

Kif tipprepara sommarji tossikoloġiċi
f'IUCLID u kif tasal għal DNELs
Gwida Prattika 14

ABC

AVVIŻ LEGALI

Dan id-dokument jinkludi gwida dwar REACH li tispjega l-obbligi REACH u kif għandhom ikunu sodisfatti. Madankollu, l-utenti huma mfakkra li t-test tar-Regolament REACH huwa l-unika referenza legali awtentika u li l-informazzjoni f'dan id-dokument ma tikkostitwix parir legali. L-Aġenzija Ewropea għas-Sustanzi Kimiċi ma taċċetta ebda responsabbiltà fir-rigward tal-kontenut ta' dan id-dokument.

Verżjoni	Bidliet
Verżjoni 1	L-ewwel edizzjoni – Lulju 2012

Gwida Prattika 14:**Kif tipprepara sommarji tossikoloġiċi f'IUCLID u kif tasal għal DNELs**

Referenza: ECHA-12-B-15-MT
ISBN-13: 978-92-9217-740-9
ISSN: 1831-662X
Data tal-pubblikazzjoni: Lulju 2012
Lingwa: MT

© L-Aġenzija Ewropea għas-Sustanzi Kimiċi, 2012
 Qoxra © L-Aġenzija Ewropea għas-Sustanzi Kimiċi

Ċaħda ta' reponsabbiltà: Din hija traduzzjoni tax-xogħol ta' dokument ippubblikat oriġinarjament bl-Ingliż. Id-dokument oriġinali huwa disponibbli fuq il-websajt tal-ECHA.

Ir-riproduzzjoni hija awtorizzata sakemm is-sors huwa kompletament rikonoxxut fil-forma "Sors: L-Aġenzija Ewropea għas-Sustanzi Kimiċi, <http://echa.europa.eu/>", u sakemm jingħata avviż bil-miktub lill-Unità tal-Komunikazzjonijiet tal-ECHA (publications@echa.europa.eu).

Dan id-dokument ser ikun disponibbli fit-22 lingwa li ġejjin:

Il-Bulgaru, iċ-Ċek, id-Daniż, l-Olandiż, l-Ingliż, l-Estonjan, il-Finlandiż, il-Franċiż, il-Ġermaniż, il-Grieg, l-Ungeriz, it-Taljan, il-Latvjan, il-Litwan, il-Malti, il-Pollakk, il-Portugiż, ir-Rumen, is-Slovakk, is-Sloven, l-Ispanjol u l-Isvediż

Jekk għandek mistoqsijiet jew kummenti fir-rigward ta' dan id-dokument jekk jogħġbok ibgħathom (ikkwota r-referenza u d-data tal-hruġ) billi tuża l-formola għal talba għal informazzjoni. Il-formola għal talba għal informazzjoni jista' jkollok aċċess għaliha permezz tal-paġna ta' Kuntatt tal-ECHA f':
http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp

L-Aġenzija Ewropea għas-Sustanzi Kimiċi

Indirizz Postali: Kaxxa Postali 400, FI-00121 Helsinki, Finlandja
 Indirizz sekondarju: Annankatu 18, Helsinki, Finlandja

Werrej

1. INTRODUZZJONI	7
2. SOMMARJU TA' REKWIŻITI MILL-ANNESS 1 TA' REACH	8
3. IL-FLUSS TAX-XOGHOL	9
4. MINN SOMMARJI ROBUSTI TAL-ISTUDJU SA SOMMARJU TAL-ENDPOINT	11
4.1 Tossikokinetika, metabolizmu u distribuzzjoni (7.1)	11
4.1.1 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali.....	11
4.1.2 Valur prinċipali għal valutazzjoni dwar is-sigurtà kimika	12
4.1.2.1 Potenzjal ta' bjoakkumulazzjoni.....	12
4.1.2.2 Rati ta' assorbiment.....	12
4.1.3 Diskussjoni	12
4.2 Tossicità Akuta (7.2)	12
4.2.1 Konkluzjoni tal-endpoints	13
4.2.2 L-għażla tal-endpoints (l-għażla tas-sommarju robust tal-istudju)	14
4.2.3 Ġustifikazzjoni għall-għażla	14
4.2.4 Livell tal-effett	15
4.2.5 Il-kwalità tad-dejtabejż kollha.....	15
4.2.6 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali.....	15
4.2.7 Diskussjoni	15
4.2.8 Ġustifikazzjoni għall-klassifikazzjoni jew għan-nuqqas ta' klassifikazzjoni	16
4.3 Irritazzjoni/ korrożjoni (7.3)	16
4.3.1 Konkluzjoni tal-endpoints	18
4.3.2 L-għażla tal-endpoints (l-għażla tas-sommarju robust tal-istudju)	18
4.3.3 Ġustifikazzjoni għall-għażla	18
4.3.4 Livell tal-effett	19
4.3.5 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali.....	19
4.3.6 Diskussjoni	19
4.3.7 Ġustifikazzjoni għal klassifikazzjoni jew nuqqas ta' klassifikazzjoni	19
4.4 Sensitizzazzjoni (7.4)	20
4.4.1 Konkluzjoni tal-endpoint.....	20
4.4.2 L-għażla tal-endpoints (l-għażla ta' sommarju robust tal-istudju)	21
4.4.3 Ġustifikazzjoni tal-għażla.....	21
4.4.4 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali.....	22
4.4.5 Diskussjoni	22
4.4.6 Ġustifikazzjoni għall-klassifikazzjoni jew għan-nuqqas ta' klassifikazzjoni	22
4.5 Tossicità b'doża ripetuta (7.5)	22
4.5.1 Konkluzjoni tal-endpoints	23
4.5.2 L-għażla tal-endpoints (għażla tas-sommarju robust tal-istudju)	24
4.5.3 Ġustifikazzjoni għall-għażla	24
4.5.4 Livell ta' effett.....	24

4.5.5 It-tip ta' test	25
4.5.6 Speċijiet	25
4.5.7 Il-kwalità tad-dejtabejż sħiħa	26
4.5.8 L-organu mmirat	26
4.5.9 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali	26
4.5.10 Diskussjoni	26
4.5.11 Ġustifikazzjoni għall-klassifikazzjoni jew għan-nuqqas ta' klassifikazzjoni	26
4.6 Tossicità ġenetika (7.6)	26
4.6.1 Konkluzjoni tal-endpoint	27
4.6.2 L-għażla tal-endpoint (l-għażla ta' sommarju robust tal-istudju)	28
4.6.3 Ġustifikazzjoni għall-għażla	29
4.6.4 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni primarja	29
4.6.5 Diskussjoni	29
4.6.6 Ġustifikazzjoni għall-klassifikazzjoni jew għan-nuqqas ta' klassifikazzjoni	29
4.7 Karċinoġeniċità (7.7)	29
4.7.1 Konkluzjoni tal-Endpoint	30
4.7.2 L-għażla tal-endpoints (l-għażla tas-sommarju robsut tal-istudju)	31
4.7.3 Ġustifikazzjoni għall-għażla	31
4.7.4 Livell ta' effett	31
4.7.5 Tip ta' test	32
4.7.6 Speċijiet	32
4.7.7 Il-kwalità tad-dejtabejż sħiħa	32
4.7.8 Organu mmirat	32
4.7.9 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali	32
4.7.10 Diskussjoni	32
4.7.11 Ġustifikazzjoni għal klassifikazzjoni jew nuqqas ta' klassifikazzjoni	32
4.8 Tossicità għar-riproduzzjoni (7.8)	32
4.8.1 Konkluzjoni tal-Endpoint	34
4.8.2 L-għażla tal-endpoint	34
4.8.3 Ġustifikazzjoni għall-għażla	34
4.8.4 Livell ta' effett	34
4.8.5 Tip ta' test	34
4.8.6 Speċijiet	34
4.8.7 Il-kwalità tad-dejtabejż sħiħa	35
4.8.8 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali	35
4.8.9 Diskussjoni	35
4.8.10 Ġustifikazzjoni għal klassifikazzjoni jew nuqqas ta' klassifikazzjoni	35
5. MINN SOMMARJI TAL-ENDPOINT GĦAL SOMMARJU TA' INFORMAZZJONI TOSSIKOLOĠIKA	36
5.1 L-endpoint l-aktar sensitiv	37
5.2 Derivazzjoni DNEL	37

5.2.1 Endpoints li jikkontribwixxu għad-derivazzjoni ta' DNELs	37
5.2.2 Harsa ġenerali lejn Informazzjoni ta' DNEL li għandha tiġi rrapportata f'IUCLID	39
5.2.3 Metodu ta' Derivazzjoni DNEL	40
5.2.3.1 Punt ta' tluq tad-deskrizzjoni tad-doża	40
5.2.4 Ir-rappurtaġġ ta' fatturi ta' valutazzjoni	41
6. MINN SOMMARJU TOSSIKOLOĠIKU GĦAL ESPOŻIZZJONI U VALUTAZZJONI TAR-RISKJI	45
6.1 Harsa ġenerali lejn it-tipi ta' valutazzjoni tas-sigurtà kimika	45
6.2 Ebda karatterizzazzjoni tar-riskju meħtieġ	46
6.3 Karatterizzazzjoni tar-riskju kwantitattiva	46
6.4 Karatterizzazzjoni tar-riskju semi-kwantitattiva	46
6.5 Karatterizzazzjoni tar-riskju kwalitattiva	46

Tabella tal-Figuri

Figura 1: Il-fluss tax-xogħol għas-sommarji tossikoloġiċi	9
Figura 2: Eżempju mis-sommarju dwar l-endpoints IUCLID għat-tossikokinetika	11
Figura 3: Lista tal-għażliet IUCLID għal bijoakkumulazzjoni.....	12
Figura 4: Eżempju minn sommarju tal-endpoints IUCLID għal tossiċità akuta.....	13
Figura 5: IUCLID għal konkluzjoni tal-endpoints għal tossiċità akuta	14
Figura 6: Lista tal-għażliet IUCLID għal-livell tal-effett tat-tossiċità akuta	15
Figura 7: Eżempju minn sommarju tal-endpoints IUCLID għall-irritazzjoni	17
Figura 8: Lista tal-għażliet IUCLID għal konkluzjoni tal-endpoints	18
Figura 9: Lista tal-għażliet IUCLID għal-livell tal-effett tal-irritazzjoni/korrożjoni tal-ġilda/l-għajnejn.....	19
Figura 10: Eżempju tas-sommarju tal-endpoints IUCLID għas-sensitizzazzjoni tal-ġilda.....	20
Figura 11: Lista tal-għażliet IUCLID għall-konkluzjoni tal-endpoint għas-sensitizzazzjoni	21
Figura 12: Eżempju minn sommarju tal-endpoints IUCLID għal tossiċità b'doża ripetuta.....	23
Figura 13: Lista tal-għażliet IUCLID għall-konkluzjoni tal-endpoints għal tossiċità b'doża ripetuta	23
Figura 14: Lista tal-għażliet IUCLID għal-livell tal-effett għal tossiċità b'doża ripetuta.....	24
Figura 15: Lista tal-għażliet IUCLID għal tip ta' test għal tossiċità b'doża ripetuta	25
Figura 16: Lista tal-għażliet IUCLID għal speċijiet għal tossiċità b'doża ripetuta.....	25
Figura 17: Eżempju minn sommarju tal-Endpoint IUCLID għal tossiċità ġenetika	27
Figura 18: Lista tal-għażliet IUCLID għall-konkluzjoni tal-endpoint għal tossiċità ġenetika	27
Figura 19: Eżempju mis-sommarju tal-endpoint IUCLID għal karcinoġeniċità meta ebda studju ma hu disponibbli	30
Figura 20: Lista tal-għażliet IUCLID għal konkluzjoni tal-endpoint għal karcinoġeniċità.....	30
Figura 21: Lista tal-għażliet IUCLID għal livell ta' effett għal karcinoġeniċità	31
Figura 22: Eżempju minn sommarju tal-endpoint IUCLID għal tossiċità riproduttiva	33
Figura 23: Lista tal-għażliet IUCLID għal konkluzjoni dwar il-valutazzjoni tal-perikolu	36
Figura 24: Lista tal-għażliet IUCLID għall-endpoint l-aktar sensitiv	37
Figura 25: Eżempju minn sommarju tossikoloġiku IUCLID ("Toxicological information" [Informazzjoni tossikoloġika]) għal derivazzjoni DNEL	40

1. INTRODUZZJONI

Sabiex juru l-użu sigur ta' sustanzi, ir-registranti jeħtieġ li jissodisfaw ir-rekwiżiti tal-informazzjoni kif stabbilit fl-Artikoli 10 u 12 tar-Regolament REACH 1907/2006/KE f'konnessjoni mal-Annessi I, VI, VII-X u XI għal dan ir-regolament.

Dan id-dokument jipprovdi informazzjoni dwar kif timla s-sommarji tossikoloġiċi fit-taqsimi 7 ta' IUCLID u dwar kif tasal għal DNELs. Id-DNEL (Livell Derivat ta' Bla Effett) huwa l-livell massimu ta' espożizzjoni li l-bnedmin għandhom ikunu esposti għalih. Jeżistu żewġ livelli ta' sommarji tossikoloġiċi kontenuti f'IUCLID:

- Sommarji ta' endpoints individwali: Sommarju tal-endpoint IUCLID (EPS) jipprezenta għal endpoint tossikoloġiku wieħed l-informazzjoni magħżula biex tkun ittrasportata 'l quddiem għall-valutazzjoni tal-perikolu. Huwa bbażat fuq is-sommarji (robusti) tal-istudju rrapportati għal dak l-endpoint (ara t-taqsimiet 7.1 sa 7.12).
- Sommarju ta' informazzjoni tossikoloġika: Is-sommarju tal-informazzjoni tossikoloġika (sommarju tal-endpoint IUCLID "Toxicological Information" ["Informazzjoni tossikoloġika"]) taħt it-taqsimi 7 jintegra s-sommarji speċifiċi għall-endpoints u jipprezenta l-konklużjoni mill-valutazzjoni tal-perikolu għal kull grupp immirat (tal-ħaddiema, tal-popolazzjoni ġenerali), ir-rotta tal-espożizzjoni (orali, tal-inalazzjoni, dermali, għajnejn) u t-tip ta' effett (għal żmien twil jew għal żmien qasir, lokali jew sistemiku). Il-konklużjoni tista' tkun espressa bħala limitu kwantitattiv (eż. DNEL jew DMEL) jew bħala indikatur kwalitattiv tal-perikolu.

Barra minn hekk, dan id-dokument jispjega wkoll kif il-konklużjonijiet mill-valutazzjoni tal-perikolu jkollhom impatt fuq l-ambitu tal-valutazzjoni tal-espożizzjoni u t-tip ta' karatterizzazzjoni tar-riskju.

Għandu jiġi nnutat li din il-gwida prattika ma tkoprix il-preparazzjoni ta' sommarji robusti tal-istudju u sommarji tal-istudju f'IUCLID. Għal aktar informazzjoni, ara l-Gwida Prattika 3: Kif tirrapporta sommarji robusti tal-istudju.

Din il-gwida prattika ma tkoprix il-valutazzjonijiet li ġejjin:

- Id-derivazzjoni ta' DNEL dermali lokali
- Id-derivazzjoni ta' DMEL
- Ir-rappurtaġġ ta' dejta dwar il-bniedem u l-użu ta' dejta dwar il-bniedem għal konklużjonijiet li jirrigwardaw l-endpoints
- Sommarju tal-endpoints għal sensitizzazzjoni respiratorja
- Id-derivazzjoni ta' DNELs għal tossiċità sistemika akuta

Għal gwida aktar komprensiva dwar derivazzjoni DNEL, jekk jogħġbok ara l-**Gwida dwar ir-rekwiżiti tal-informazzjoni u l-valutazzjoni tas-sigurtà kimika, Kapitolu R.8: Il-karatterizzazzjoni tar-relazzjoni bejn id-doża [konċentrazzjoni]-rispons [effett] għas-saħħa tal-bniedem**

2. SOMMARJU TA' REKWIŻITI MILL-ANNESS 1 TA' REACH

L-Anness I tar-Regolament REACH jiddefinixxi kif għandha ssir il-valutazzjoni tal-periklu tas-saħħa tal-bniedem. Din tinkludi erba' stadji: 1) Il-valutazzjoni ta' informazzjoni mhux dwar il-bniedem 2) Il-valutazzjoni ta' informazzjoni dwar il-bniedem 3) Il-Klassifikazzjoni u l-ittikkettar u 4) d-Derivazzjoni ta' DNEL(s).

Il-valutazzjoni ta' informazzjoni mhux dwar il-bniedem tinkludi:

- L-identifikazzjoni tal-periklu għall-effett ibbażata fuq l-informazzjoni kollha disponibbli mhux dwar il-bniedem.
- L-istabbiliment tar-relazzjoni doża (koncentrazzjoni)- rispons(effett) kwantitattiva.

Meta ma jkunx possibbli li tiġi stabbilita r-relazzjoni doża kwantitattiva (koncentrazzjoni) – rispons (effett), għandha tiġi inkluża valutazzjoni kwalitattiva.

L-għażla tal-istudju u d-deskrizzjoni tad-doża li għandhom jiġu ttrasportati fil-valutazzjoni tal-perikolu għandhom ikunu bbażati fuq ir-regoli li ġejjin:

- L-istudju bid-deskrizzjoni tad-doża l-aktar baxx għandu ġeneralment jiġi magħżul. Madankollu, diversi fatturi oħra għandhom jitqiesu, eż. it-twertiq tal-istudju, l-adekwatezza, ir-rilevanza tal-ispeċijiet tat-test, il-kwalità tar-riżultati, il-validità tat-test.
- Jekk l-istudju bid-deskrizzjoni tad-doża l-aktar baxx ma jintagħżilx, dan għandu jkun kompletament ġustifikat.
- Għall-identifikazzjoni ta' DNEL(s) għandu jitqies dan li ġejj:
- Id-DNEL għandu jirrifletti ir-rotta(ot), it-tul u l-frekwenza tal-espożizzjoni probabbli.
- Għal xi endpoints (eż. il-mutaġenicità), l-informazzjoni disponibbli tista' ma tippermettix id-derivazzjoni ta' DNEL.
- Jista' jkun neċessarju – skont l-użijiet identifikati (u l-espożizzjoni mistennija) li jiġu identifikati DNELs differenti għal kull popolazzjoni tal-bnedmin rilevanti.

Fid-derivazzjoni ta' DNELs, għandhom jitqiesu l-fatturi li ġejjin :

- L-inċertezza kkawżata mid-dejta sperimentali u l-varjazzjoni intra- u interspeċijiet.
- In-natura u s-severità tal-effetti.
- Is-sensittività tal-popolazzjoni tal-bnedmin li għaliha tapplika l-informazzjoni dwar l-espożizzjoni.

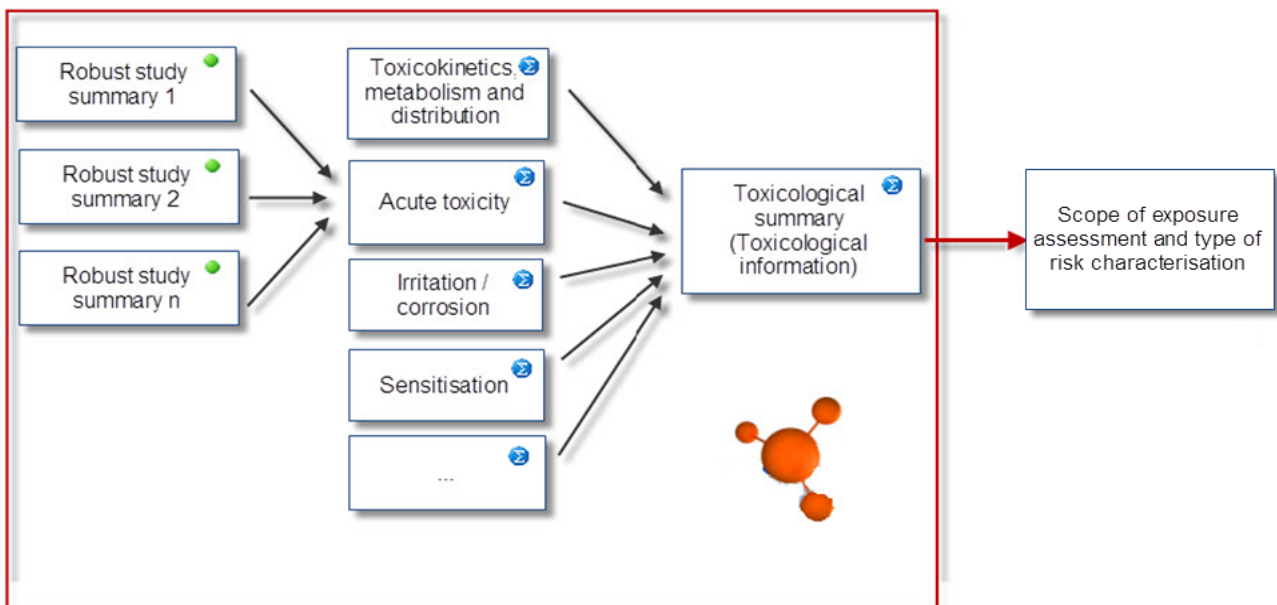
Jekk ma jista' jkun derivat ebda DNEL, allura dan għandu jiġi dikjarat b'mod ċar u jkun kompletament ġustifikat.

3. IL-FLUSS TAX-XOGĦOL

Il-Figura 1 tippreżenta l-fluss tax-xogħol prinċipali mir-rappurtaġġ tal-istudju disponibbli endpoint b'endpoint sad-derivazzjoni tas-Sommarju Tossikoloġiku f'IUCLID għal sustanzi li jammontaw għal 10 tunnellati metriċi jew aktar kull sena, li mbagħad jiġi ttrasportat għall-valutazzjoni tal-espożizzjoni u l-karatterizzazzjoni tar-riskju.

Figura 1: Il-fluss tax-xogħol għas-sommarji tossikoloġiċi

Sommarju robust tal-istudju 1	Tossikokinetika, metabolizmu u distribuzzjoni	Sommarju tossikoloġiku (Informazzjoni tossikoloġika)	L-ambitu tal-valutazzjoni tal-espożizzjoni u t-tip ta' karatterizzazzjoni tar-riskju
Sommarju robust tal-istudju 2	Tossiċità akuta		
Sommarju robust tal-istudju n	Irritazzjoni/ korrozzjoni		
	Sensitizzazzjoni		
	...		



1. Il-proċess jibda bir-rappurtaġġ tas-sommarji robusti tal-istudju fir-rekords tal-istudju tal-endpoint ta' IUCLID. Dan l-istudju ġie deskritt fil-Gwida Prattika 3: Kif tirrapporta sommarji robusti tal-istudju.
2. Imbagħad, jekk possibbli, sommarju robust tal-istudju wieħed (jiġifieri rekord wieħed IUCLID tal-istudju tal-endpoints) jintagħzel biex jintuża bħala referenza fis-sommarju tal-endpoints. Madankollu, jekk meħtieġ, is-sommarji robusti tal-istudju kollha għal endpoint speċifiku jistgħu jitqiesu u jiġu msemmija fis-sommarju tal-endpoints. Is-sommarju tal-endpoints għandu jinkludi wkoll valutazzjoni tad-dejtabejż sħiħa, diskussjoni dwar ir-risultati u raġunament għall-klassifikazzjoni/ in-nuqqas ta' klassifikazzjoni.

3. Fl-aħħar, informazzjoni mis-sommarji kollha tal-endpoints tingabar fis-sommarju tossikoloġiku (ġenerali). Isiru l-konklużjonijiet ta' perikolu li jkunu jinkludu jew id-derivazzjonijiet DNEL jew dawk DMEL jew konklużjonijiet tal-perikoli kwalitattivi. Skont il-konklużjonijiet ta' perikolu, jiġi determinat l-ambitu tal-valutazzjoni tal-espożizzjoni u t-tip ta' karatterizzazzjonijiet tar-riskju.

4. MINN SOMMARJI ROBUSTI TAL-ISTUDJU SA SOMMARJU TAL-ENDPOINT

Fit-taqsimiet li ġejjin, ir-registrant huwa għwadrat dwar kif għandu jimla l-oqsma li jirrelataw għal kull sommarju ta' endpoint tossikoloġiku li jista' jintuża biex jiġu derivati konkluzjonijiet dwar perikolu.

4.1 Tossikokinetika, metabolizmu u distribuzzjoni (7.1)

Is-sommarju tal-endpoint ta' IUCLID jinkludi:

- qasam ta' test liberu biex tiġi pprovduta deskrizzjoni qasira tal-informazzjoni prinċipali disponibbli;
- valuri primarji dwar il-livell ta' bjoakkumulazzjoni potenzjali u valuri primarji dwar l-assorbiment għall-valutazzjoni dwar is-sigurtà kimika (CSA);
- qasam ta' diskussjoni biex jingħataw spjegazzjonijiet u ġustifikazzjonijiet ulterjuri dwar l-għażla tal-valuri primarji.

Figura 2: Eżempju mis-sommarju dwar l-endpoints IUCLID għat-tossikokinetika

Deskrizzjoni tal-oqsma differenti disponibbli fis-sommarju tal-endpoints: it-tossikokinetika, il-metabolizmu u d-distribuzzjoni tingħata hawn taħt:

4.1.1 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali

F'dan il-qasam tat-test, l-informazzjoni tal-istudju prinċipali għall-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metabolizmu u l-eskrezzjoni, jew osservazzjonijiet ibbażati fuq karatteristiċi fiżikokimiċi għandhom jiġu deskritti.

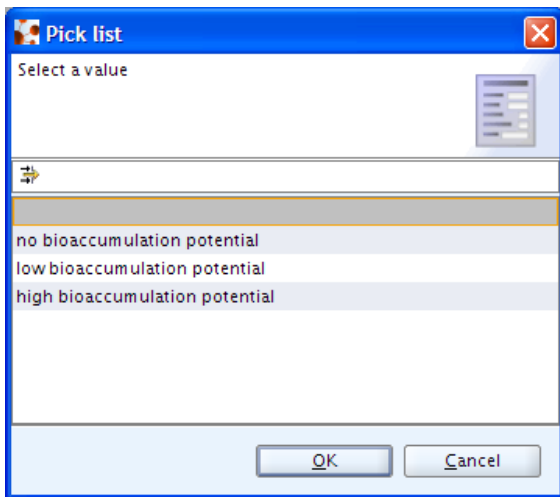
4.1.2 Valur prinċipali għal valutazzjoni dwar is-sigurtà kimika

Taht din it-taqsim, għandhom jingħataw il-valuri prinċipali dwar ir-rati ta' bjoakkumulazzjoni u assorbiment. Din l-informazzjoni tintuża pereżempju fil-kuntest ta' estrapolazzjoni minn rotta għal rotta jew biex tiġi diskussa d-doża potenzjali interna fis-CSA.

4.1.2.1 Potenzjal ta' bjoakkumulazzjoni

L-iskrizzjoni ta' konkluzjoni dwar il-potenzjal ta' bjoakkumulazzjoni tista' tiddaħhal billi tiġi magħżula waħda mill-iskrizzjonijiet disponibbli mil-lista tal-għażliet (ara l-figura hawn taht).

Figura 3: Lista tal-għażliet IUCLID għal bjoakkumulazzjoni



L-informazzjoni hija ġeneralment ibbażata fuq karatteristiċi fiżikokimiċi (log Kow, struttura molekolari, u piż molekolari) u fuq il-metabolizmu (jekk tkun disponibbli l-informazzjoni).

Il-ħsieb għall-valur indikat jista' jiġi spjegat fil-qasam ta' diskussjoni hawn taht.

4.1.2.2 Rati ta' assorbiment

L-informazzjoni hija ġeneralment ibbażata fuq karatteristiċi fiżikokimiċi (log Kow, struttura molekolari, u piż molekolari).

4.1.3 Diskussjoni

L-interpretazzjoni tar-riżultati għandha ssir f'din it-taqsim. Din tinkludi pereżempju:

- diskussjoni dwar in-nuqqas potenzjali fid-dejta;
- ir-rilevanza tar-riżultati għall-valutazzjoni tar-riskji. Pereżempju, sa fejn ir-riżultati minn studju fuq l-animali huma rilevanti għas-saħħa tal-bniedem.

4.2 Tossicità Akuta (7.2)

Dan is-sommarju tal-endpoints IUCLID jinkludi għal kull rotta ta' espożizzjoni l-elementi li ġejjin:

- lista tal-għażliet biex tirrapporta l-konkluzjoni għal dan l-endpoint;
- link għar-rekords tal-istudju magħżula (sommarji robusti tal-istudju) li jappoġġaw il-konkluzjoni;

- qasam ta' test liberu għall-ġustifikazzjoni tal-għażla ta' dan l-istudju;
- tip ta' deskrittur tad-doża (mil-lista tal-għażliet) u valur għal-livell tal-effetti identifikat f'dak l-istudju;
- qasam ta' test liberu biex jikkarakterizza l-kwalità tad-dejtabejż sħiħa għal dan l-endpoint.

L-oqsma tat-test li ġejjin huma disponibbli biex jipprovdu informazzjoni konsolidata tul it-tliet rotot:

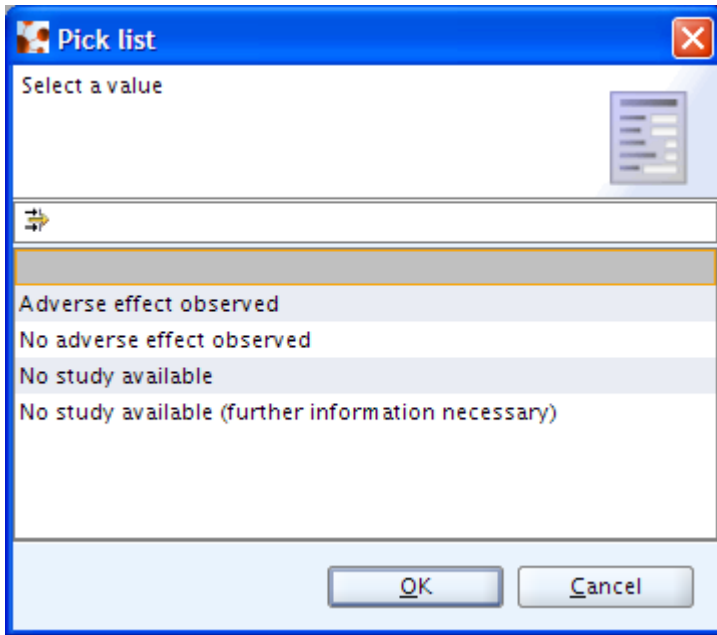
- qasam ta' test liberu biex jiddeskrivi l-informazzjoni prinċipali li tkun estratta mis-sommarji robusti tal-istudju;
- qasam ta' test liberu biex tiżdied aktar spjegazzjoni u argumentazzjoni dwar il-konklużjonijiet miġbuda għal dan l-endpoint (Diskussjoni);
- qasam ta' test liberu biex is-sommarju tal-endpoints jiġi pparagunat mal-kriterji ta' klassifikazzjoni u ttikkettar, sabiex tiġi ġustifikata l-klassifikazzjoni jew in-nuqqas ta' klassifikazzjoni.

Figura 4: Eżempju minn sommarju tal-endpoints IUCLID għal tossiċità akuta

Għat-tliet endpoints kollha (tossiċità akuta orali, tal-inalazzjoni u dermalni), għandha tintagħżel "endpoint conclusion" ["konklużjoni tal-endpoints"]. Il-konklużjoni tal-endpoints għandha tkun ibbażata fuq il-mortalità tal-annimali. In-natura u r-reversibbiltà ta' effetti severi ta' xort'oħra mill-mortalità għandha tiġi kkunsidrata.

4.2.1 Konklużjoni tal-endpoints

Il-lista tal-għażliet disponibbli għall-konklużjoni tal-endpoints hija:

Figura 5: IUCLID għal konkluzjoni tal-endpoints għal tossiċità akuta

It-tabella li ġejja tagħti ħarsa ġenerali lejn l-għażliet differenti disponibbli f'IUCLID.

Possibilitajiet għall-Konkluzjoni ta' Endpoints	Meta Possibilità tkun Xierqa
Effetti ħżiena osservati	Jekk kienu osservati effetti ta' mortalità jew severi fi kwalunkwe mill-istudji. (Għandu jiġi nnutat li l-animali li jinqatlu mill-bniedem minħabba perikolu u wġiġh relatati għas-sustanzi għandhom jiġu rreġistrati bħala mwiet relatati għas-sustanzi).
Ebda effett ħażin osservat	Jekk ikun disponibbli studju u jekk ebda animal ma miet jew ebda effett sever ma kien osservat fil-livell tal-limitu tad-doża
Ebda studju disponibbli	Agħti ġustifikazzjoni
Ebda studju disponibbli (aktar informazzjoni neċessarja)	Mhux rilevanti għal tossiċità akuta minħabba li ma hi meħtieġa ebda proposta ta' ttestjar biex jitwettqu studji tal-Anness VII jew VIII

4.2.2 L-għażla tal-endpoints (l-għażla tas-sommarju robust tal-istudju)

Hawnhekk jista' jiġi magħżul il-link għas-sommarju robust tal-istudju li fuqu tkun ibbażata l-konkluzjoni tas-sommarju tal-endpoint. Permezz ta' din il-link, is-sors oriġinali ta' informazzjoni jibqa' traċċabbli għall-istadji sussegwenti ta' valutazzjoni u rappurtagġ. Għandu jintagħżel l-istudju li jirriżulta fl-ogħla tħassib. Fil-prinċipju, għandha tintuża dejta dwar il-bniedem meta disponibbli. Madankollu, deskrittur tad-doża affidabbli huwa rarament disponibbli fuq il-bażi ta' dejta dwar il-bniedem.

Il-fatturi li ġejjin, fost l-oħrajn, għandhom jitqiesu meta jintagħżel sommarju robust tal-istudju: 1) il-kwalità tal-istudju, eż. il-punteġġ Klimisch, 2) it-tul tal-istudju, 3) jekk l-istudju jikkonformax mal-GLP jew le. Dejta epidemjoloġika disponibbli hija ppreferita sakemm din tkun affidabbli u rilevanti.

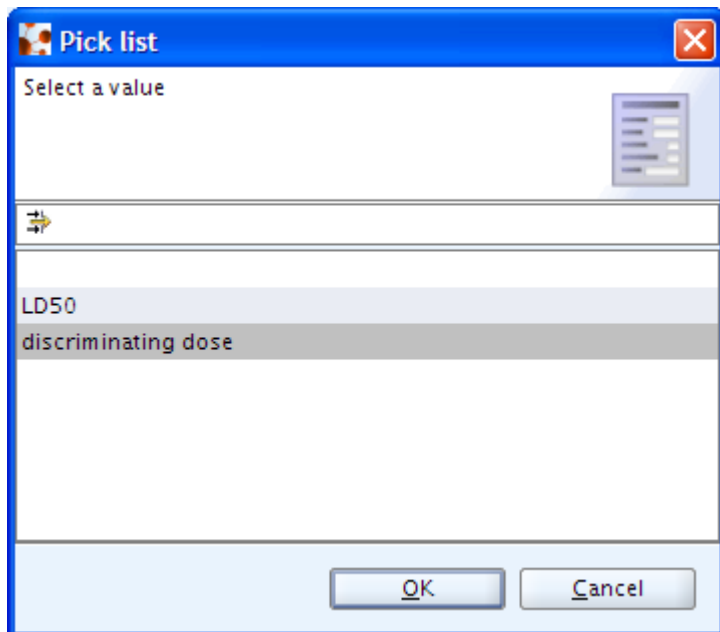
4.2.3 Ġustifikazzjoni għall-għażla

Il-ġustifikazzjoni għall-għażla hi meħtieġa speċjalment jekk l-istudju (sommarju robust tal-istudju) bid-deskrittur tad-doża l-aktar baxx ma jintagħżilx. Il-ġustifikazzjoni tista' tinkludi pereżempju li l-istudju bid-deskrittur tad-doża l-iktar baxx huwa ta' kwalità baxxa jew li l-effett

osservat mhuwiex rilevanti għall-bnedmin. Il-ġustifikazzjoni għandha dejjem tingħata jekk ebda sommarju robust tal-istudju ma jintagħżel għal sommarju tal-endpoint.

4.2.4 Livell tal-effett

Figura 6: Lista tal-għażliet IUCLID għal-livell tal-effett tat-tossiċità akuta



LD50 (LC50 għall-inalazzjoni) għandu jintagħżel ġeneralment. Jekk ebda effett ħażin ma kien osservat, il-livell tal-effetti jkun ugwali għal-limitu tad-doża.

4.2.5 Il-kwalità tad-dejtabejż kollha

Il-fatturi li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati minħabba li jista' jkollhom impatt fuq il-valutazzjoni tal-perikolu:

- Sa fejn l-informazzjoni disponibbli in ġenerali tissodisfa r-rekwiżit tad-dejta determinat mit-tunnellaġġ, ta' REACH (il-kompletezza tad-dejtabejż)?
- L-affidabbiltà u l-konsistenza tul l-istudji differenti: il-kwalità tal-metodu ta' ttestjar għandha titqies, kif ukoll id-daqs u l-qawwa statistika tad-disinn tal-istudju, il-plawżibbiltà bijoloġika, ir-relazzjonijiet doża-rispons u l-ittestjar statistiku.

4.2.6 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali

Ir-riżultati prinċipali għandhom jiġu ppreżentati hawnhekk.

4.2.7 Diskussjoni

L-interpretazzjoni tar-riżultati għandha tingħata f'din it-taqsim. Din tinkludi pereżempju:

- Diskussjoni dwar in-nuqqas potenzjali fid-dejta
- Rilevanza tar-riżultati għall-valutazzjoni tar-riskji. Per eżempju, sa fejn ir-riżultati mill-istudju tal-animali huma rilevanti għas-saħħa tal-bniedem.

4.2.8 Ġustifikazzjoni għall-klassifikazzjoni jew għan-nuqqas ta' klassifikazzjoni

Is-sommarju tal-endpoints għandu jiġi pparagunat kontra l-kriterji ta' klassifikazzjoni. Ir-raġunijiet biex il-kriterji ta' klassifikazzjoni jiġu sodisfatti jew le għandhom jiġu pprezentati.

Għandek tkun taf li l-klassifikazzjoni nfisha hija rrapportata fit-taqsim 2 ta' IUCLID.

4.3 Irritazzjoni/ korrożjoni (7.3)

Dan is-sommarju tal-endpoints IUCLID jinkludi għal kull rotta tal-espożizzjoni l-elementi li ġejjin:

- lista tal-għażliet għar-rappurtaġġ tal-konkluzjoni għal dan l-endpoint;
- lista tal-għażliet biex tindika l-livell ta' effett b'mod kwalitattiv.
- Għal irritazzjoni / korrożjoni tal-ġilda u tal-għajnejn huma disponibbli wkoll l-elementi li ġejjin:
- link għar-rekords tal-istudju magħżula (sommarji robusti tal-istudju) li jappoġġaw il-konkluzjoni;
- qasam ta' test liberu għall-ġustifikazzjoni tal-għażla tal-istudju.

L-oqsma tat-test li ġejjin huma disponibbli biex jipprovdu informazzjoni konsolidata tul it-tliet rotot:

- qasam ta' test liberu għal deskrizzjoni qasira tal-informazzjoni prinċipali estratta mis-sommarji robusti tal-istudju
- qasam ta' test liberu biex tiżdied aktar spjegazzjoni u argumentazzjoni dwar il-konkluzjonijiet imfassla għal dan l-endpoint (Diskussjoni)
- qasam ta' test liberu biex is-sommarju tal-endpoints jiġi pparagunat mal-kriterji ta' klassifikazzjoni u ttikkettar, sabiex tiġi ġustifikata l-klassifikazzjoni jew in-nuqqas ta' klassifikazzjoni.

Għandek tkun taf: l-irritazzjoni respiratorja mhijiex koperta f'din it-taqsim.

Figura 7: Eżempju minn sommarju tal-endpoints IUCLID għall-irritazzjoni

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. On the left, a navigation tree shows the hierarchy of information, with 'Irritation / corrosion' selected. The main window is titled 'Endpoint summary: Irritation / corrosion' and features a 'Detail level' dropdown set to 'all fields'. There are three tabs: 'Administrative Data', 'Skin irritation / corrosion', and 'Eye irritation'. The 'Administrative Data' tab is active, showing a search icon. Below it, the 'Skin irritation / corrosion' section is expanded, displaying the following details:

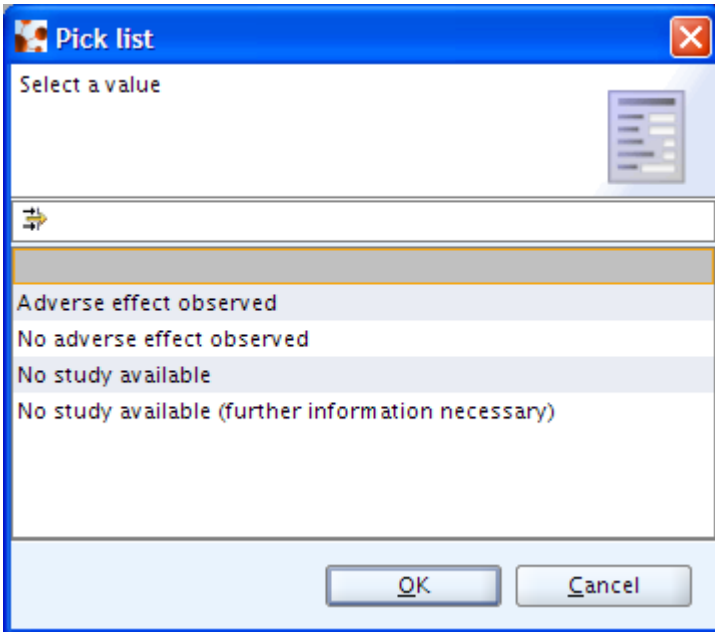
- Endpoint conclusion: Adverse effect observed
- Endpoint selection: Skin irritation / corrosion.001; Watson et al. 2006
- Justification for selection: Only one study available.
- Effect level: slightly irritating

The 'Eye irritation' section is also visible below, showing similar details for 'Eye irritation.001; Watt et al. 2003'.

4.3.1 Konkluzjoni tal-endpoints

Il-lista tal-għażliet disponibbli għall-konkluzjoni tal-endpoints hija:

Figura 8: Lista tal-għażliet IUCLID għal konkluzjoni tal-endpoints



It-tabella li ġejja tagħti ħarsa ġenerali lejn l-għażliet differenti disponibbli.

Possibilitajiet tal-Konkluzjoni tal-Endpoints	Meta Possibilità tkun Xierqa
Effetti ħżiena osservati	Is-sustanza tissodisfa l-kriterji ta' klassifikazzjoni għal irritazzjoni/ korrozzjoni/ħsara serja għall-għajnejn
Ebda effett ħażin osservat	Is-sustanza ma tissodisfax il-kriterji ta' klassifikazzjoni għall-endpoint rispettiv
Ebda studju disponibbli	Agħti ġustifikazzjoni
Ebda studju disponibbli (aktar informazzjoni necessarja)	Mhux rilevanti għal irritazzjoni/ korrozzjoni tal-gilda/ tal-għajnejn minħabba li ebda proposta ta' ttestjar ma hi meħtieġa biex jitwettqu studji tal-Anness VII jew VIII

4.3.2 L-għażla tal-endpoints (l-għażla tas-sommarju robust tal-istudju)

Hawnhekk tista' tagħzel link għas-sommarju robust tal-istudju li fuqu tkun ibbażata l-konkluzjoni tas-sommarju tal-endpoint. Permezz ta' dan il-link, is-sors oriġinali ta' informazzjoni jibqa' traċċabbli għall-istadji sussegwenti ta' valutazzjoni u rappurtaġġ. L-istudju li jikkawża l-ogħla tħassib għandu jintagħzel. Fil-prinċipju, id-dejta dwar il-bniedem għandha tintuża meta disponibbli. Madankollu, deskrittur tad-doża affidabbli rarament ikun disponibbli fuq il-bażi ta' dejta dwar il-bniedem .

Il-fatturi li ġejjin, fost affarijiet oħra, għandhom jitqiesu meta jiġi magħżul sommarju robust tal-istudju: 1) il-kwalità tal-istudju eż. il-punteġġ Klimisch, 2) it-tul tal-istudju, 3) jekk l-istudju jikkonformax mal-GLP jew le. Dejta epidemjoloġika disponibbli hija ppreferuta sakemm din tkun affidabbli u rilevanti.

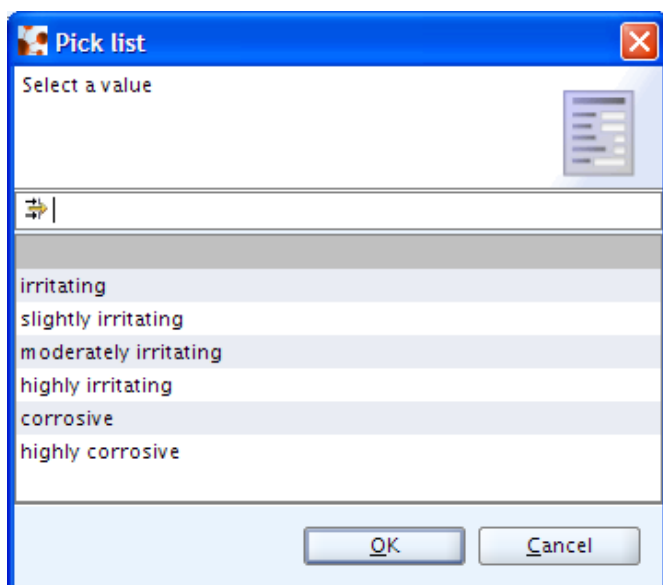
4.3.3 Ġustifikazzjoni għall-għażla

Il-ġustifikazzjoni għall-għażla hija meħtieġa speċjalment jekk l-istudju (sommarju robust tal-

istudju) bid-deskrittur tad-doża l-aktar baxx ma jintagħzilx. Il-ġustifikazzjoni tista' tkun tinkludi, pereżempju, li l-istudju bid-deskrittur tad-doża l-aktar baxx huwa ta' kwalità baxxa jew li l-effett osservat mhuwiex rilevanti għall-bnedmin. Għandha dejjem tingħata ġustifikazzjoni jekk ma jintagħżel ebda sommarju robust tal-istudju għal sommarju tal-endpoints.

4.3.4 Livell tal-effett

Figura 9: Lista tal-għażliet IUCLID għal-livell tal-effett tal-irritazzjoni/korrożjoni tal-ġilda/l-għajnejn



Il-livell tal-effett għandu jintagħżel biss jekk is-sustanza tissodisfa l-kriterji ta' klassifikazzjoni għal korrożjoni/irritazzjoni. Jekk is-sustanza għandha tiġi kklassifikata fil-Kategorija 1A, 1B, jew 1C għall-ġilda u l-Kategorija 1 għall-għajnejn, il-livell tal-effett "korrożiv" għandu jintagħżel. Jekk is-sustanza hija kklassifikata fil-Kategorija 2 (kemm il-ġilda kif ukoll l-għajnejn), il-livell tal-effett "jirrita" għandu jintagħżel.

4.3.5 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali

Ir-riżultati prinċipali mill-istudji magħżula għandhom jiġu pprezentati hawnhekk.

4.3.6 Diskussjoni

L-interpretazzjoni tar-riżultati għandha tingħata f'din it-taqsim. Din tinkludi pereżempju:

- Diskussjoni dwar in-nuqqas potenzjali fid-dejta.
- Ir-rilevanza tar-riżultati għall-valutazzjoni tar-riskji. Pereżempju, sa fejn ir-riżultati minn studju fuq l-annimali huma rilevanti għas-saħħa tal-bniedem.

4.3.7 Ġustifikazzjoni għal klassifikazzjoni jew nuqqas ta' klassifikazzjoni

Hawnhekk il-konklużjonijiet tal-endpoints għandhom jiġu pparagunati kontra l-kriterji ta' klassifikazzjoni. Ir-raġunijiet għas-sodisfazzjoni jew għan-nuqqas ta' sodisfazzjoni tal-kriterji għandhom jingħataw. Għandek tkun taf li l-klassifikazzjoni nfisha hija rrapportata fit-taqsim 2 ta' IUCLID. Għandek tkun taf ukoll li għall-endpoint irritazzjoni / korrożjoni, il-konklużjonijiet huma mmexxija mill-klassifikazzjoni. Jekk applikabbli, għandhom jiġu spjegati r-raġunijiet għaliex l-effetti ħżiena rrapportati fis-sommarji robusti tal-istudju ma jwasslux għall-klassifikazzjoni tas-sustanza (u għaldaqstant "no hazard identified" ["ebda perikolu

identifikat”]).

4.4 Sensitizzazzjoni (7.4)

Dan is-sommarju tal-endpoints IUCLID jinkludi għal kull rotta ta' espożizzjoni l-elementi li ġejjin:

- lista tal-għażliet biex tirrapporta l-konklużjoni għal dan l-endpoint;
- link ma' rekord tal-istudju magħżul (sommarju robust tal-istudju) li jappoġġa l-konklużjoni;
- qasam ta' test liberu għall-ġustifikazzjoni tal-għażla tal-istudju;
- qasam ta' test liberu għal deskrezzjoni qasira tal-informazzjoni prinċipali estratta mis-sommarji robusti tal-istudju;
- qasam ta' test liberu biex iżżid aktar spjegazzjoni u argumentazzjoni dwar il-konklużjonijiet imfassla għal dan l-endpoint (Diskussjoni).

Il-qasam tat-test li ġej huwa disponibbli biex jipprovdi informazzjoni konsolidata fuq żewġ rotot:

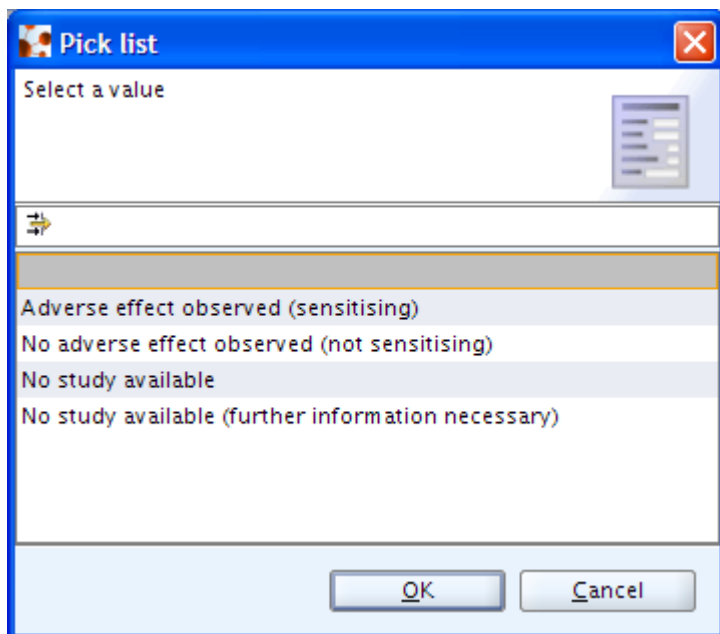
- qasam ta' test liberu biex is-sommarju tal-endpoint jiġi pparagunat mal-kriterji ta' klassifikazzjoni u ttikkettar, sabiex tiġi ġustifikata l-klassifikazzjoni jew in-nuqqas ta' klassifikazzjoni.

Għandek tkun taf: din it-taqsimma ma tkoprix sensitizzazzjoni respiratorja

Figura 10: Eżempju tas-sommarju tal-endpoints IUCLID għas-sensitizzazzjoni tal-ġilda

4.4.1 Konklużjoni tal-endpoint

Il-lista tal-għażliet disponibbli għall-konklużjoni tal-endpoint hija:

Figura 11: Lista tal-għażliet IUCLID għall-konklużjoni tal-endpoint għas-sensitizzazzjoni

It-tabella li ġejja tagħti ħarsa ġenerali lejn l-għażliet differenti disponibbli.

Possibilitajiet ta' Konklużjoni ta' Endpoints	Meta l-Possibilità tkun Xierqa
Effetti ħżiena osservati	Is-sustanza hija kklassifikata għal sensitizzazzjoni
Ebda effett ħażin osservat	Is-sustanza mhijiex ikklassifikata għal sensitizzazzjoni
Ebda studju disponibbli	Agħti ġustifikazzjoni
Ebda studju disponibbli (aktar informazzjoni neċessarja)	Mhux rilevanti għas-sensitizzazzjoni minħabba li ebda proposta ta' ttestjar ma hi meħtieġa biex jitwettqu l-istudji tal-Anness VII jew l-Anness VIII

4.4.2 L-għażla tal-endpoints (l-għażla ta' sommarju robust tal-istudju)

Link għas-sommarju robust tal-istudju li fuqu l-konklużjoni tas-sommarju tal-endpoint hija bbażata jista' jkun magħżul hawnhekk. Permezz ta' dan il-link, is-sors oriġinali ta' informazzjoni jibqa' traċċabbli għall-istadji ta' valutazzjoni u rappurtaġġ sussegwenti. L-istudju li jagħti lok għal-ogħla tħassib għandu jintagħżel. Fil-prinċipju, għandha tintuża dejta dwar il-bniedem meta disponibbli. Madankollu, deskrittur tad-doża affidabbli huwa rarament disponibbli fuq il-bażi ta' dejta dwar il-bniedem.

Il-fatturi li ġejjin, fost l-oħrajn, għandhom jitqiesu meta jintagħżel is-sommarju robust tal-istudju: 1) il-kwalità tal-istudju eż. il-punteġġ Klimisch, 2) it-tul tal-istudju, 3) jekk l-istudju huwiex konformi mal-GLP jew le. Dejta epidemjoloġika disponibbli jew dejta oħra dwar il-bniedem hija ppreferuta, sakemm din tkun affidabbli u rilevanti.

4.4.3 Ġustifikazzjoni tal-għażla

Il-ġustifikazzjoni għall-għażla hija meħtieġa speċjalment jekk l-istudju (is-sommarju robust tal-istudju) bid-deskrittur tad-doża l-iktar baxx ma jintagħzilx. Il-ġustifikazzjoni tista' tinkludi, pereżempju, li l-istudju bid-deskrittur tad-doża l-iktar baxx huwa ta' kwalità baxxa jew li l-effett osservat mhux rilevanti għal bnedmin. Il-ġustifikazzjoni għandha dejjem tinghata jekk ma jintagħżel ebda sommarju robust tal-istudju għal sommarju tal-endpoint.

4.4.4 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali

Ir-riżultati prinċipali għandhom jiġu ppreżentati hawnhekk.

4.4.5 Diskussjoni

L-interpretazzjoni tar-riżultati għandha tingħata f'din it-taqsimha. Dan jinkludi pereżempju:

- Diskussjoni dwar in-nuqqas potenzjali fid-dejta.
- Ir-rilevanza tar-riżultati għall-valutazzjoni tar-riskji. Pereżempju, sa fejn ir-riżultati minn studju tal-annimali huma rilevanti għas-saħħa tal-bniedem.

4.4.6 Ġustifikazzjoni għall-klassifikazzjoni jew għan-nuqqas ta' klassifikazzjoni

F'din it-taqsimha, il-konklużjonijiet tal-endpoints għandhom jiġu pparagunati kontra l-kriterji ta' klassifikazzjoni. Ir-raġunijiet għas-sodisfazzjon jew in-nuqqas ta' sodisfazzjon tal-kriterji għandhom jingħataw. Għandek tkun taf li l-klassifikazzjoni nfisha hija rrapportata fit-taqsimha 2 ta' IUCLID.

4.5 Tossicità b'doża ripetuta (7.5)

Din it-taqsimha tapplika wkoll għall-endpoints 7.9.1 In-newrotossicità u 7.9.2 I-immunotossicità. Dan is-sommarju tal-endpoints IUCLID jinkludi l-elementi li ġejjin għal kull rotta tal-espożizzjoni:

- lista tal-għażliet biex tiġi rrapportata l-konklużjoni għal dan l-endpoint;
- link għar-rekords tal-istudju magħżula (sommarji robusti tal-istudju) li jappoġġaw il-konklużjoni;
- qasam ta' test liberu għall-ġustifikazzjoni tal-għażla tal-istudju;
- it-tip tad-deskrittur tad-doża (mill-lista tal-għażliet) u valur għal-livell tal-effett identifikat f'dak l-istudju;
- lista tal-għażliet għat-tip ta' test u lista tal-għażliet għall-ispeċijiet f'dak l-istudju;
- qasam ta' test liberu biex jikkarakterizza l-kwalità tad-dejtabejż sħiħ għal dan l-endpoint;
- lista tal-għażliet biex tissenjala l-organu mmirat tal-ogħla tħassib.

L-oqsma tat-test li ġejjin huma disponibbli biex jipprovdu informazzjoni konsolidata tul it-tliet rotot (orali, dermal u tal-inalazzjoni):

- qasam ta' test liberu għal deskrizzjoni qasira tal-informazzjoni prinċipali estratta mis-sommarji robusti tal-istudju
- qasam ta' test liberu biex tiżdied aktar l-ispeċifikazzjoni u l-argumentazzjoni dwar il-konklużjonijiet imfassla għal dan l-endpoint (Diskussjoni)
- qasam ta' test liberu biex is-sommarju tal-endpoints jiġi pparagunat mal-kriterji ta' klassifikazzjoni u ttikkettar, sabiex tiġi ġustifikata l-klassifikazzjoni jew in-nuqqas ta' klassifikazzjoni.

Figura 12: Eżempju minn sommarju tal-endpoints IUCLID għal tossiċità b'doża ripetuta

The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window is titled 'Endpoint summary: Repeated dose toxicity'. On the left, there is a navigation tree with categories like '3 Manufact...', '4 Physical...', '5 Environm...', '6 Ecotoxic...', '7 Toxicolo...', and sub-categories like '7.1 Tox...', '7.2 Acu...', '7.3 Irrit...', and '7.4 Sen...'. The main area displays the following information:

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

4.5.1 Konkluzjoni tal-endpoints

Il-lista tal-għażliet disponibbli għall-konkluzjoni tal-endpoints hija:

Figura 13: Lista tal-għażliet IUCLID għall-konkluzjoni tal-endpoints għal tossiċità b'doża ripetuta

The 'Pick list' dialog box is shown with the following options:

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

Buttons for 'OK' and 'Cancel' are visible at the bottom.

It-tabella li ġejja tagħti ħarsa ġenerali lejn l-għażliet differenti disponibbli.

Possibiltajiet tal-Konklużjoni tal-Endpoints	Meta Possibbiltà tkun Xierqa
Effetti ħżiena osservati	Effetti ħżiena osservati fi jew taħt il-livell tal-limitu tad-doża
Ebda effett ħażin osservat	Ebda effett ħażin osservat fi jew taħt il-livell tal-limitu tad-doża
Ebda studju disponibbli	Agħti ġustifikazzjoni
Ebda studju disponibbli (aktar informazzjoni neċessarja)	Id-dossier jinkludi proposti ta' ttestjar għal tossiċità b'doża ripetuta (studju ta' 90 jum)

4.5.2 L-għażla tal-endpoints (għażla tas-sommarju robust tal-istudju)

Link għas-sommarju robust tal-istudju li fuqu hija bbażata l-konklużjoni tas-sommarju tal-endpoint jista' jintagħżel hawnhekk. Permezz ta' dan il-link, is-sors oriġinali ta' informazzjoni jibqa' traċċabbli għall-istadji tal-valutazzjoni u r-rappurtaġġ sussegwenti. L-istudju li jagħti lok għall-ogħla tħassib għandu jintagħżel. Fil-prinċipju, dejta dwar il-bniedem għandha tkun użata meta disponibbli. Madankollu, deskrittur tad-doża affidabbli rarament ikun disponibbli fuq il-bażi ta' dejta dwar il-bniedem .

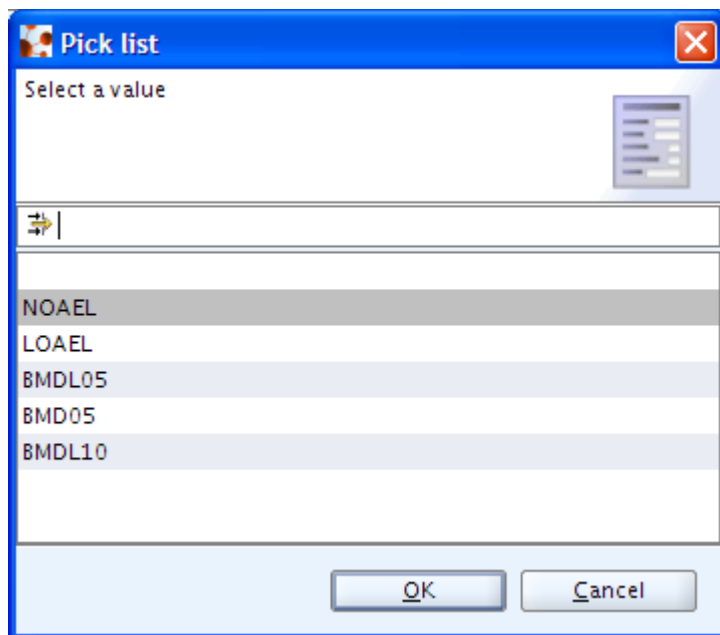
Il-fatturi li ġejjin, fost affarijiet oħra, għandhom jitqiesu meta jintagħżel is-sommarju robust tal-istudju: 1) il-kwalità tal-istudju eż. il-punteġġ Klimisch, 2) it-tul tal-istudju, 3) jekk l-istudju jikkonformax ma' GLP jew le. Dejta epidemjoloġika disponibbli hija ppreferuta sakemm din tkun affidabbli u rilevanti.

4.5.3 Ġustifikazzjoni għall-għażla

Ġustifikazzjoni partikolari għall-għażla hija meħtieġa jekk studju għal żmien qasir (eż. studju ta' 28 jum) jintagħżel minflok studju għal żmien twil (eż. studju ta' 90 jum), studju ta' kwalità baxxa minflok studju ta' kwalità għolja jew studju mhux GLP minflok studju konformi ma' GLP.

4.5.4 Livell ta' effett

Figura 14: Lista tal-għażliet IUCLID għal-livell tal-effett għal tossiċità b'doża ripetuta

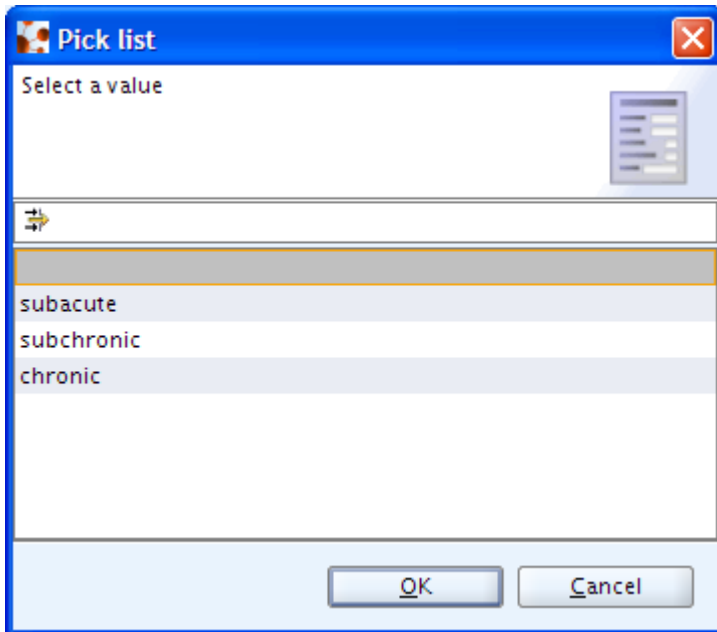


Id-deskrittur tad-doża primarju f'dan is-sommarju tal-endpoint huwa NOAEL jew NOAEC – f'xi studji wkoll il-BMDL (il-livell tad-doża ta' riferiment). L-LOAEL jew L-LOAEC għandhom jintużaw

biss jekk NOAEL/NOAEC ma jkunx disponibbli. Jekk id-deskrittur tad-doża fis-sommarju robust tal-istudju huwa espress f' ppm/ppb, għandu l-ewwel ikun konvertit għal ng/m^3 jew $\mu\text{g}/\text{m}^3$ jew mg/m^3 . Għal rotot tal-inalazzjoni u dermali, hemm ukoll il-possibbiltà li jiġu rrapportati riżultati fuq effetti lokali.

4.5.5 It-tip ta' test

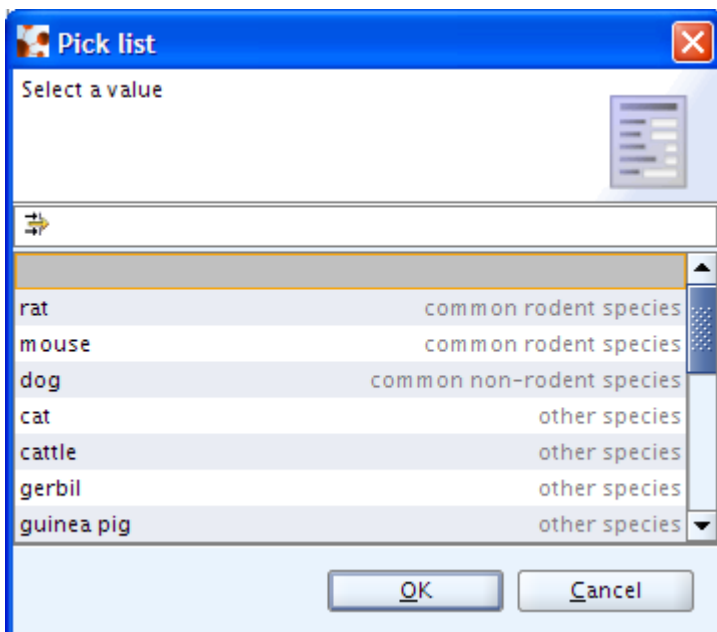
Figura 15: Lista tal-għażliet IUCLID għal tip ta' test għal tossiċità b'doża ripetuta



It-tip ta' test għandu jkun l-istess bħal fis-sommarju robust tal-istudju magħżul. Din l-informazzjoni tintuża fid-derivazzjoni DNEL.

4.5.6 Speċijiet

Figura 16: Lista tal-għażliet IUCLID għal speċijiet għal tossiċità b'doża ripetuta



L-ispeċijiet magħżula għandhom ikunu l-istess bħal fis-sommarju robust tal-istudju magħżul.

4.5.7 Il-kwalità tad-dejtabejż sfiha

Il-fatturi li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati minhabba li jista' jkollhom impatt fuq il-valutazzjoni tal-perikolu:

- Sa fejn l-informazzjoni disponibbli fl-intier tagħha tissodisfa r-rekwiżit tad-dejta mmexxi mit-tunnellaġġ ta' REACH (il-kompletezza tad-dejtabejż).
- L-affidabbiltà u l-konsistenza tul studji differenti. Hawnhekk, il-kwalità tal-metodu ta' ttestjar għandha titqies, id-daqs u l-qawwa statistika tad-disinn tal-istudju, il-plawżibbiltà bijoloġika, relazzjonijiet doża-rispons u ttestjar statistiku.

4.5.8 L-organu mmirat

Jekk ikun hemm diversi organi mmirati, l-organu mmirat li fih l-effetti ħżiena li jikkawżaw l-oġġla tħassib għandu jintagħżel, jiġifieri l-organu li hu assoċjat mad-deskrittur tad-doża.

4.5.9 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali

Ir-riżultati prinċipali għandhom jiġu pprezentati hawnhekk.

4.5.10 Diskussjoni

L-interpretazzjoni tar-riżultati għandha tingħata f'din it-taqsim. Dan jinkludi pereżempju:

- Diskussjoni dwar in-nuqqas potenzjali fid-dejta.
- Ir-rilevanza tar-riżultati għall-valutazzjoni tar-riskju. Pereżempju, sa fejn ir-riżultati minn studju ta' annimali huma rilevanti għas-saħħa tal-bniedem.

4.5.11 Ġustifikazzjoni għall-klassifikazzjoni jew għan-nuqqas ta' klassifikazzjoni

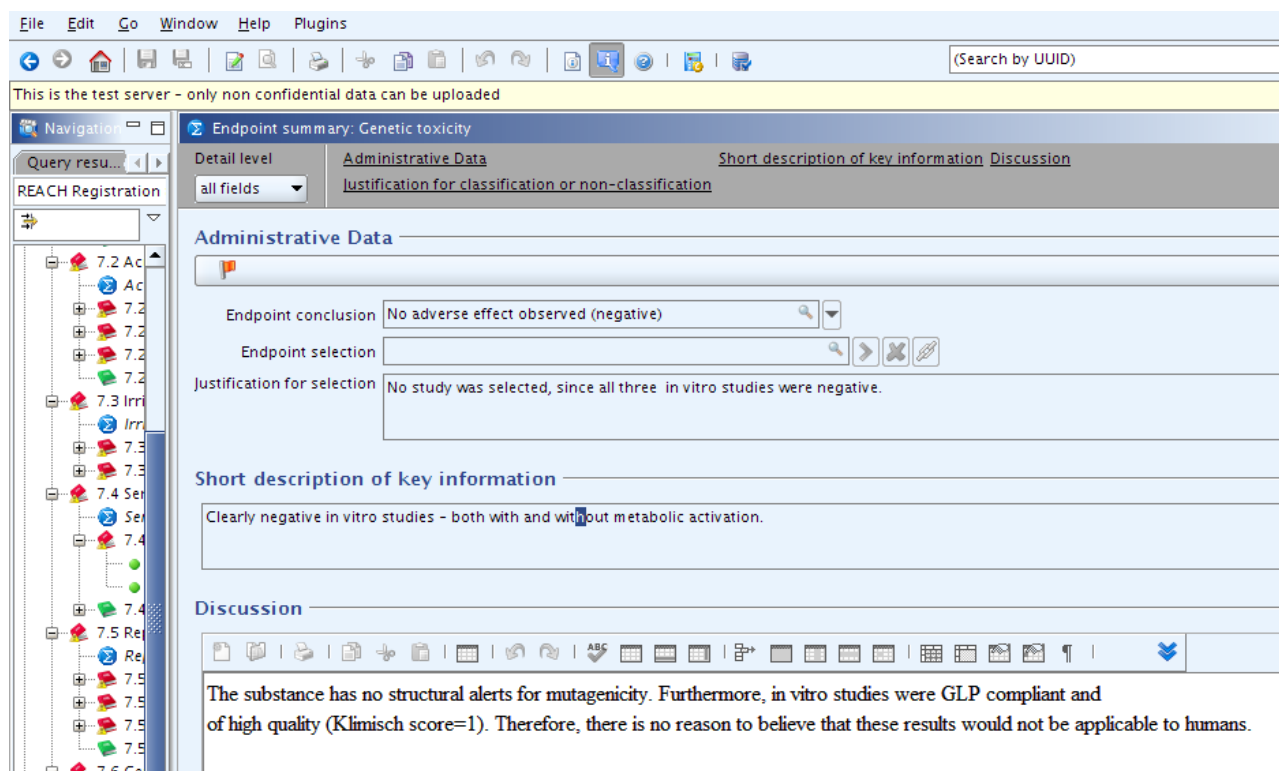
F'din it-taqsim, il-konklużjonijiet tal-endpoints għandhom ikunu pparagunati kontra l-kriterji ta' klassifikazzjoni. Ir-raġunijiet għas-sodisfazzjon jew għan-nuqqas ta' sodisfazzjon tal-kriterji għandhom jiġu pprezentati. Għandek tkun taf li l-klassifikazzjoni nfisha hija rrapportata fit-taqsim 2 ta' IUCLID.

4.6 Tossicità ġenetika (7.6)

Dan is-sommarju tal-endpoint IUCLID jinkludi l-elementi li ġejjin:

- lista tal-għażliet biex tiġi rrapportata l-konklużjoni għal dan l-endpoint;
- link għar-rekords tal-istudju magħżula (sommarji robusti tal-istudju) li jappoġġaw il-konklużjoni;
- qasam ta' test liberu għall-ġustifikazzjoni tal-għażla tal-istudju;
- qasam ta' test liberu għal deskrizzjoni qasira tal-informazzjoni prinċipali estratta mis-sommarji robusti tal-istudju;
- qasam ta' test liberu biex tiżdied aktar spjegazzjoni u argumentazzjoni dwar il-konklużjonijiet imfassla għal dan l-endpoint (Diskussjoni) ;
- qasam ta' test liberu biex jiġi pparagunat is-sommarju tal-endpoint mal-kriterji ta' klassifikazzjoni u ttikkettar, sabiex tiġi ġustifikata l-klassifikazzjoni jew in-nuqqas ta' klassifikazzjoni.

Figura 17: Eżempju minn sommarju tal-Endpoint IUCLID għal tossiċità ġenetika



This is the test server - only non confidential data can be uploaded

Endpoint summary: Genetic toxicity

Detail level: Administrative Data | Short description of key information | Discussion

all fields | Justification for classification or non-classification

Administrative Data

Endpoint conclusion: No adverse effect observed (negative)

Endpoint selection: [Search] [Next] [Close] [Edit]

Justification for selection: No study was selected, since all three in vitro studies were negative.

Short description of key information

Clearly negative in vitro studies - both with and without metabolic activation.

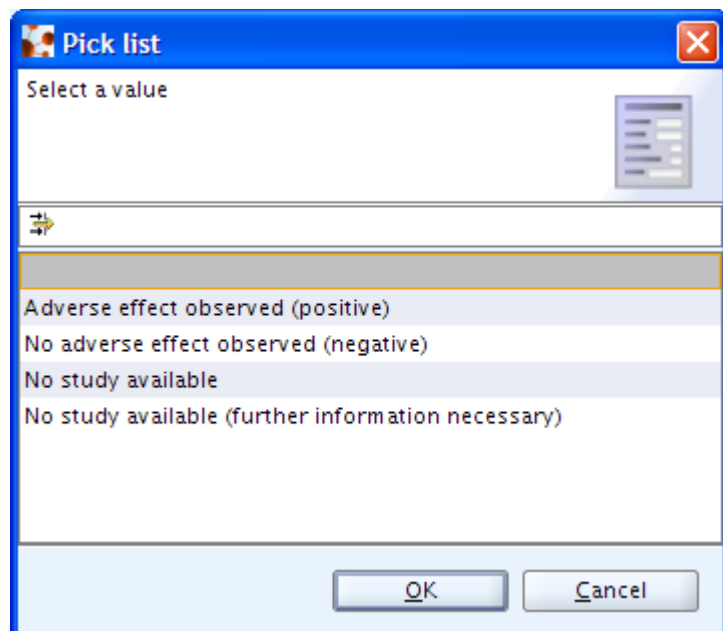
Discussion

The substance has no structural alerts for mutagenicity. Furthermore, in vitro studies were GLP compliant and of high quality (Klimisch score=1). Therefore, there is no reason to believe that these results would not be applicable to humans.

4.6.1 Konkluzjoni tal-endpoint

Il-lista tal-għażliet disponibbli għall-konkluzjoni tal-endpoint hija:

Figura 18: Lista tal-għażliet IUCLID għall-konkluzjoni tal-endpoint għal tossiċità ġenetika



Pick list

Select a value

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

OK Cancel

It-tabella li ġejja tagħti harsa ġenerali lejn il-possibiltajiet differenti disponibbli:

Possibiltajiet tal-Konklużjoni tal-Endpoint	Meta Possibbiltà tkun Xierqa
Effetti ħżiena osservati	Is-sustanza hija mutaġenika, eż. studju <i>in vivo</i> pożittiv għal kwalunkwe mill-endpoints (mutazzjoni tal-ġeni/aberrazzjoni tal-kromożomi).
Ebda effett ħażin osservat	Is-sustanza mhijiex mutaġenika. Konklużjoni ġenerali: is-sustanza mhijiex mutaġenika
Ebda studju disponibbli	Agħti ġustifikazzjoni
Ebda studju disponibbli (aktar informazzjoni neċessarja)	Id-dossier jinkludi proposta ta' ttestjar għal ġenotossicità <i>in vivo</i>

4.6.2 L-għażla tal-endpoint (l-għażla ta' sommarju robust tal-istudju)

Sommarju robust tal-istudju għandu jintagħzel f'sitwazzjonijiet fejn ikun hemm biss studju wieħed *in vitro* disponibbli (sustanzi tal-Anness VII), jew jekk ikun hemm biss studju pożittiv wieħed (*in vitro* jew *in vivo*) fid-dossier. Fil-każijiet l-oħra kollha, ma hemm ebda hteġa li jkun magħżul sommarju robust tal-istudju.

4.6.3 Ġustifikazzjoni għall-għażla

Ġustifikazzjoni għall-għażla hi meħtieġa jekk l-istudju għal żmien qasir jiġi magħżul minflok l-istudju għal żmien twil, studju ta' kwalità baxxa minflok studju ta' kwalità għolja jew studju mhux-GLP minflok studju li jikkonforma ma' GLP.

4.6.4 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni primarja

Ir-riżultati primarji għandhom jiġu ppreżentati hawnhekk.

4.6.5 Diskussjoni

L-interpretazzjoni tar-riżultati għandha tingħata f'din it-taqsimha. Dan jinkludi pereżempju:

- Diskussjoni dwar in-nuqqas potenzjali fid-dejta.
- Ir-rilevanza tar-riżultati għall-valutazzjoni tar-riskji. Pereżempju, sa fejn ir-riżultati minn studju tal-annimali huma rilevanti għas-saħħa tal-bniedem.

4.6.6 Ġustifikazzjoni għall-klassifikazzjoni jew għan-nuqqas ta' klassifikazzjoni

F'din it-taqsimha, il-konklużjonijiet tal-endpoint għandhom jiġu pparagunati kontra l-kriterji ta' klassifikazzjoni. Ir-raġunijiet għas-sodisfazzjon jew għan-nuqqas ta' sodisfazzjon tal-kriterji għandhom jiġu ppreżentati. Għandek tkun taf li l-klassifikazzjoni wehida għandha tiġi ppreżentata fit-taqsimha 2 ta' IUCLID.

4.7 Karċinogeniċità (7.7)

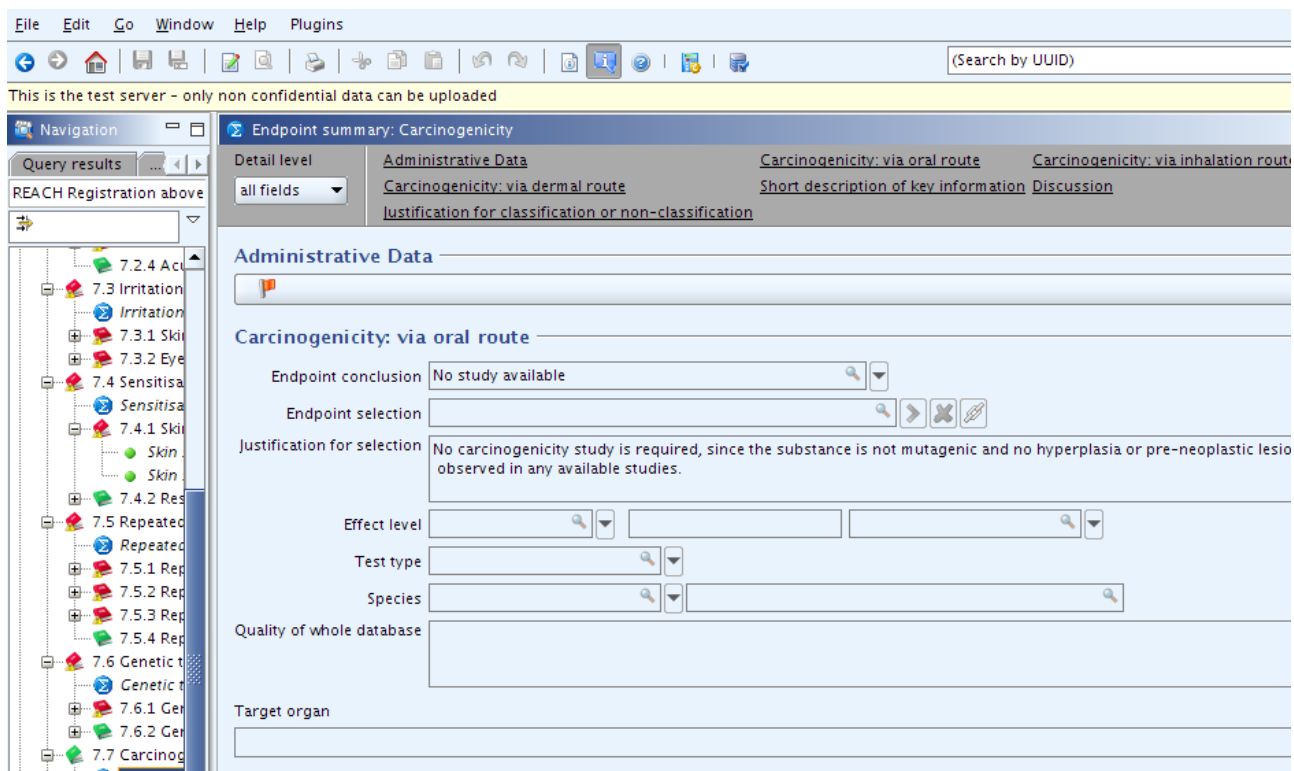
Is-sommarju tal-endpoint IUCLID jinkludi l-elementi li ġejjin għal kull rotta ta' espożizzjoni:

- lista tal-għażliet biex tiġi rrapportata l-konklużjoni għal dan l-endpoint;
- link għar-rekords tal-istudju magħżula (sommarji robusti tal-istudju) li jappoġġaw il-konklużjoni;
- qasam ta' test liberu għall-ġustifikazzjoni tal-għażla tal-istudju;
- tip ta' deskrittur tad-doża (mil-lista tal-għażliet) u valur għal-livell ta' effett identifikat f'dak l-istudju;
- lista tal-għażliet għat-tip ta' test u lista tal-għażliet għall-ispeċijiet f'dak l-istudju;
- qasam ta' test liberu biex jikkarakterizza l-kwalità tad-dejtabejż sħiħa għal dan l-endpoint;
- lista tal-għażliet biex tissenjala l-organu mmirat tal-ogħla tħassib.

L-oqsam tat-test li ġejjin huma disponibbli biex jipprovdu informazzjoni konsolidata tul it-tliet rotot (orali, dermali u tal-inalazzjoni):

- qasam ta' test liberu għal deskrizzjoni tal-informazzjoni prinċipali estratta mis-sommarji robusti tal-istudju;
- qasam ta' test liberu biex tiżdied aktar spjegazzjoni u argumentazzjoni dwar il-konklużjonijiet imfassla għal dan l-endpoint (Diskussjoni);
- qasam ta' test liberu biex is-sommarju tal-endpoint jiġi pparagunat mal-kriterji ta' klassifikazzjoni u ttikkettar, sabiex tiġi ġustifikata l-klassifikazzjoni jew in-nuqqas ta' klassifikazzjoni.

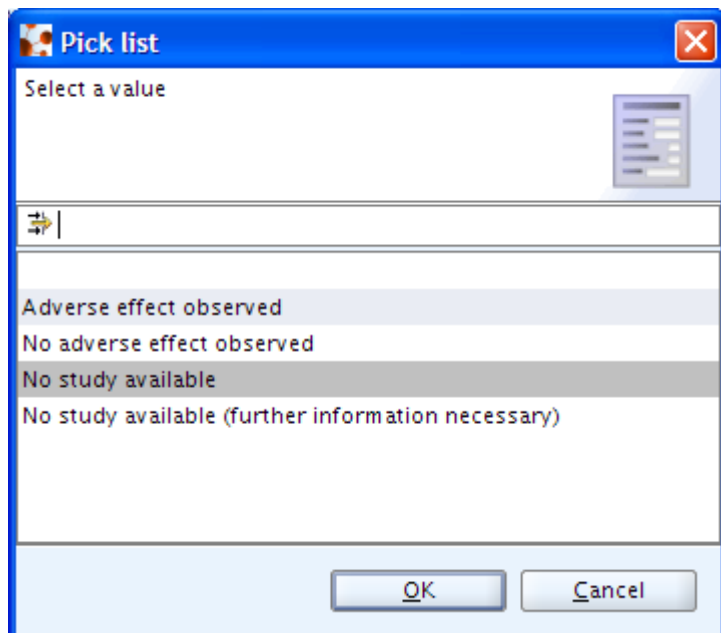
Figura 19: Eżempju mis-sommarju tal-endpoint IUCLID għal karċinoġenicità meta ebda studju ma hu disponibbli



4.7.1 Konkluzjoni tal-Endpoint

Il-lista tal-għażliet disponibbli għall-konkluzjoni tal-endpoint hija:

Figura 20: Lista tal-għażliet IUCLID għal konkluzjoni tal-endpoint għal karċinoġenicità



It-tabella li ġejja tispjega l-possibilitajiet differenti disponibbli.

Possibilitajiet ta' Konklużjoni tal-Endpoints	Meta possibbiltà tkun xierqa
Effetti f'żiena osservati	Is-sustanza hija karċinoġena
Ebda effett f'żain osservat	Is-sustanza ma nstabilix li kienet karċinoġena fl-istudju(i) disponibbli
Ebda studju disponibbli	Agħti ġustifikazzjoni
Ebda studju disponibbli (aktar informazzjoni neċessarja)	Id-dossier jinkludi proposta ta' ttestjar għal karċinoġeniċità

4.7.2 L-għażla tal-endpoints (l-għażla tas-sommarju robust tal-istudju)

Hawnhekk jista' jiġi magħżul link għas-sommarju robust tal-istudju li fuqu tkun ibbażata l-konklużjoni tas-sommarju tal-endpoint. Permezz ta' dan il-link, is-sors oriġinali ta' informazzjoni jibqa' traċċabbli għall-istadji ta' valutazzjoni u rappurtaġġ sussegwenti. L-istudju li jagħti lok għall-ogħla t'ħassib għandu jiġi magħżul. Fil-prinċipju, id-dejta tal-bniedem għandha tintuża meta disponibbli. Madankollu, deskrittur tad-doża affidabbli rarament ikun disponibbli fuq il-bażi ta' dejta dwar il-bniedem.

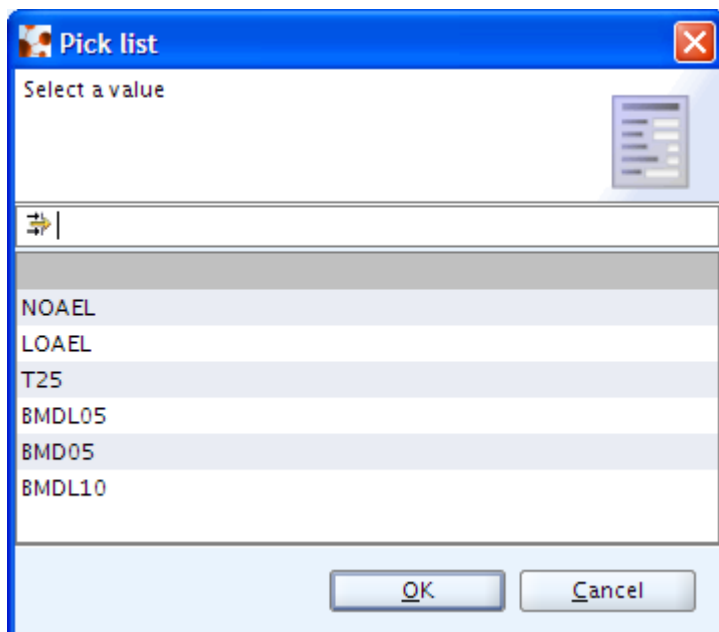
Il-fatturi li ġejjin, fost affarijiet oħra, għandhom jitqiesu, meta jiġi magħżul is-sommarju robust tal-istudju: 1) il-kwalità tal-istudju eż. il-punteġġ Klimisch, 2) it-tul tal-istudju, 3) jekk l-istudju huwiex konformi mal-GLP jew le. Dejta epidemjoloġika disponibbli hija ppreferuta, sakemm din tkun affidabbli u rilevanti.

4.7.3 Ġustifikazzjoni għall-għażla

Ġustifikazzjoni għall-għażla tkun meħtieġa jekk jiġi magħżul studju għal żmien qasir minflok studju għal żmien twil, studju ta' kwalità baxxa minflok studju ta' kwalità għolja jew studju mhux konformi ma' GLP minflok studju konformi ma' GLP.

4.7.4 Livell ta' effett

Figura 21: Lista tal-għażliet IUCLID għal livell ta' effett għal karċinoġeniċità



L-għażla tad-deskrittur tad-doża għandha tirreferi biss għal effetti karċinoġeni. Effetti oħra u

deskritturi tad-doża oħra għandhom jiġu rappurtati fit-taqsimha "Short description of key information" [Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali].

T25 għandu jintagħżel jekk wieħed jassumi li ma jkun hemm ebda limitu għall-karċinoġeniċità. Deskritturi tad-doża oħra għandhom jintagħżlu jekk ikun ġie identifikat limitu għall-karċinoġeniċità.

4.7.5 Tip ta' test

Ħafna mill-istudji ta' karċinoġeniċità *in vivo* huma studji kroniċi.

4.7.6 Speċijiet

L-ispeċijiet għandhom ikunu l-istess bħal dak li kien irrappurtat fis-sommarju robust tal-istudju.

4.7.7 Il-kwalità tad-dejtabejż sħiħa

Il-fatturi li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati minħabba li jista' jkollhom impatt fuq il-valutazzjoni tal-perikolu:

- Sa fejn l-informazzjoni disponibbli fl-intier tagħha tissodisfa r-rekwiżit tad-dejta mmexxi mit-tunnellaġġ, ta' REACH (kompletezza tad-dejtabejż).
- Affidabbiltà u konsistenza tul studji differenti. Hawnhekk, il-kwalità tal-metodu ta' ttestjar għandha titqies, id-daqs u l-qawwa statistika tad-disinn tal-istudju, il-plawżibbiltà bijoloġika, relazzjonijiet doża-rispons u ttestjar statistiku.

4.7.8 Organu mmirat

L-organu li fih kien osservat il-kanċer għandu jiġi speċifikat. Jekk il-kanċer kien osservat f'diversi organi, l-organu mmirat li fih l-effetti ħżiena jagħtu lok għall-ogħla tħassib għandu jiġi magħżul, jgħid li l-organu li hu assoċjat mad-deskrittur tad-doża.

4.7.9 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali

Ir-riżultati prinċipali għandhom jiġu ppreżentati hawnhekk.

4.7.10 Diskussjoni

L-interpretazzjoni tar-riżultati għandha tingħata f'din it-taqsimha. Dan jinkludi pereżempju:

- Diskussjoni dwar in-nuqqas potenzjali fid-dejta;
- Ir-rilevanza tar-riżultati għall-valutazzjoni tar-riskji. Pereżempju, sa fejn ir-riżultati minn studju fuq l-animali huma rilevanti għas-saħħa tal-bniedem.

4.7.11 Ġustifikazzjoni għal klassifikazzjoni jew nuqqas ta' klassifikazzjoni

F'din it-taqsimha, il-konklużjonijiet tal-endpoint għandhom jiġu pparagunati kontra l-kriterji ta' klassifikazzjoni. Ir-ragunijiet biex il-kriterji ta' klassifikazzjoni jiġu sodisfatti jew ma jiġux sodisfatti għandhom jiġu ppreżentati. Għandek tkun taf li l-klassifikazzjoni nfisha hija rrapportata fit-taqsimha 2 ta' IUCLID.

4.8 Tossiċità għar-riproduzzjoni (7.8)

Dan is-sommarju tal-endpoint IUCLID jinkludi l-elementi li ġejjin għal kull rotta tal-espożizzjoni u separatament għal tossiċità għar-riproduzzjoni u tossiċità għall-iżvilupp:

- lista tal-għażliet biex tirrapporta l-konklużjoni għal dan l-endpoint;
- link għar-records tal-istudju magħzula (sommarij robusti tal-istudju) li jappoġġaw il-konklużjoni;
- qasam ta' test liberu għall-ġustifikazzjoni tal-għażla tal-istudju;
- tip ta' deskrittur tad-doża (mil-lista tal-għażliet) u valur għal-livell ta' effett identifikat f'dak l-istudju;
- lista tal-għażliet għat-tip ta' test u lista tal-għażliet għall-ispeċijiet f'dak l-istudju;
- qasam ta' test liberu biex jikkarakterizza l-kwalità tad-dejtabejż sħiħa għal dan l-endpoint.

L-oqsma tat-test li ġejjin huma disponibbli separatament għal tossiċità tar-riproduzzjoni u tal-iżvilupp biex tiġi pprovduta informazzjoni konsolidata tul it-tliet rotot:

- qasam ta' test liberu għal deskrizzjoni tal-informazzjoni prinċipali estratta mis-sommarij robusti tal-istudju;
- qasam ta' test liberu biex iżżid aktar spjegazzjoni u argumentazzjoni dwar il-konklużjonijiet mil-huqa għal dan l-endpoint (Diskussjoni);
- qasam ta' test liberu biex tipparaguna s-sommariju tal-endpoint mal-kriterji ta' klassifikazzjoni u ttikkettar, u biex tiġġustifika l-klassifikazzjoni jew in-nuqqas ta' klassifikazzjoni.

Figura 22: Eżempju minn sommarju tal-endpoint IUCLID għal tossiċità riproduttiva

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

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

4.8.1 Konkluzjoni tal-Endpoint

Il-lista tal-għażliet disponibbli għall-konkluzjoni tal-endpoint hija:

It-tabella li ġejja tispjega l-għażliet differenti disponibbli.

Possibilitajiet ta' Konkluzjoni tal-Endpoint	Meta l-Possibilità tkun Xierqa
Effetti ħżiena osservati	Effetti ħżiena fuq ir-riproduzzjoni osservati fi jew taħt il-livell tal-limitu tad-doża
Ebda effett ħażin osservat	Ebda effett ħażin fuq ir-riproduzzjoni osservati fi jew taħt il-livell tal-limitu tad-doża
Ebda studju disponibbli	Agħti ġustifikazzjoni
Ebda studju disponibbli (aktar informazzjoni neċessarja)	Id-dossier jinkludi proposta ta' ttestjar għal tossiċità riproduttiva (għal studji tal-Anness IX u X biss)

4.8.2 L-għażla tal-endpoint

Hawnhekk jista' jiġi magħżul link għas-sommarju robust tal-istudju li fuqu tkun ibbażata l-konkluzjoni tas-sommarju tal-endpoint. Permezz ta' dan il-link, is-sors oriġinali ta' informazzjoni jibqa' traċċabbli għall-istadji ta' valutazzjoni u rappurtagġ sussegwenti. L-istudju li jagħti lok għall-ogħla tħassib għandu jintagħżel. Fil-prinċipju, id-dejta tal-bniedem għandha tintuża meta disponibbli. Madankollu, deskrittur tad-doża affidabbli rarament ikun disponibbli fuq il-bażi ta' dejta dwar il-bniedem .

Il-fatturi li ġejjin, fost affarijiet oħra, għandhom jitqiesu, meta jiġi magħżul is-sommarju robust tal-istudju: 1) il-kwalità tal-istudju eż. il-puntegġ Klimisch, 2) it-tul tal-istudju, 3) jekk l-istudju huwiex konformi mal-GLP jew le. Dejta epidemjoloġika disponibbli hija ppreferuta, sakemm din tkun affidabbli u rilevanti.

4.8.3 Ġustifikazzjoni għall-għażla

Ġustifikazzjoni għall-għażla tkun meħtieġa jekk jiġi magħżul studju għal żmien qasir minflok studju għal żmien twil, studju ta' kwalità baxxa minflok studju ta' kwalità għolja jew studju mhux konformi ma' GLP minflok studju konformi ma' GLP.

4.8.4 Livell ta' effett

Id-deskrittur tad-doża għall-effett speċifiku tar-riproduzzjoni għandu jiġi rrapportat hawnhekk. Id-deskrittur tad-doża għal effetti oħra (eż. tossiċità materna) għandu jiġi rrapportat fit-taqsimi: Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali.

4.8.5 Tip ta' test

L-istudju fuq żewġ generazzjonijiet (OECD 416) u l-istudju estiż fuq generazzjoni waħda (OECD 443) għandhom jiġu rrapportati bħala studji "subchronic" [subkroniċi]. L-istudju ta' tossiċità għall-iżvilupp qabel it-twelid u l-istudju ta' skrining għal tossiċità riproduttiva (OECD 421/422) għandhom jiġu rrapportati bħala studji subakuti.

4.8.6 Speċijiet

L-ispeċijiet għandhom ikunu l-istess bħal dak li kien irrappurtat fis-sommarju robust tal-istudju magħżul.

4.8.7 Il-kwalità tad-dejtabejż sħiħa

Il-fatturi li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati minħabba li jista' jkollhom impatt fuq il-valutazzjoni tal-perikolu:

- Sa fejn l-informazzjoni disponibbli fl-intier tagħha tissodisfa r-rekwiżit tad-dejta mmexxi mit-tunnellaġġ, ta' REACH (kompletezza tad-dejtabejż).
- Affidabbiltà u konsistenza tul studji differenti. Hawnhekk, il-kwalità tal-metodu ta' ttestjar għandha titqies, id-daqs u l-qawwa statistika tad-disinn tal-istudju, il-plawżibbiltà bijoloġika, relazzjonijiet doża-rispons u ttestjar statistiku.

4.8.8 Deskrizzjoni qasira ta' informazzjoni prinċipali

Minħabba li ma hemm ebda qasam separat għal deskritturi tad-doża parentela u fuq it-tfal disponibbli għal-livell ta' effett, iż-żewġ deskritturi tad-doża għandhom jiġu rrapportati f'din it-taqsim. Dan japplika kemm għall-endpoints tar-riproduzzjoni kif ukoll għal dawk tal-iżvilupp.

4.8.9 Diskussjoni

L-interpretazzjoni tar-riżultati għandha tingħata f'din it-taqsim. Din tinkludi pereżempju:

- diskussjoni ta' nuqqas potenzjali fid-dejta;
- rilevanza tar-riżultati għall-valutazzjoni tar-riskju. Pereżempju, sa fejn ir-riżultati minn studju fuq l-annimali huma rilevanti għas-saħħa tal-bniedem.

4.8.10 Ġustifikazzjoni għal klassifikazzjoni jew nuqqas ta' klassifikazzjoni

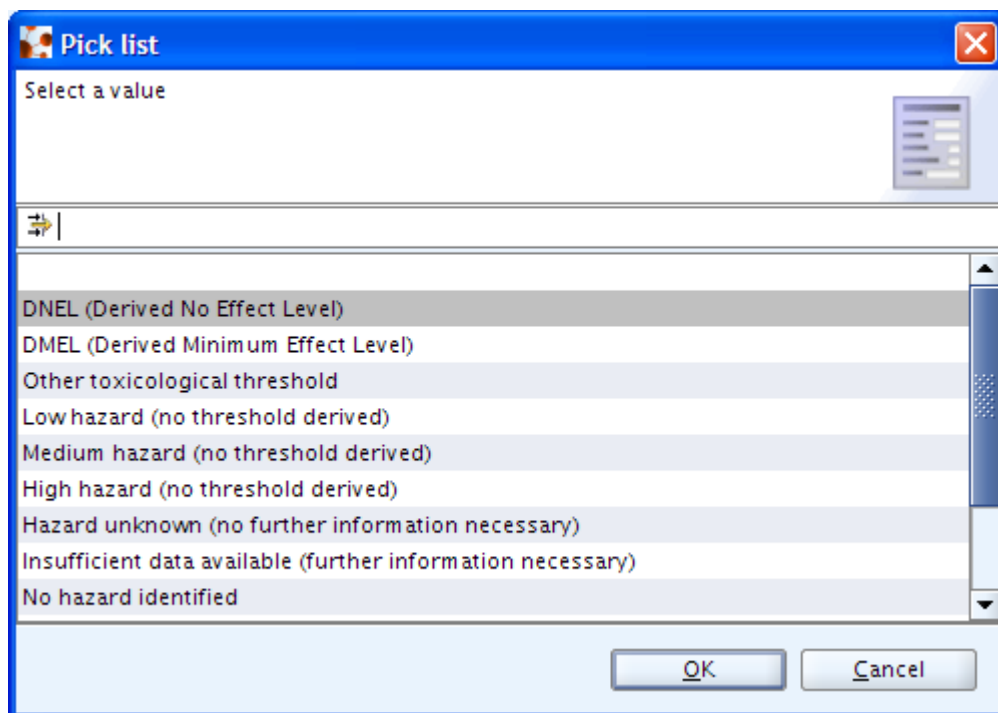
Hawnhekk il-konklużjonijiet tal-endpoint għandhom jiġu pparagunati kontra l-kriterji ta' klassifikazzjoni. Ir-ragunijiet biex il-kriterji ta' klassifikazzjoni jiġu sodisfatti jew ma jiġux sodisfatti għandhom jiġu ppreżentati. Għandek tkun taf li l-klassifikazzjoni nfisha hija rrapportata fit-taqsim 2.

5. MINN SOMMARJI TAL-ENDPOINT GĦAL SOMMARJU TA' INFORMAZZJONI TOSSIKOLOĠIKA

Fis-sommarju ta' "Toxicological information" [Informazzjoni tossikoloġika] taħt it-taqsimha 7 ta' IUCLID, l-informazzjoni kollha mis-sommarji tal-endpoint tingabar flimkien sabiex jintlaħqu konkluzjonijiet tul l-endpoints kollha. Dawn il-konkluzjonijiet jirreferu għall-perikoli għall-gruppi fil-mira partikolari (tal-ħaddiema u tal-popolazzjoni ġenerali), għar-rotot tal-espożizzjoni (orali, tal-inalazzjoni, dermal, tal-għajnejn) u għat-tipi ta' effetti (akuti, kroniċi, lokali, sistemiċi). Il-konkluzjonijiet jinkludu:

- Id-derivazzjoni ta' **DNELs jew DMELs** mid-deskritturi tad-doża li jagħtu lok għall-ogħla tħassib (ġeneralment NOAEL/LOAEL l-aktar baxxi) għal kull rotta ta' espożizzjoni u tip ta' effett.
- Id-derivazzjoni ta' deskrizzjoni kwalitattiva tal-livell u tat-tip ta' perikolu (**perikolu baxx, medju jew għoli**) għal effetti limiti bħall-irritazzjoni jew is-sensitizzazzjoni jekk ebda deskrittur tad-doża ma jkun disponibbli. Dan japplika wkoll għal effetti mhux tal-limitu li għalihom ebda DMEL ma jista' jkun derivat (eż. il-mutaġeniċità).
- Id-dikjarazzjoni "**no hazard identified**" [ebda perikolu identifikat] għal rotta ta' espożizzjoni u tip ta' effett, jekk ebda effett ħazin ma kien osservat fil-limitu tad-doża fl-istudji rrapportati.
- Dikjarazzjonijiet li jirrelataw għall-konkluzjoni li l-informazzjoni disponibbli ma tappoġġax konkluzjoni dwar il-perikoli tas-sustanza għal ċerta rotta tal-espożizzjoni jew tip ta' effett. Dawn jistgħu jinkludu żewġ każijiet ta' valutazzjoni:
 - **perikolu mhux magħruf (ebda informazzjoni oħra neċessarja)**: li għandu jiġi ġustifikat, eż. l-ittestjar mhuwiex teknikament possibbli u il-valutazzjoni tal-espożizzjoni tiddeskrivi l-kondizzjonijiet tal-użu li taħthom l-espożizzjoni hija pprevenuta
 - **dejta insuffiċjenti disponibbli (aktar informazzjoni neċessarja)**: eż. ttestjar propost.

Figura 23: Lista tal-għażliet IUCLID għal konkluzjoni dwar il-valutazzjoni tal-perikolu

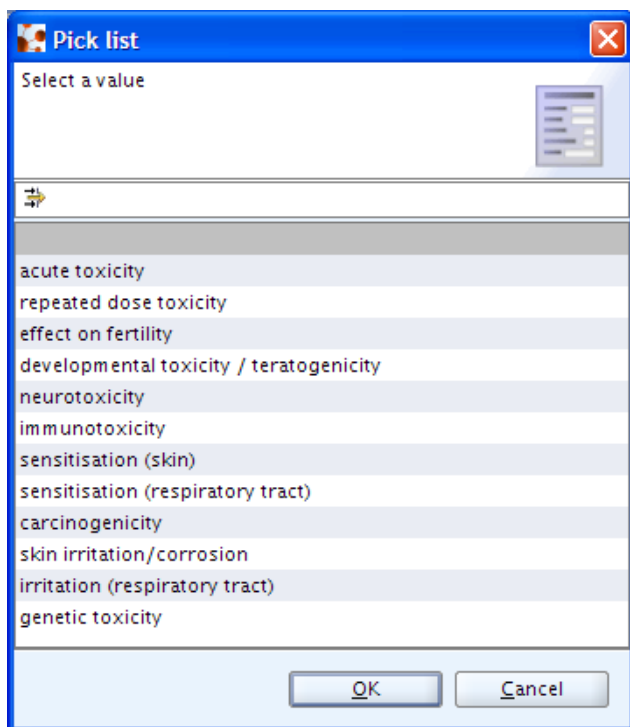


5.1 L-endpoint I-aktar sensittiv

Jista' jkun hemm każijiet fejn konklużjonijiet tal-perikolu tal-endpoint kemm kwantitattivi kif ukoll kwalitattivi huma disponibbli għall-istess rotta (u tip ta' effett). L-għażla tal-endpoint I-aktar sensittiv tista' ma tkunx ovvja. Sabiex tigi żgurata konsistenza bejn il-valutazzjoni tal-perikolu u l-valutazzjoni tal-espożizzjoni (inklużi miżuri tal-ġestjoni tar-riskji), il-valutatur għandu jipprovdi argumentazzjoni trasparenti dwar jekk il-konklużjoni tal-perikolu kwalitattiv jew il-konklużjoni tal-perikolu kwantitattiv għandhomx imexxu l-ġestjoni tar-riskji.

Hawn taħt jinstab eżempju tal-lista tal-għażliet disponibbli f'IUCLID:

Figura 24: Lista tal-għażliet IUCLID għall-endpoint I-aktar sensittiv



5.2 Derivazzjoni DNEL

DNEL (Livell Derivat ta' Bla Effett) huwa l-livell massimu ta' espożizzjoni li l-bnedmin jistgħu ikunu esposti għalih. Ir-riskju għall-bnedmin jista' jkun ikkunsidrat li hu kkontrollat b'mod adegwat jekk il-livelli stmati ta' espożizzjoni ma jaqbx id-DNEL xieraq. Il-gwida għad-derivazzjoni ta' DNEL hija disponibbli fil-**Gwida dwar rekwiziti tal-informazzjoni u l-valutazzjoni dwar is-sigurtà kimika, Kapitolu R.8: Karatterizzazzjoni tad-doża [konċentrazzjoni]-rispons għas-saħħa tal-bniedem.**

Din it-taqsimha tagħti pariri u teżemplifika kif għandek tirrapporta DNELs fil-każijiet I-aktar komuni (deskrittur tad-doża identifikat fi studji ta' tossiċità b'doża ripetuta jew tossiċità riproduttiva). Ma tindirizzax speċifikament il-każijiet li ġejjin:

- Ir-rappurtagġ ta' DNELs ibbażati fuq dejta dwar il-bniedem
- Id-derivazzjoni ta' DNELs għal tossiċità sistemika akuta
- Id-derivazzjoni ta' DNELs lokali dermali

5.2.1 Endpoints li jikkontribwixxu għad-derivazzjoni ta' DNELs

Skont il-Gwida R.8, id-DNELs li ġejjin huma mistennija jiġu derivati f'valutazzjoni tal-perikolu

(b'mod awtomatiku), sakemm ma tkunx ġustifikata n-nuqqas ta' disponibbiltà ta' DNEL. It-tabella hawn taht tagħti ħarsa ġenerali lejn id-DNELs potenzjali li għandhom jiġu determinati:

Tabella 1: DNELs li jista' jkollhom jiġu derivati

Mudell tal-espożizzjoni	Raddiem	Popolazzjoni ġenerali
Akut – effetti sistemici, tal-inalazzjoni	X	X
Akut – effetti lokali, dermal	X	X
Akut – effetti lokali, tal-inalazzjoni	X	X
Għal żmien twil – effetti sistemici, dermal	X	X
Għal żmien twil – effetti sistemici, tal-inalazzjoni	X	X
Għal żmien twil – effetti sistemici, orali	Mhux rilevanti	X
Għal żmien twil – effetti lokali, dermal	X	X
Għal żmien twil – effetti lokali, tal-inalazzjoni	X	X

DNELs għal effetti sistemici huma espressi bħala mg/kg bw kemm għal rotot dermal kif ukoll orali. Għar-rotot tal-inalazzjoni (kemm sistemici kif ukoll lokali) l-effetti huma espressi bħala mg/m³.

Għal tossiċità b'doża ripetuta u għal tossiċità riproduttiva huwa mistenni li DNEL jista' jiġi derivat jekk ir-rekwiżiti tal-informazzjoni fl-Anness VIII sa XI huma sodisfatti. Jekk ebda effett ħażin ma kien osservat għal xi wħud minn dawn l-endpoints fil-livell tal-limitu td-doża, jista' jintagħżel "No hazard identified" [Ebda perikolu identifikat].

Jekk ikunu osservati effetti respiratorji lokali fl-istudju ta' tossiċità b'doża ripetuta permezz tar-rotta tal-inalazzjoni, għandu jiġi derivat DNEL lokali.

Għall-karċinoġenicità, id-determinazzjoni ta' DMEL hi mistennija jekk l-effetti ħżiena ma għandhom ebda limitu (karċinoġeni ġenotossiċi). Għal effetti limiti (karċinoġeni mhux ġenotossiċi) għandhom jiġu derivati DNELs.

Għal tossiċità ġenetika, mhuwiex ġeneralment possibbli li jkun derivat DNEL.

Għal tossiċità akuta (sistemika), f'xi każijiet biss jista' jkun possibbli li jkun derivat DNEL minn studji akuti.

5.2.2 **Ħarsa ġenerali lejn Informazzjoni ta' DNEL li għandha tiġi rrapportata f'IUCLID**

Sabiex tkun żgurata trasparenza fid-derivazzjoni DNEL, IUCLID jippermetti r-rappurtaġġ ta' sett ta' informazzjoni flimkien ma' DNELs għal kull rotta ta' espożizzjoni u tip ta' effett. Dan jinkludi:

- lista tal-għażliet għal metodu ta' derivazzjoni DNEL u qasam ta' test liberu għall-ġustifikazzjoni jekk din ma tkunx tikkonforma mal-metodu stabbilit fil-Gwida tal-ECHA;
- valur għall-fattur ta' valutazzjoni ġenerali, valuri għall-fatturi ta' valutazzjoni speċifiċi u oqsma ta' test liberu għall-ġustifikazzjoni tal-fatturi ta' valutazzjoni applikati;
- valuri għall-punt ta' tluq tad-deskrittur tad-doża (wara estrapolazzjoni minn rotta għal rotta meta applikabbli, ara 5.2.3.1) u qasam ta' test liberu għal spjegazzjonijiet dwar l-estrapolazzjoni minn rotta għal rotta;
- qasam ta' test liberu għal kwalunkwe ġustifikazzjoni u kumment ulterjuri.

Figura 25: Eżempju minn sommarju tossikoloġiku IUCLID (“Toxicological information” [Informazzjoni tossikoloġika]) għal derivazzjoni DNEL

Workers - Hazard via inhalation route

Systemic effects

Long term exposure

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

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

DN(M)EL related information

DNEL derivation method: ECHA REACH Guidance

Overall assessment factor (AF): 25

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

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

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

5.2.3 Metodu ta' Derivazzjoni DNEL

Jekk jittiehed approċċ ta' xort'oħra mill-metodu użat fil-Gwida REACH tal-ECHA, dan għandu jiġi ġustifikat fit-taqsimu: Ġustifikazzjoni u kummenti.

5.2.3.1 Punt ta' tluq tad-deskrittur tad-doża

Id-derivazzjoni DNEL għal endpoint tibda minn deskrittur tad-doża li tikkawża l-oġhla tħassib. Il-modifika tad-deskrittur tad-doża oriġinali tista' tkun neċessarja sabiex wiehed jasal għall-punt ta' tluq korrett għal rotta li għaliha ma twettaq ebda studju (estrapolazzjoni minn rotta għal rotta). Dan l-approċċ jista' jintuża biex wiehed jidderiva DNELs sistemiċi għal żmien twil tal-inalazzjoni/ dermali mill-NOAEL ta' studju orali. Estrapolazzjoni minn rotta għal rotta ma tiġix applikata għal effetti lokali.

Estrapolazzjoni minn rotta għal rotta hija normalment ibbażata fuq l-ekwazzjonijiet ipprezentati fit-Tabella 2.

Tabella 2: L-ekwazzjonijiet l-aktar komuni għal estrapolazzjoni minn rotta għal rotta

Popolazzjoni generali	Orali għal inalazzjoni	Inalazzjoni N(L)OAEC = orali N(L)OAEL * (1/1.15 $m^3/kg/d$) * (ABS _{orali} /ABS _{inalazzjoni})
	Orali għal dermal	Dermal N(L)OAEC = orali (N(L)OAEL * (ABS _{orali} /ABS _{dermal}))
	Inalazzjoni għal orali	Orali NOAEL = Inalazzjoni N(L)OAEC / ((1/1.15 $m^3/kg/d$) * (ABS _{orali} /ABS _{inalazzjoni}))
	Inalazzjoni għal dermal	Orali NOAEL = Inalazzjoni N(L)OAEC / ((1/1.15 $m^3/kg/d$) * (ABS _{dermal} /ABS _{inalazzjoni}))
Haddiema	Orali għal inalazzjoni	Inalazzjoni N(L)OAEC = oral N(L)OAEL * (1/0.38 $m^3/kg/d$) * 0.67 * (ABS _{orali} /ABS _{inalazzjoni})

Oral to dermal	Dermal N(L)OAEC = orali (N(L)OAEL * (ABS _{orali} /ABS _{dermal}))
-----------------------	--

Inhalation to dermal	Dermal N(L)OAEL = Inalazzjoni N(L)OAEC / ((1/0.38 $m^3/kg/d$) * 0.67 * (ABS _{dermal} /ABS _{inalazzjoni}))
-----------------------------	--

ABS = rata ta' assorbiment

Eżempju maħdum: L-NOAEL minn studju orali ta' 90 jum huwa 700 mg/kg bw/day →

Għal haddiema, l-inalazzjoni ta' NOAEC: $NOAEC_{corr} = NOAEL_{orali} * (1/0.38 \text{ m}^3/kg/d) * (ABS_{orali-rat}/ABS_{inalazzjoni-bniedem}) * (6.7 \text{ m}^3(8h)/10 \text{ m}^3(8h)) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/0.38 \text{ m}^3/kg/d) * (0.5 * 1) * 0.67 = 617 \text{ mg/m}^3$

Wieħed jassumi li r-rata ta' assorbiment orali hija 50% dik tal-assorbiment mill-inalazzjoni. $ABS_{orali/rat}$ = rata ta' assorbiment orali fil-firien, $ABS_{inalazzjoni/bniedem}$ = rata ta' assorbiment mill-inalazzjoni fil-bnedmin.

Għall-popolazzjoni generali, l-inalazzjoni ta' NOAEC: $NOAEC_{corr} = NOAEL_{orali} * (1/1.15 \text{ m}^3/kg/d) * (ABS_{orali-rat}/ABS_{inalazzjoni-bniedem}) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/1.15 \text{ m}^3/kg/d) * (0.5 * 1) = 304 \text{ mg/m}^3$

Wieħed jassumi li r-rata ta' assorbiment orali hija 50% dik tal-assorbiment mill-inalazzjoni. $ABS_{orali/rat}$ = rata ta' assorbiment orali fil-firien, $ABS_{inalazzjoni/bniedem}$ = rata ta' assorbiment mill-inalazzjoni fil-bnedmin.

Ġustifikazzjoni għal estrapolazzjoni minn rotta għal rotta

Il-ġustifikazzjoni hija meħtieġa f'każijiet eċċezzjonali, eż. deskrittur tad-doża speċifiku għar-rotta hija disponibbli (eż. NOAEC minn studju ta' 90 jum permezz ta' rotta tal-inalazzjoni hija disponibbli għad-DNEL tal-inalazzjoni) iżda r-registrant jagħżel li juża esstrapolazzjoni minn rotta għal rotta, jew meta d-deskrittur tad-doża li jagħti d-DNEL l-aktar baxx ma jintagħżilx.

5.2.4 Ir-rappurtaġġ ta' fatturi ta' valutazzjoni

Sett ta' fatturi ta' valutazzjoni għandu jkun applikat biex jikkonverti d-deskrittur tad-doża f'DNEL. Għal spjegazzjoni dwar l-isfond għal dawn il-fatturi ta' valutazzjoni, jekk jogħġbok ikkonsulta l-Gwida tal-ECHA R.8. It-tabella 3 hawn taht tipprovdi sommarju tal-fatturi ta' valutazzjoni awtomatiċi bbażati fuq il-metodoloġija tal-ECHA.

Tabella 3: Fatturi ta' valutazzjoni awtomatiċi għal derivazzjoni DNEL

Tip ta' fattur ta' valutazzjoni		Valur awtomatiku Effetti sistemici	Valur awtomatiku Effetti lokali
Interspeċijiet	Differenzi fir-rata metabolika/ piż tal-ġisem	Livelli allometriċi ¹	-
	Differenzi li jibqa'	2.5	2.5
Intraspeċijiet	Ħaddiem	5	5
	Popolazzjoni ġenerali	10	10
Durata tal-espożizzjoni	Subakut għal kroniku	6	6
	Subkroniku għal kroniku	2	2
Doża-rispons	Punt ta' tluq LOAEL/LOAEC	≥3	≥3
Starting point NOAEL/NOAEC		≥1	≥1

GħANDEK tkun taf: Il-livelli allometriċi mhumiex ġeneralment applikati fid-derivazzjoni tad-DNEL tal-inalazzjoni. F'dan il-każ, id-differenzi fl-allometrija wieħed jassumi li huma kkompensati minn differenzi fir-rata tan-nifs.

L-ispjegazzjoni li ġejja tagħti parir dwar it-tipi differenti tal-fatturi ta' valutazzjoni:

- Biex jitqiesu d-differenzi bejn l-interspeċijiet, fil-biċċa l-kbira tal-każijiet (eċċezzjonijiet: DNELs għal inalazzjoni u għal effetti tal-inalazzjoni lokali), fatturi ta' valutazzjoni kemm għal livelli allometriċi kif ukoll għad-differenza li jibqa', għandhom jintużaw. Il-fattur ta' valutazzjoni li jirrelata għal-livelli allometriċi jiddependi mill-ispeċijiet użati fl-ittestjar. Għall-inalazzjoni, mhumiex ġeneralment applikati livelli allometriċi tad-DNELs.
- Biex jitqiesu varjazzjonijiet intraspeċijiet (bejn il-bnedmin) għal DNELs għal ħaddiema, il-fattur ta' valutazzjoni huwa 5 u għall-popolazzjoni ġenerali huwa 10.
- It-tul tal-espożizzjoni tat-test li minnu jittieħed id-deskrittur tad-doża, jirriżulta fil-fattur ta' valutazzjoni ta' 2 jew 6.
- Jekk jintuża bħala punt ta' tluq LOAEL/LOAEC għad-derivazzjoni ta' DNEL, għandu jintuża għall-inqas fattur ta' valutazzjoni 3. Madankollu, jekk l-effetti ħżiena li jidhru f'dan il-livell ta' doża jkunu serji, għandu jintuża fattur ta' valutazzjoni oġġla.
- Jekk jintuża NOAEL/NOAEC bħala punt ta' tluq għad-derivazzjoni DNEL, il-fattur ta' valutazzjoni awtomatiku għal dan il-parametru huwa 1. Madankollu, jekk l-effett li jidher f'livell ta' doża oġġla (LOAEL/LOAEC) huwa serju, imbagħad għandu jintuża fattur ta' valutazzjoni oġġla. Barra minn hekk, jistgħu jintużaw fatturi ta' valutazzjoni addizzjonali, eż għal read-across.
- Il-fattur ta' valutazzjoni ġenerali huwa l-prodott tal-fatturi ta' valutazzjoni kollha (ara l-eżempju hawn taħt).

Eżempju Maħdum: Il-baži għad-DNEL huwa NOAEL orali (700 mg/kg bw/jum) minn studju orali (subkroniku) ta' 90 jum f'far. NOAEC_{corr} għar-rotta tal-inalazzjoni għall-ħaddiema hija ta' 617 mg/m³ u għall-popolazzjoni ġenerali 304 mg/m³ (ara fuq għal estrapolazzjoni minn rotta għal rotta).

It-tabelli 4a u 4b jeżemplifikaw il-fatturi ta' valutazzjoni li għandhom jiġu applikati skont il-

¹ Far: 4, ġurdien: 7, ħamster: 5, fenek tal-Indi: 3, fenek: 2.4, xadina: 2, kelb: 1.4

metodoloġġja tal-ECHA:

Tabella 4a: Eżempji tal-użu ta' fatturi ta' valutazzjoni f'derivazzjoni DNEL (ħaddiem)

Rotta u tip ta' effett	ħaddiema
Inalazzjoni Għal żmien twil sistemika	AF għal differenza fit-tul tal-espożizzjoni: 2 (<i>DNEL huwa bbażat fuq studju ta' 90 jum</i>) AF għal differenzi oħra ta' interspeċijiet (livelli allometriċi mhux użati għall-inalazzjoni): 2.5 AF għal differenzi intra speċijiet: 5 (għal ħaddiema) Fattur ġenerali ta' valutazzjoni: $2 \times 2.5 \times 5 = 25$ DNEL huwa: $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24.6 \text{ mg/m}^3$
Dermali Għal żmien twil sistemika	AF għal differenza fit-tul tal-espożizzjoni: 2 (<i>ibbażat fuq studju ta' 90 jum</i>) AF għal differenzi ta' interspeċijiet : 4 (<i>far</i>) AF għal differenzi oħra ta' interspeċijiet: 2.5 AF għal differenzi intra speċijiet: 5 (<i>għal ħaddiema</i>) Fattur Ġenerali ta' Valutazzjoni: $2 \times 4 \times 2.5 \times 5 = 100$ DNEL huwa: $700 \text{ mg/kg bw/jum} / 100 = 7 \text{ mg/kg bw/jum}$
Orali Għal żmien twil sistemika	Mhux rilevanti

Tabella 4b: Eżempji tal-użu ta' fatturi ta' valutazzjoni fid-derivazzjoni ta' DNEL (konsumatur)

Rotta u tip ta' effett	Popolazzjoni ġenerali
Inalazzjoni Għal żmien twil sistemika	<p>AF għal differenza fit-tul tal-espożizzjoni: 2 (<i>DNEL huwa bbażat fuq studju ta' 90 jum</i>) AF għal differenzi oħra ta' interspeċijiet (livelli allometriċi mhux użati għall-inalazzjoni): 2.5 AF għal differenzi intra speċijiet: 10 (għall-popolazzjoni ġenerali)</p> <p>Fattur Ġenerali ta' Valutazzjoni: $2 * 2.5 * 10 = 50$ DNEL huwa: $304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6.08 \text{ mg/m}^3$</p>
Dermali Għal żmien twil sistemika	<p>AF għal differenza fit-tul tal-espożizzjoni: 2 (<i>ibbażat fuq studju ta' 90 jum</i>) AF għal differenzi intra speċijiet: 4 (<i>far</i>) AF għal differenzi oħra ta' interspeċijiet : 2.5 AF għal differenzi intra speċijiet: 10 (<i>għall-popolazzjoni ġenerali</i>)</p> <p>Fattur Ġenerali ta' Valutazzjoni: $2 * 4 * 2.5 * 10 = 200$ DNEL huwa: $700 \text{ mg/kg bw/jum} / 200 = 3.5 \text{ mg/kg bw/jum}$</p>
Orali Għal żmien twil sistemika	<p>AF għal differenza fit-tul tal-espożizzjoni: 2 (<i>ibbażat fuq studju ta' 90 jum</i>) AF għal differenzi intra speċijiet: 4 (<i>far</i>) AF għal differenzi oħra ta' interspeċijiet : 2.5 AF għal differenzi intra speċijiet: 10 (<i>popolazzjoni ġenerali</i>) AF għal incertezzi li jibqa':</p> <p>Fattur Ġenerali ta' Valutazzjoni: $2 * 4 * 2.5 * 10 = 200$ DNEL huwa: $700 \text{ mg/kg bw/jum} / 200 = 3.5 \text{ mg/kg bw/jum}$</p>

6. MINN SOMMARJU TOSSIKOLOGIKU GĦAL ESPOŻIZZJONI U VALUTAZZJONI TAR-RISKJI

It-taqsima li ġejja tispjega fil-qosor kif il-konklużjonijiet tal-valutazzjoni tal-perikolu, li hi rrapportata fit-taqsima 7 ta' IUCLID għandhom impatt fuq l-ambitu tal-valutazzjoni tal-espożizzjoni u t-tip ta' karatterizzazzjoni tar-riskji.

6.1 Farsa ġenerali lejn it-tipi ta' valutazzjoni tas-sigurtà kimika

Il-bini ta' xenarju tal-espożizzjoni hu meħtieġ meta l-perikoli ġew identifikati għal kwalunkwe mill-endpoints tossikoloġiċi. Skont il-konklużjonijiet tal-valutazzjoni tal-perikolu, jistgħu ikunu distinti tliet tipi ta' karatterizzazzjoni tar-riskju u valutazzjoni ta' espożizzjoni korrispondenti.

It-Tabella 5 tiġbor fil-qosor l-elementi ta' tliet tipi ta' valutazzjoni ta' sigurtà. L-informazzjoni korrispondenti dwar l-espożizzjoni u r-riskju għandha tiġi rrapportata fil-Kapitolu 9 u 10 tar-rapport dwar is-sigurtà kimika (CSR).

Tabella 5: Tipi ta' valutazzjoni tas-sigurtà

Tip ta' Karatterizzazzjoni tar-riskju	Xenarju tal-espożizzjoni (kondizzjonijiet tal-użu)	Valutazzjoni tal-espożizzjoni	Karatterizzazzjoni tar-riskju
Kwantitattiv	Iva	Iva	RCR < 1
Semi-kwantitattiv	Iva	Iva	espożizzjoni < limitu + argumenti addizzjonali li jiġġustifikaw li l-espożizzjoni hija baxxa biżżejjed
Kwalitattiv	Iva	Jista' jkun meħtieġ li tintwera l-minimizzazzjoni	strategija ta' kontroll li tikkorrispondi għall-perikolu

Tabella 6 tiddivrenza wkoll għadd ta' każijiet ta' valutazzjoni prinċipali għat-tliet tipi ta' valutazzjoni.

Tabella 6: Tip ta' konklużjoni tal-valutazzjoni tal-perikolu u t-tip korrispondenti ta' karatterizzazzjoni tar-riskji

Tip ta' konklużjoni tal-perikolu rrapportat f'IUCLID	Tip ta' karatterizzazzjoni tar-riskju relatat
DNEL (Livell Derivat ta' Bla Effett)	Kwantitattiva
DMEL (Livell Derivat b'Effett Minimu)	Semi-Kwantitattiva
Limitu tossikoloġiku ieħor	Semi-Kwantitattiva
Perikolu baxx (ebda limitu derivat)	Kwalitattiva
Perikolu medju (ebda limitu derivat)	Kwalitattiva
Perikolu għoli (ebda limitu derivat)	Kwalitattiva
Perikolu mhux magħruf (ebda informazzjoni oħra neċessarja)	Kwalitattiva
Dejta insuffiċjenti disponibbli: aktar informazzjoni neċessarja	Kwalitattiva – proposta ta' ttestjar
Ebda perikolu identifikat	Mhux meħtieġa
Ebda DNEL meħtieġ; espożizzjoni għal żmien qasir ikkontrollata minn kondizzjonijiet għal żmien twil	Mhux meħtieġa

6.2 Ebda karatterizzazzjoni tar-riskju meħtieġ

Fuq il-bażi tas-sommarji rilevanti tal-endpoints, jista' jiġi konkluż li ebda perikolu ma kien identifikat għal rotta partikolari ta' espożizzjoni u tip ta' effett, u għalhekk ebda valutazzjoni tal-espożizzjoni ma hi meħtieġa. Pereżempju, għal tossiċità sistemika akuta l-informazzjoni kollha disponibbli tissuggerixxi li ebda effett ħażin ma huwa osservat fit-testijiet rilevanti. B'konsegwenza ta' dan, ebda valutazzjoni partikolari ta' espożizzjoni massima ma hi meħtieġa.

L-istess riżultat jista' japplika għal każijiet fejn effetti lokali huma osservati wara espożizzjoni għal żmien qasir, u d-DNELs għal effetti lokali wara espożizzjoni għal żmien twil (jew ripetuta) huma disponibbli wkoll. F'dan il-każ, wieħed jassumi li l-effetti akuti huma pprevenuti jekk l-espożizzjoni tibqa' taħt id-DNELs għal żmien twil. Għaldaqstant, ebda karatterizzazzjoni tar-riskju ma hi meħtieġa għal effetti lokali għal żmien qasir.

6.3 Karatterizzazzjoni tar-riskju kwantitattiva

Meta jista' jkun derivat DNEL, karatterizzazzjoni tar-riskju kwantitattiva hi meħtieġa fil-valutazzjoni dwar is-sigurtà kimika (CSA). Fuq il-bażi tal-kondizzjonijiet deskritti fix-xenarji tal-espożizzjoni, l-estimi tal-espożizzjoni korrispondenti għandhom jiġu derivati għar-rotot tal-espożizzjoni rilevanti. Dawn l-estimi għandhom imbagħad jiġu pparagunati mad-DNELs. Valuri tal-espożizzjoni jistgħu ikunu jeħtieġu li jiġu derivati għal i) espożizzjoni għal avveniment singolu jew espożizzjoni massima (jekk rilevanti) jew ii) għal espożizzjoni għal żmien twil (eż. espożizzjoni medja kuljum). Il-kontroll tar-riskji jintwera jekk il-proporzjon tal-karatterizzazzjoni tar-riskji huwa taħt il-1.

6.4 Karatterizzazzjoni tar-riskju semi-kwantitattiva

Meta DMEL ikun ġie derivat minflok DNEL, karatterizzazzjoni tar-riskju semi-kwantitattiva hija meħtieġa fis-CSA. Fuq il-bażi tal-kondizzjonijiet deskritti fix-xenarji tal-espożizzjoni, l-estimi ta' espożizzjoni korrispondenti għandhom jiġu derivati u pparagunati mad-DMEL. Biex jintwera l-kontroll tar-riskju huma inkluzi żewġ elementi : (i) l-espożizzjoni mbassra hija taħt id-DMEL, u (ii) huma pprovdu argumenti addizzjonali li l-miżuri ta' kontroll deskritti fix-xenarji tal-espożizzjoni huma addattati biex jimminimizzaw l-espożizzjoni.

L-istess tip ta' karatterizzazzjoni tar-riskju japplika jekk ikunu ġew derivati limiti tossikoloġiċi oħra, pereżempju DNELs taħt ir-rotta a) tal-Anness XI.3 (adattament ibbażat fuq l-espożizzjoni). F'dawn il-każijiet, paragon mal-espożizzjoni stmata huwa wkoll meħtieġ flimkien ma' argumentazzjoni każ b'każ dwar għaliex l-espożizzjoni hija baxxa biżżejjed biex turi l-kontroll tar-riskju.

6.5 Karatterizzazzjoni tar-riskju kwalitattiva

Meta ebda limitu kwantitattiv ma hu disponibbli, karatterizzazzjoni tar-riskju kwalitattiva hija meħtieġa fis-CSA. Dan jikkonsisti f'argumentazzjoni għaliex il-kondizzjonijiet operazzjonali u l-miżuri tal-ġestjoni tar-riskji deskritti fix-xenarji tal-espożizzjoni huma suffiċjenti biex tiġi evitata l-probabbiltà tal-effetti. Estimi tal-espożizzjoni jistgħu ikunu meħtieġa biex juru l-livell tal-espożizzjoni li hu mistenni taħt il-kondizzjonijiet deskritti fix-xenarju tal-espożizzjoni.

Jistgħu ikunu distinti tliet sitwazzjonijiet prinċipali ta' valutazzjoni:

- Is-sustanza tissodisfa l-kriterji biex tiġi kklassifikata għal effetti lokali u, fuq il-bażi tal-klassifikazzjoni, il-livell tal-perikolu u l-istrategija ta' kontroll tal-espożizzjoni korrispondenti jistgħu jiġu derivati fuq il-bażi tal-Gwida dwar ir-Rekwiżiti tal-Informazzjoni u l-Valutazzjoni dwar is-Sigurtà Kimika tal-ECHA, Parti E, Tabella E-3.1
- L-informazzjoni disponibbli hija insuffiċjenti biex tagħmel konklużjoni dwar il-perikoli. Madankollu, ebda informazzjoni ulterjuri dwar il-karatteristiċi tas-sustanza ma hi

neċessarja minħabba li mhijiex probabbli li sseħħ l-espożizzjoni jekk il-kondizzjonijiet irrappurtati fix-xenarji tal-espożizzjoni jiġu implimentati. Din it-tip ta' valutazzjoni hija applikata pereżempju:

- jekk ir-rekwiżiti tal-informazzjoni jiġu addattati skont l-Anness XI.3 (rotta b u ċ), jew
 - jekk l-espożizzjoni permezz tar-rotta tal-inalazzjoni wieħed jassumi li tkun assenti minħabba l-pressjoni baxxa tal-fwar tas-sustanza jew in-nuqqas ta' trab taħt il-kondizzjonijiet tal-użu.
- Aktar informazzjoni għall-valutazzjoni tal-perikolu hija meħtieġa u hu propost l-ittestjar. Il-miżuri preliminari deskritti fix-xenarji tal-espożizzjoni huma mistennija li jikkontrollaw b'suffiċjenza l-espożizzjoni fl-assenza ta' riżultati mit-testijiet proposti. Dan għandu jkun ġustifikat fil-karatterizzazzjoni tar-riskju

L-AĠENZIJA EWROPEA GHAS-SUSTANZI KIMIĊI
ANNANKATU 18, KAXXA POSTALI 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLANDJA
ECHA.EUROPA.EU