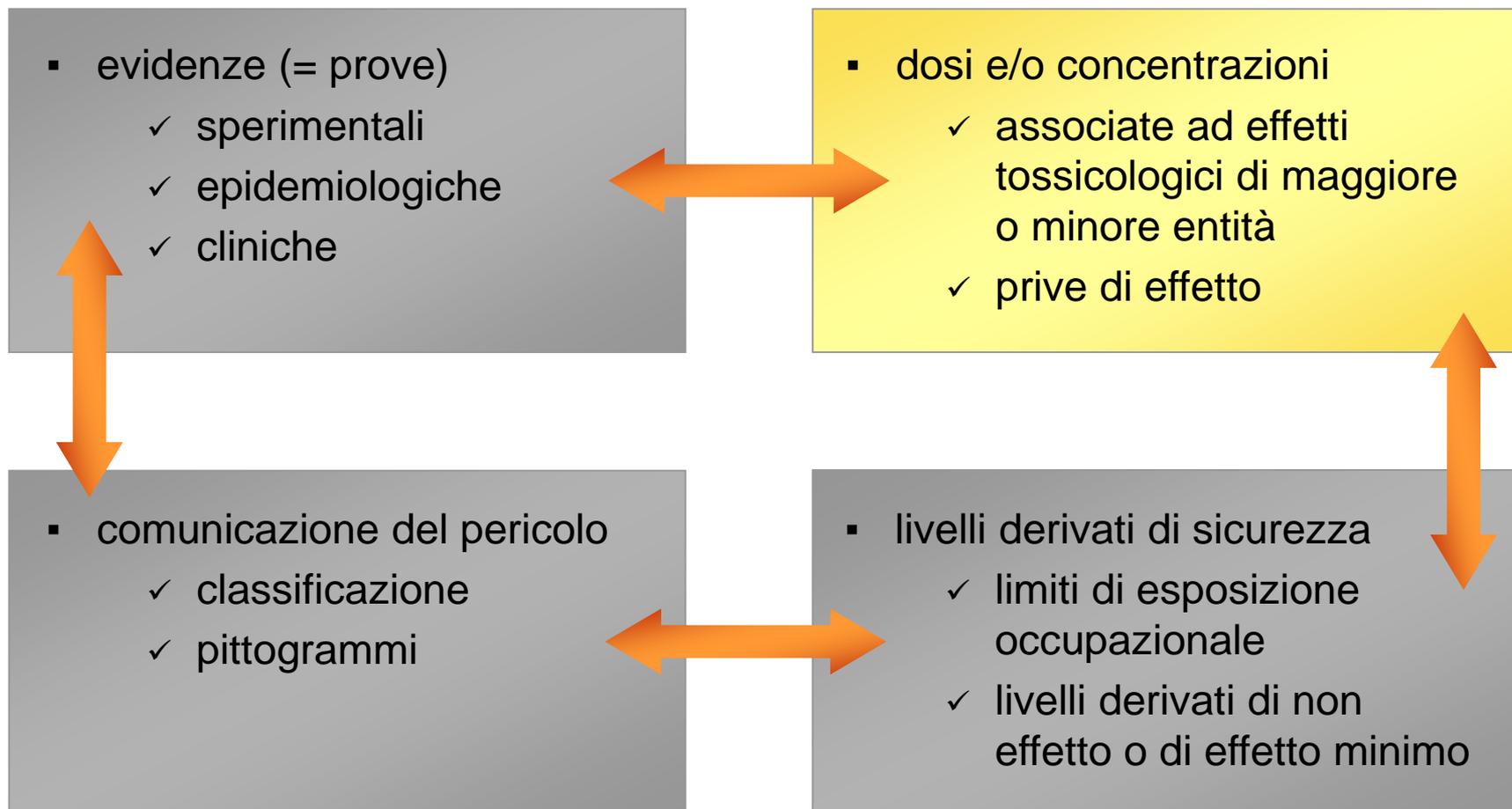
[approccio bottom-up per identificare NC]

Microsoft Excel - ACC SENS SPEC ecc - test occhio.xls

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1																			
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7		TEST	positivo	VP		negativo	FP	TEST P (VPP)			accuratezza diagn.	= VP + VN / TOTALE							
8			negativo	FN			VN	TEST N (VPN)			sensibilità	= VP / "malati"			FN rate	= FN / "malati"			
9						"malati"					specificità	= VN / "sani"			FP rate	= FP / "sani"			
10						(SENS)					valore pred. positivo	= VP / TEST P							
11								TOTALE			valore pred. negativo	= VN / TEST N							
12						(SPEC)					prevalenza	= "malati" / TOTALE							
13																			
14																			
15																			
16																			
17																			
18																			
19		Cat 1/2	positivo	64		negativo	11	75			accuratezza diagn.	84,5%							
20		TEST									sensibilità	87,7%			FN rate	12,3%			
21			negativo	9			45	54			specificità	80,4%			FP rate	19,6%			
22		NC									valore pred. positivo	85,3%							
23				73			56	129			valore pred. negativo	83,3%							
24											prevalenza	56,6%							
25																			
26																			
27																			
28																			
29																			
30																			
31																			
32											accuratezza diagn.	80,8%							
33		TEST	positivo	6,4		negativo	23,9	30,3			sensibilità	87,7%			FN rate	12,3%			
34			negativo	0,9			97,8	98,7			specificità	80,4%			FP rate	19,6%			
35											valore pred. positivo	21,1%			-				
36											valore pred. negativo	99,1%			+				
37											prevalenza	5,7%			-				
38																			
39																			
40																			

SENS SPEC VPP VPN / Pronto

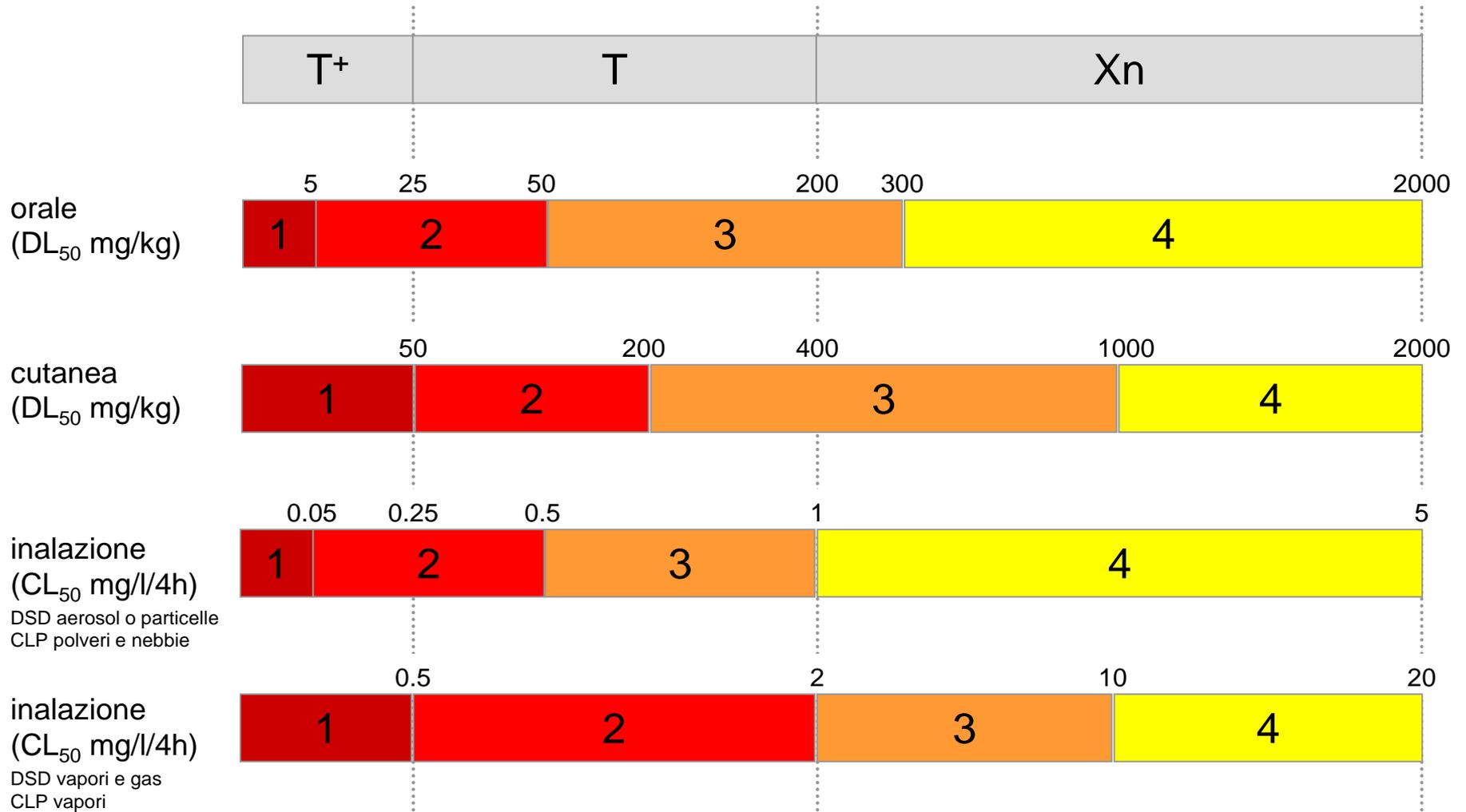
Il dato tossicologico presente nella SDS



Relazione dose-risposta



Tossicità acuta



Criticità dei criteri di classificazione

- criteri di classificazione per la pericolosità
 - ✓ stabiliti sperimentalmente
 - ✓ talvolta non corrispondono all'effetto clinico
- esperienza dei Centri Antiveneni e dei clinici
 - ✓ prodotto irritante, clinicamente ustione di II grado



Classificazione su base qualitativa

- Cat 1A - cancerogeni accertati per l'uomo
- Cat 1B - cancerogeni accertati per l'animale
- Cat 2 - cancerogeni sospetti

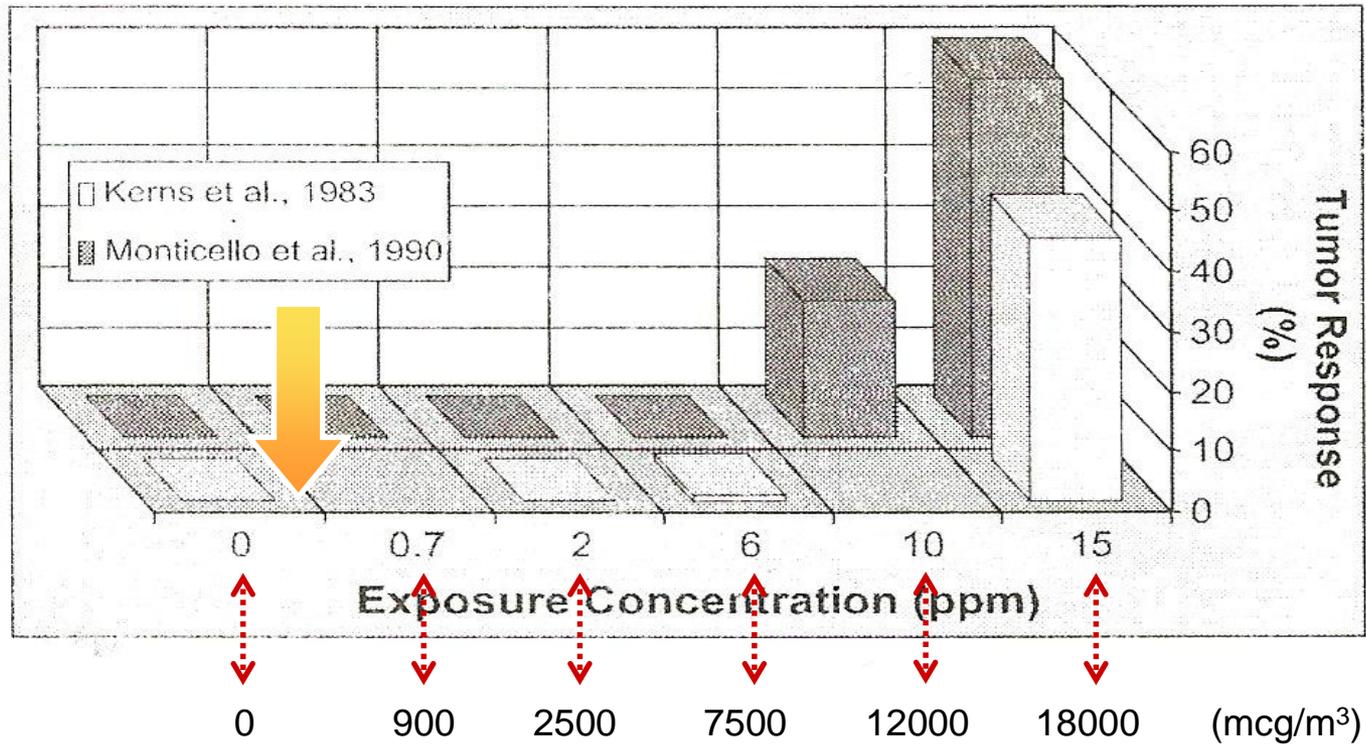
*per le sostanze cancerogene
le regole europee prevedono
(a differenza di altri end-point)
che una sostanza sia
classificata come tale
indipendentemente
dal livello di dose
al quale si osserva l'effetto*

Categorie di pericolo per le sostanze cancerogene

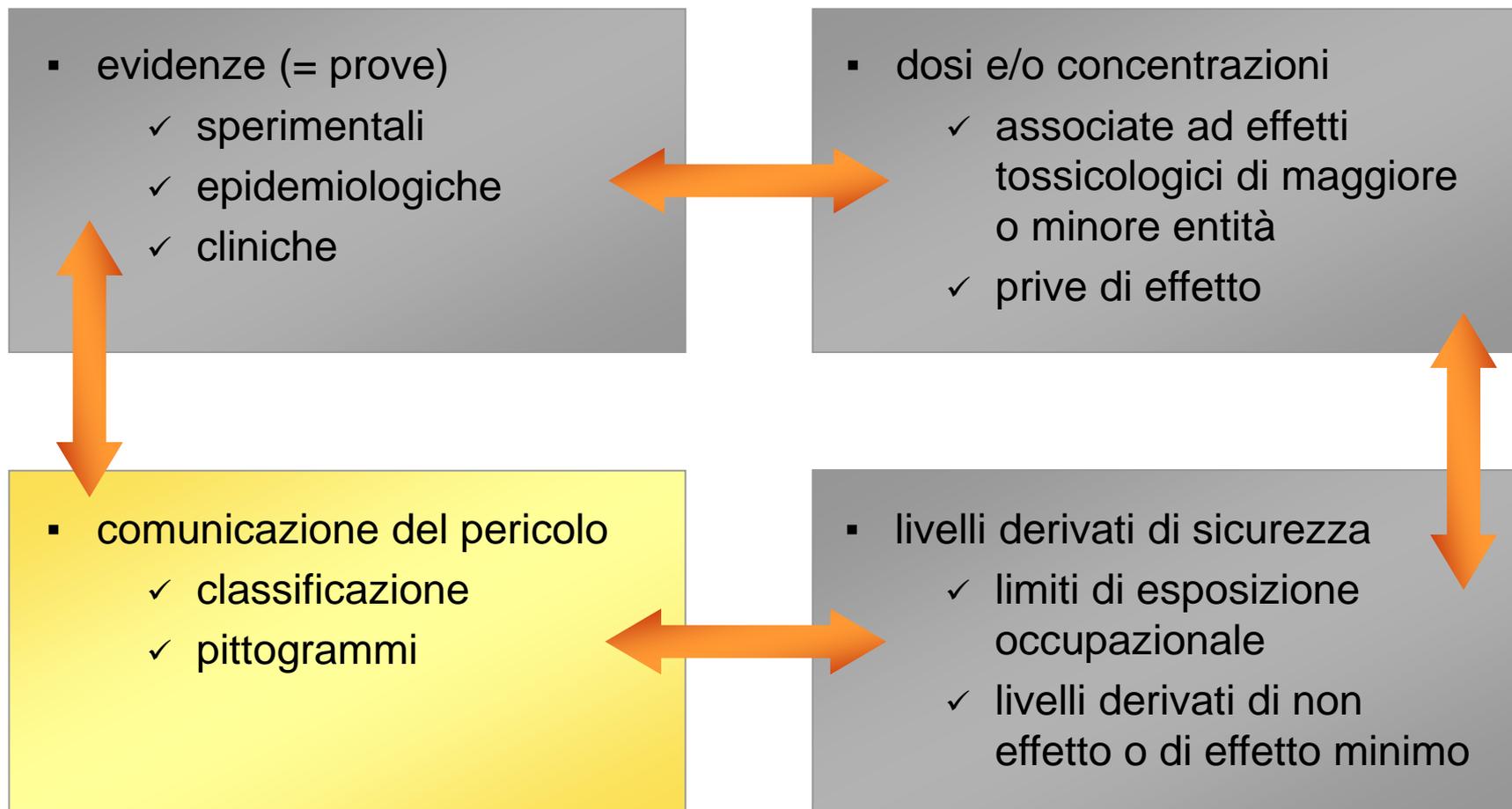
Categorie	Criteri
CATEGORIA 1:	Sostanze cancerogene per l'uomo accertate o presunte La classificazione di una sostanza come cancerogena di categoria 1 avviene sulla base di dati epidemiologici e/o di dati ottenuti con sperimentazioni su animali. La classificazione di una sostanza come cancerogena di: Categoria 1A: categoria 1 A può avvenire ove ne siano noti effetti cancerogeni per l'uomo sulla base di studi sull'uomo, oppure di Categoria 1B: Categoria 1B per le sostanze di cui si presumono effetti cancerogeni per l'uomo, prevalentemente sulla base di studi su animali. La classificazione di una sostanza nelle categorie 1A e 1B si basa sulla forza probante dei dati e su altre considerazioni (cfr. punto 3.6.2.2). I dati possono provenire da: <ul style="list-style-type: none">— studi condotti sull'uomo da cui risulta un rapporto di causalità tra l'esposizione umana a una sostanza e l'insorgenza di un cancro (sostanze di cui sono accertati effetti cancerogeni per l'uomo); o— sperimentazioni animali i cui risultati ⁽¹⁾ permettono di dimostrare effetti cancerogeni per gli animali (sostanze di cui si presumono effetti cancerogeni per l'uomo). Inoltre, caso per caso, in base a una valutazione scientifica può essere deciso di considerare una sostanza come presunta sostanza cancerogena se esistono studi che dimostrano la presenza di effetti cancerogeni limitati per l'uomo e per gli animali.
CATEGORIA 2:	Sostanze di cui si sospettano effetti cancerogeni per l'uomo La classificazione di una sostanza nella categoria 2 si basa sui risultati di studi sull'uomo e/o su animali non sufficientemente convincenti per giustificare la classificazione della sostanza nelle categorie 1A o 1B, tenendo conto della forza probante dei dati e di altre considerazioni (cfr. punto 3.6.2.2). Tali dati possono essere tratti da studi che dimostrano la presenza di effetti cancerogeni limitati ⁽¹⁾ per l'uomo o per gli animali.

⁽¹⁾ Nota: Cfr. 3.6.2.2.4.

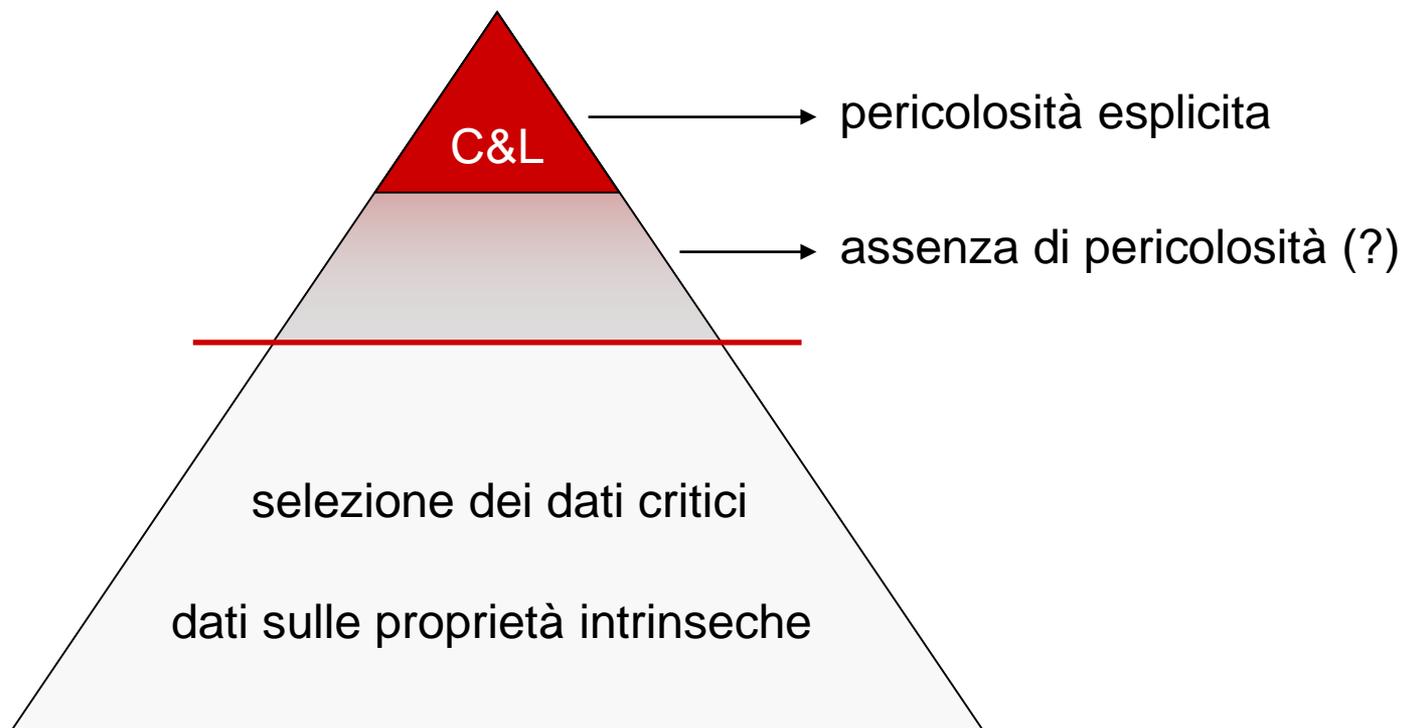
Effetti cancerogeni della formaldeide



Il dato tossicologico presente nella SDS

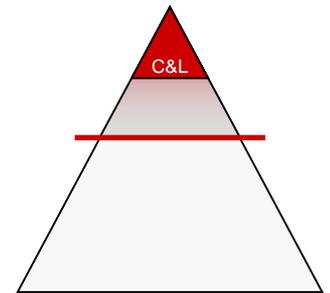


Classificazione ed etichettatura



Classificazione ed etichettatura

- per ogni classe di pericolo
 - ✓ dichiarazione esplicita della pericolosità con precisazione della categoria di pericolo
 - ✓ conclusive but not sufficient to classify
dati conclusivi per non classificare (o stato fisico diverso)
 - ✓ inconclusive
i dati in possesso non portano ad una conclusione
 - ✓ data lacking
nessun dato disponibile



Elementi di pericolosità per la salute umana

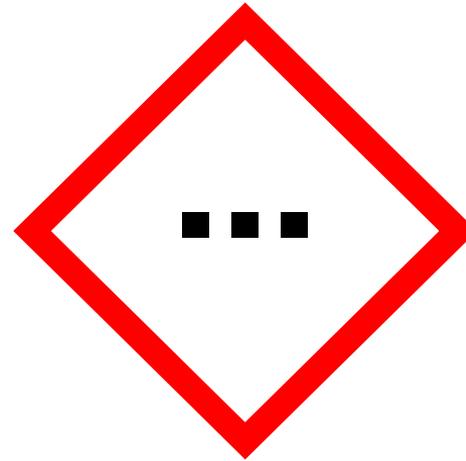
CLP Regulation

- acute toxicity - oral, dermal, inhalation  
- specific target organ toxicity - single  
- aspiration hazard 
- skin corrosion/irritation  
- serious eye damage/eye irritation.....  
- skin sensitisation  
- respiratory sensitisation  
- specific target organ toxicity - repeated 
- reproductive toxicity 
- effects on or via lactation nessun pittogramma
- germ cell mutagenicity 
- carcinogenicity 

I pittogrammi che non abbiamo

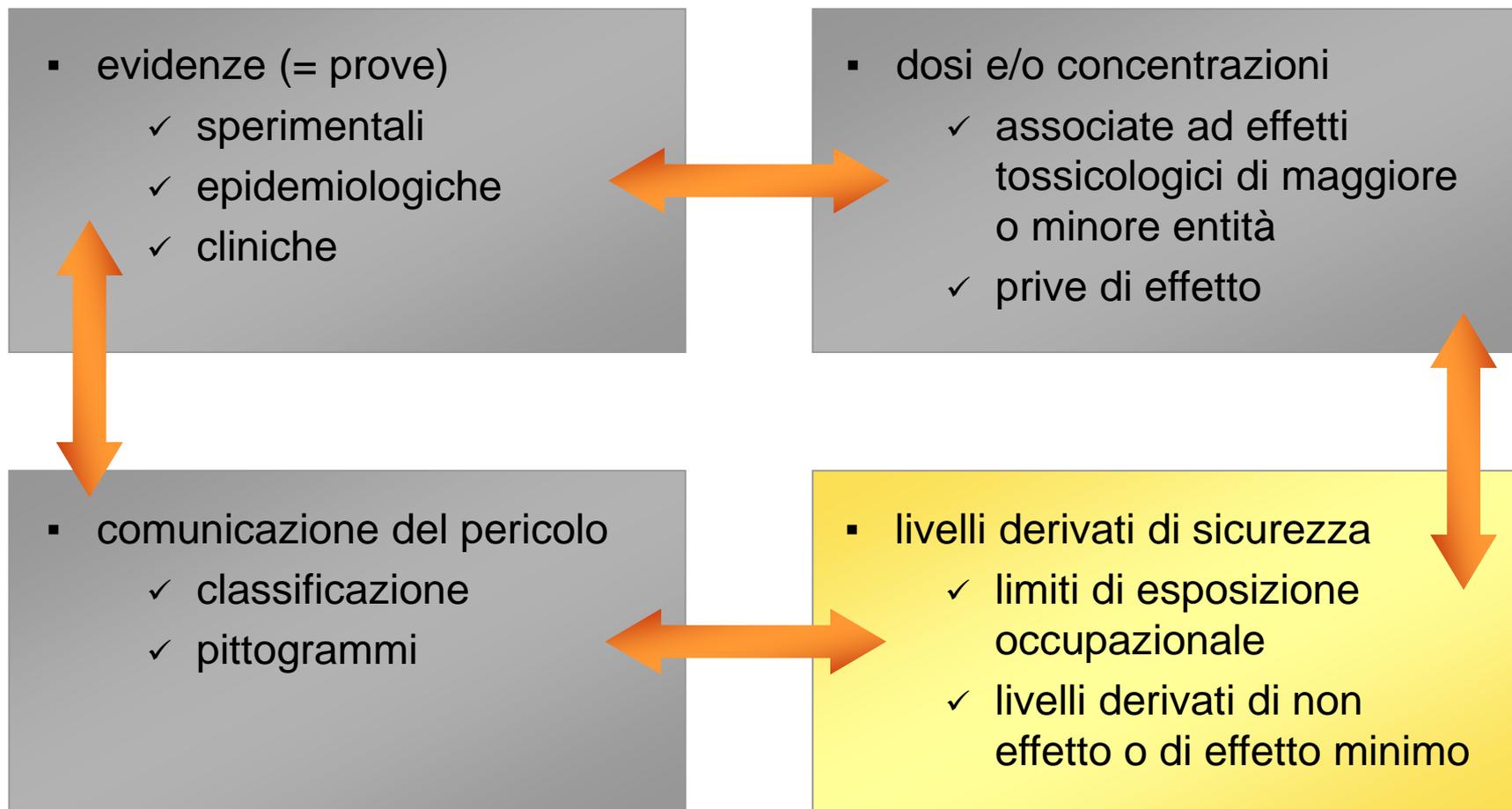


inconclusive

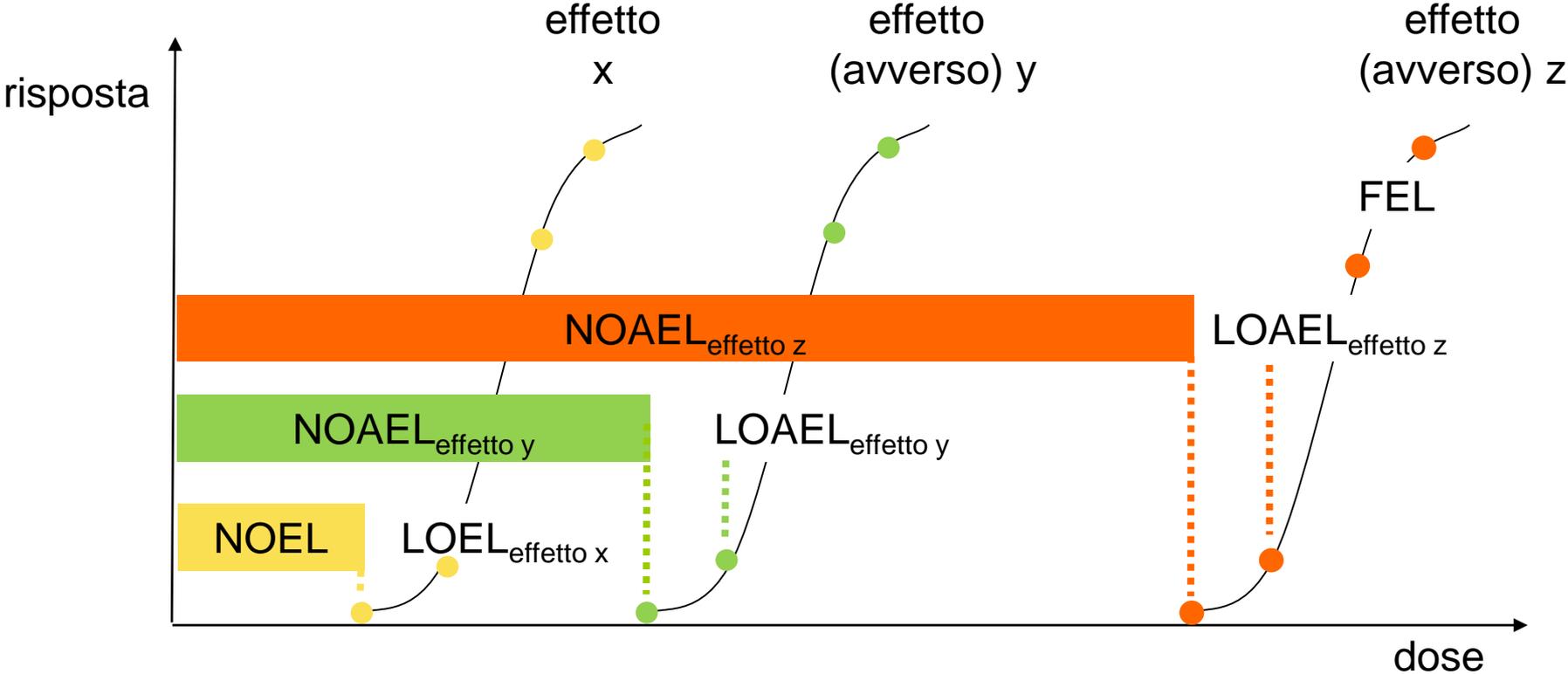


data lacking

Il dato tossicologico presente nella SDS



Curve dose-risposta



Scelta dell' "effetto critico"

- gli effetti irritativi della formaldeide, alla base del livello stabilito dal WHO, compaiono a concentrazioni inferiori a quelle associate all'azione cancerogena
- la protezione dagli effetti irritativi protegge quindi anche dagli effetti che si osservano a dosi superiori

Formaldeide				TLV 8 ore	TLV short
conversione da ppm a mg/m3					
ppm	0	pari a	0,00	mg/m3	
ppm	0,016	pari a	0,02	mg/m3	NIOSH 8 ore 0,016 ppm pari a 0,020 mg/m3
ppm	0,08	pari a	0,10	mg/m3	
ppm	0,1	pari a	0,12	mg/m3	WHO short 0,125 arrotondato a 0,1 mg/m3
ppm	0,17	pari a	0,21	mg/m3	NIOSH short 0,1 ppm pari a 0,12 mg/m3
ppm	0,2	pari a	0,25	mg/m3	WHO long
ppm	0,3	pari a	0,37	mg/m3	SCOEL 8 ore 0,2 ppm pari a 0,25 mg/m3
ppm	0,4	pari a	0,49	mg/m3	
ppm	0,5	pari a	0,61	mg/m3	ACGIH short 0,3 ppm pari a 0,37 mg/m3
ppm	0,6	pari a	0,74	mg/m3	SCOEL short 0,4 ppm pari a 0,5 mg/m3
ppm	0,75	pari a	0,92	mg/m3	
ppm	1	pari a	1,23	mg/m3	OSHA 8 ore 0,75 ppm pari a 0,92 mg/m3
ppm	1,5	pari a	1,84	mg/m3	
ppm	2	pari a	2,46	mg/m3	
ppm	2,5	pari a	3,07	mg/m3	OSHA short 2 ppm pari a 2,5 mg/m3

Regolamento REACH

TITOLO IV

INFORMAZIONI ALL'INTERNO DELLA CATENA D'APPROVVIGIONAMENTO

Articolo 31

Prescrizioni relative alle schede di dati di sicurezza

1. Il fornitore di una sostanza o di una miscela **trasmette** al destinatario della sostanza o della miscela una scheda di dati di sicurezza compilata a norma [...]

- *Ma come fai ?*
- *Studio.*
- *E poi ?*
- *Poi studio ancora.*
Fino a sognarmelo di notte.
Fino ad averne la piena padronanza.
*Puoi **trasmettere** agli altri solo ciò che sai veramente.*

(una conversazione tra amici)

Toxicon

Insieme alle imprese per la tutela
della salute dell'uomo e dell'ambiente

REACH

CLP

BIOCIDI e PRESIDI
medico-chirurgici (PMC)

FARMACI e
DISPOSITIVI medici

COSMETICI e
sicurezza IMBALLAGGI

SICUREZZA GIOCATTOLI

MATERIALI e oggetti a
contatto con ALIMENTI
(MOCA)

SALUTE e sicurezza
nei LUOGHI di LAVORO

NORMATIVA
AMBIENTALE



τοξικόν

Toxicon srl

via Vitto Pisani, 10
20124 Milano (MI)
via Robolini, 1
27100 Pavia (PV)
via Minghetti, 14
10093 Collegno (TO)

tel. 0382 1938015
fax 0382 1938026

www.toxicon.it
info@toxicon.it

www.tossicologia.pavia.it
gid@tossicologia.pavia.it



in partnership con
Studio Legale Dell'Arte

Chi siamo

Raffaella Butera, Anna Caldiroli, Fabio Lunghi, Arianna Brunoro, Daniele Libero Campi Martucci, Salvo Dell'Arte: un team eterogeneo nelle specializzazioni e unito nel lavoro di gruppo, composto da tossicologi, chimici, medici, biologi, tecnologi alimentari, economisti e avvocati con 30 anni di attività ed esperienza.

grazie dell'attenzione

Il vero limite della conoscenza umana non sta tanto nel non sapersi dare delle risposte, quanto nell'impossibilità di porsi alcune domande.

Giovanni Soriano
Malomondo (2013)

Aspetti critici

Sezione 4. Misure di primo soccorso

- le indicazioni sono talora
 - ✓ esageratamente cautelative
 - ✓ errate
 - ✓ non modulate sulle reali condizioni in cui si presta soccorso
 - ✓ stabilite secondo algoritmi in base alla C&L
- scarsa o assente considerazione della necessità di proteggere i soccorritori dall'intossicazione secondaria

Aspetti critici

Sezione 4. Misure di primo soccorso

- sostanza in polvere
- classificazione armonizzata Acute Tox. 4; H302 Nocivo se ingerito

“ Dottoressa, ma qui mi ha scritto come intervenire su una sostanza classificata irritante o corrosiva !! ”

Inalazione

Allontanare il soggetto dall'ambiente, tenerlo in posizione semiseduta, somministrare ossigeno se presente difficoltà respiratoria ed accompagnare in Pronto Soccorso.

Contatto con la cute

Lavare la cute con abbondante acqua corrente per almeno 15 minuti. In presenza di sintomatologia irritativa (arrossamento) consultare un medico.

Contatto con gli occhi

Rimuovere eventuali lenti a contatto, lavare gli occhi a palpebre aperte con abbondante acqua corrente per almeno 15 minuti. In ogni caso, e soprattutto in presenza di sintomatologia irritativa (arrossamento, lacrimazione, dolore, sensazione di corpo estraneo), consultare un medico oculista.

- clinicamente, possibilità di assorbimento sistemico per tutte le vie con effetti gravi (fino ad aritmie e convulsioni), lesioni oculari da c.e.

Aspetti critici

Sezione 4. Misure di primo soccorso

Farmaci, antidoti e presidi da avere e disposizione sul luogo di lavoro

E' utile avere a disposizione:

- ossigeno
- soluzione per irrigazione oculare
- garze

La sostanza non ha antidoto specifico.

Ulteriori cure mediche

[Testo con le indicazioni per il medico di pronto soccorso]