

Proposta de Reavaliação do Ingrediente Ativo

EPOXICONAZOL

Edital de Chamamento nº 17 de 27 de novembro de 2020

**Daniel R. Coradi de Freitas
CREAV/GEMAR/GGTOX**

RDC 221/2018



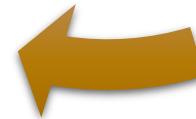
Eficiência

Previsibilidade



Agilidade

Transparéncia



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RDC 221/2018



Art. 7º - A Anvisa selecionará os ingredientes ativos de agrotóxicos que serão submetidos à reavaliação com base no risco à saúde humana



Art. 9º - A lista dos ingredientes ativos de agrotóxicos selecionados para reavaliação, com o respectivo aspecto toxicológico que enseja preocupação, será divulgada no portal eletrônico da Anvisa.

LISTA DE INGREDIENTES ATIVOS SELECIONADOS

	Ingrediente ativo	Uso	Aspecto toxicológico de preocupação
1º	Carbendazim	Fungicida	Mutagenicidade, Toxicidade para o desenvolvimento e Toxicidade reprodutiva
2º	Tiofanato metílico	Fungicida	Mutagenicidade, Desregulação endócrina
3º	Epoxiconazol	Fungicida	Desregulação endócrina, carcinogenicidade, toxicidade para o desenvolvimento e Toxicidade reprodutiva
4º	Procimidona	Fungicida	Carcinogenicidade, Desregulação endócrina, Toxicidade para o desenvolvimento
5º	Clorpirifós	Inseticida, acaricida	Neurotoxicidade para o desenvolvimento (em discussão internacionalmente).
6º	Linurom	Herbicida	Desregulação endócrina, Toxicidade para o desenvolvimento e Toxicidade reprodutiva
7º	Clorotalonil	Fungicida	Carcinogenicidade

LISTA DE INGREDIENTES ATIVOS SELECIONADOS

	Ingrediente ativo	Uso	Aspecto toxicológico de preocupação
1º	Carbendazim	Fungicida	Mutagenicidade, Toxicidade para o desenvolvimento e Toxicidade reprodutiva
2º	Tiofanato metílico	Fungicida	Mutagenicidade, Desregulação endócrina
3º	Epoxiconazol	Fungicida	Desregulação endócrina, carcinogenicidade, toxicidade para o desenvolvimento e Toxicidade reprodutiva
4º	Procimidona	Fungicida	Carcinogenicidade, Desregulação endócrina, Toxicidade para o desenvolvimento
5º	Clorpirifós	Inseticida, acaricida	Neurotoxicidade para o desenvolvimento (em discussão internacionalmente).
6º	Linurom	Herbicida	Desregulação endócrina, Toxicidade para o desenvolvimento e Toxicidade reprodutiva
7º	Clorotalonil	Fungicida	Carcinogenicidade

MOTIVAÇÃO



Aspectos toxicológicos

Carcinogenicidade

Desregulação endócrina

Toxicidade reprodutiva (fertilidade e desenvolvimento)

Aspectos de risco dietético

2013-2015: Não foi detectado risco agudo.

2017-2018: Não foi detectado risco agudo e crônico.

Uso irregular (detecção em amostras de culturas sem autorização de uso).

ESCOPO



Art. 11 - O escopo da reavaliação será definido a partir das informações coletadas que subsidiaram a seleção do ingrediente ativo de agrotóxico, de forma a contemplar os aspectos toxicológicos que ensejam preocupação.

Aspectos toxicológicos
identificados como
sendo características
proibitivas de registro
(Lei 7.802/1989, Decreto
4.074/2002 e RDC 294/2019)

Demais aspectos
considerados relevantes para
a avaliação toxicológica

ASPECTOS TOXICOLÓGICOS IDENTIFICADOS COMO SENDO CARACTERÍSTICAS PROIBITIVAS DE REGISTRO

(Lei 7.802/1989, Decreto 4.074/2002 e RDC 294/2019)

USEPA, 2006

**Carcinogenicidade
Desregulação endócrina**

ECHA, 2012

Toxicidade reprodutiva (desenvolvimento)

EFSA, 2019

**Carcinogenicidade
Toxicidade reprodutiva (fertilidade/ desenvolvimento)
Desregulação endócrina**



ASPECTOS TOXICOLÓGICOS IDENTIFICADOS COMO SENDO CARACTERÍSTICAS PROIBITIVAS DE REGISTRO

(Lei 7.802/1989, Decreto 4.074/2002 e RDC 294/2019)

Análise individual dos estudos disponíveis (regulatórios e da literatura científica), com descrição da metodologia e das limitações identificadas

Análise, conclusão e classificação (RDC nº 294/2019) com base nos seus estudos regulatórios e na literatura científica com comparação detalhada das conclusões das autoridades internacionais



ASPECTOS TOXICOLÓGICOS IDENTIFICADOS COMO SENDO CARACTERÍSTICAS PROIBITIVAS DE REGISTRO

(Lei 7.802/1989, Decreto 4.074/2002 e RDC 294/2019)

Análise individual dos estudos disponíveis (regulatórios e da literatura científica), com descrição da metodologia e das limitações identificadas

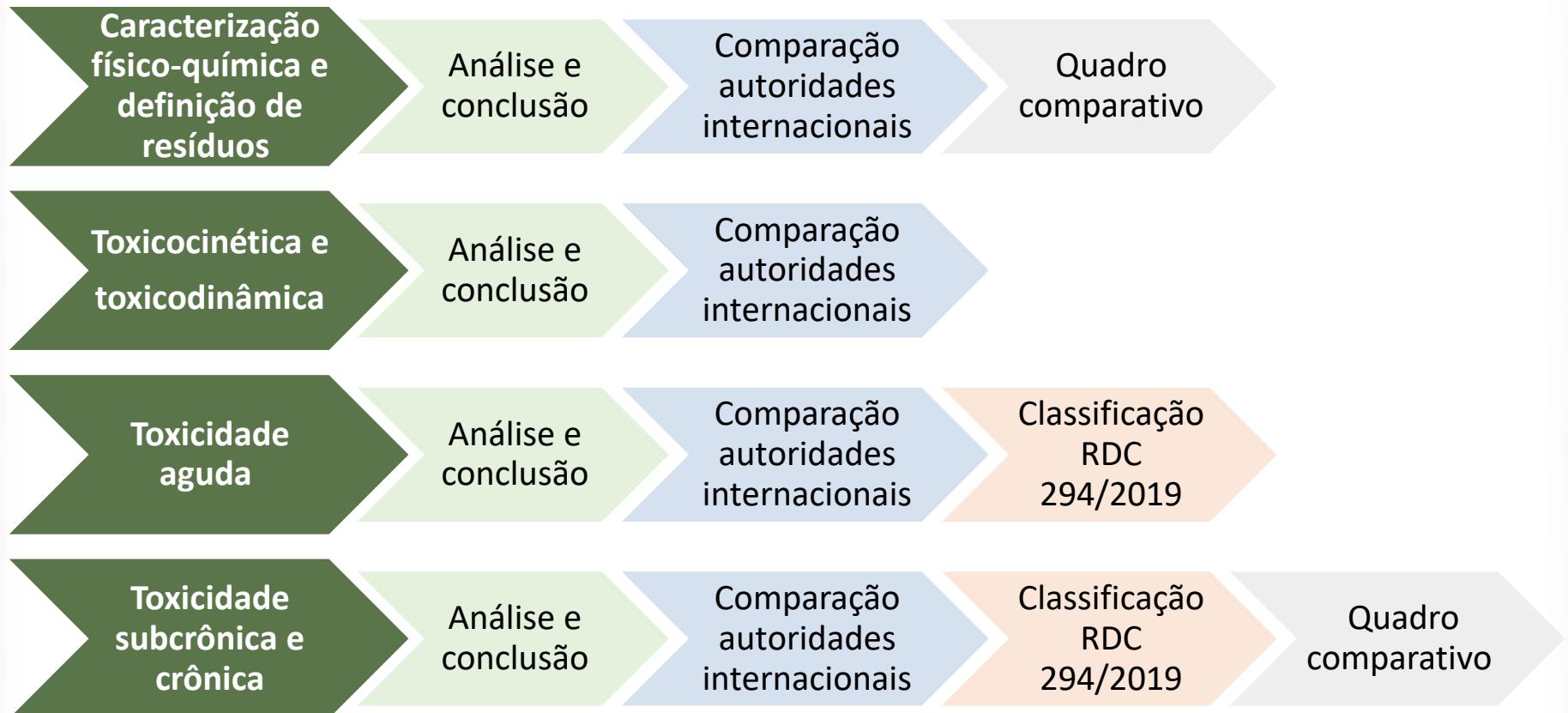
Análise, conclusão e classificação (RDC nº 294/2019) com base nos seus estudos regulatórios e na literatura científica com comparação detalhada das conclusões das autoridades internacionais



Estudos regulatórios: todos os estudos, realizados sob a responsabilidade da empresa registrante ou de posse dela, incluindo estudos novos concluídos até a data limite definida na notificação para apresentação da documentação.



Demais aspectos considerados relevantes para a avaliação toxicológica



Demais aspectos considerados relevantes para a avaliação toxicológica

INTOXICAÇÕES, MONITORAMENTO EM ÁGUA E EM ALIMENTOS

AVALIAÇÃO DE RISCO DIETÉTICO

AVALIAÇÃO DE RISCO OCUPACIONAL, DE RESIDENTES E TRANSEUNTES

A Creav conduzirá a análise desses aspectos com base nos dados do SINAN, do SISAGUA, do PARA, de outras autoridades internacionais e da literatura científica.

Quando não houver evidência suficiente para enquadramento em critério proibitivo de registro e não for possível determinar limiar de dose



Demais aspectos considerados relevantes para a avaliação toxicológica

INTOXICAÇÕES, MONITORAMENTO EM ÁGUA E EM ALIMENTOS

AVALIAÇÃO DE RISCO DIETÉTICO

AVALIAÇÃO DE RISCO OCUPACIONAL, DE RESIDENTES E TRANSEUNTES

A Creav conduzirá a análise desses aspectos com base nos dados do SINAN, do SISAGUA, do PARA, de outras autoridades internacionais e da literatura científica.

As empresas podem incluir no relatório a análise crítica sobre esses aspectos para avaliação pela Anvisa, inclusive de base de dados próprias.

Quando não houver evidência suficiente para enquadramento em critério proibitivo de registro e não for possível determinar limiar de dose

Exigência para entrega de estudos que possam subsidiar a análise e relatório de avaliação de risco



ABORDAGEM DE AVALIAÇÃO

DIFERENTES TIPOS DE EVIDÊNCIA



AVALIAÇÃO
FORÇA DA EVIDÊNCIA
QUALIDADE E RELEVÂNCIA

BALANÇO DAS FORÇAS DAS EVIDÊNCIAS



CONCLUSÃO SOBRE O PESO DA EVIDÊNCIA

ABORDAGEM DE AVALIAÇÃO

DIFERENTES TIPOS DE EVIDÊNCIA



AVALIAÇÃO
FORÇA DA EVIDÊNCIA
QUALIDADE E RELEVÂNCIA

BALANÇO DAS FORÇAS DAS EVIDÊNCIAS



CONCLUSÃO SOBRE O PESO DA EVIDÊNCIA

ESTRATÉGIA

Análise comparativa entre as discussões e conclusões das autoridades internacionais.

Caso necessário, aprofundamento da análise com avaliação de estudos considerados relevantes de forma individual.

ABORDAGEM DE AVALIAÇÃO

DIFERENTES TIPOS DE EVIDÊNCIA



AVALIAÇÃO
FORÇA DA EVIDÊNCIA
QUALIDADE E RELEVÂNCIA

BALANÇO DAS FORÇAS DAS EVIDÊNCIAS



CONCLUSÃO SOBRE O PESO DA EVIDÊNCIA

ESTRATÉGIA

Análise comparativa entre as discussões e conclusões das autoridades internacionais.

Caso necessário, aprofundamento da análise com avaliação de estudos considerados relevantes de forma individual.

Pode ser necessária exigência de novas informações e estudos (30 dias)



PROCEDIMENTOS E PRAZOS



Art. 13 - As empresas registrantes serão convocadas para reunião por meio do Edital de que trata o art. 12, na qual será discutida a relação dos documentos que deverão ser protocolados.

Art. 14 - Após a reunião mencionada no art. 13, as empresas registrantes serão notificadas individualmente para apresentação dos documentos pertinentes em prazo estabelecido, que não poderá exceder **180 (cento e oitenta)** dias.

PROCEDIMENTOS E PRAZOS



Art. 15 - A apresentação dos documentos mencionados nos arts. 13 e 14 deverá ser realizada de acordo com orientações a serem publicadas pela Anvisa.

**EDITAL, DOCUMENTO PREPARATÓRIO
e MODELOS DE RELATÓRIO**

Art. 13 - As empresas registrantes serão convocadas para reunião por meio do Edital de que trata o art. 12, na qual será discutida a relação dos documentos que deverão ser protocolados.

Art. 14 - Após a reunião mencionada no art. 13, as empresas registrantes serão notificadas individualmente para apresentação dos documentos pertinentes em prazo estabelecido, que não poderá exceder **180 (cento e oitenta)** dias.

RELATORIO DE REAVALIAÇÃO DO INGREDIENTE ATIVO XXX GENOTOXICIDADE

Nome da Empresa/ Grupo de Trabalho (relacionar o nome das empresas participantes)
E-mail e responsável técnico

SUMARIO

No sumário deverá haver a descrição do título de cada capítulo do relatório e identificação das respectivas páginas.

1. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Neste item devem ser elencadas todas as abreviaturas e siglas mencionadas no corpo da nota técnica, com os respectivos significados.

2. ANALISE

2.1 Genotoxicidade

Este tópico pode ser dividido em outros tópicos, caso necessário, como, por exemplo, 2.1 Estudos *in vitro* com células procariotas, 2.2 Estudos *in vitro* com células de mamíferos, 2.3 Estudos *in vivo* com células somáticas de mamíferos, 2.4 Estudos *in vivo* com células germinativas de mamíferos 2.5 Derivação de dose de referência.

Neste item, devem ser descritos os delineamentos experimentais e os resultados dos estudos dos produtos técnicos e da literatura científica nas diferentes espécies estudadas, incluindo suas limitações. Deve-se ainda discutir o peso da evidência sobre o potencial mutagênico e classificar o ingrediente ativo conforme a RDC nº 294/2019, levando em consideração a diferença entre genotoxicidade e mutagenicidade e apresentando as discussões de autoridades internacionais sobre esses aspectos.

Devem ser incluídos quadros com resumo dos estudos avaliados e que contemplam a referência, a pureza, as cepas utilizadas, o delineamento, os resultados (indicando a significância estatística), além das limitações, inconsistências, considerações relevantes e conclusões.

Incluir um quadro para cada tipo de análise (conforme exemplo a seguir):

- Ensaios de mutagenicidade *in vitro* em células procariotas;
- Ensaios de mutagenicidade *in vitro* em fungos;
- Ensaios de mutagenicidade *in vitro* em células de mamíferos (mutação pontual);
- Ensaios de mutagenicidade *in vitro* em células de mamíferos (aberração cromossômica);
- Ensaios de mutagenicidade *in vivo* com mamíferos para células somáticas (mutação pontual);
- Ensaios de mutagenicidade *in vivo* com mamíferos para células somáticas (aberração cromossômica);
- Ensaios de mutagenicidade *in vivo* com mamíferos para células germinativas;
- Outros ensaios de genotoxicidade.

Quadro XX. Avaliação da mutagenicidade do ingrediente ativo XXX *in vitro* em células procariotas (teste de Ames).

Referência	Pureza	Cepas/linhagens utilizadas	Delineamento	Resultados segundo autor	Limitações, inconsistências e considerações relevantes	Conclusão
Simmons, 1979 (RE)	PT NI	<i>Salmonella typhimurium</i> : TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA1538 <i>Escherichia coli</i> : WP2	Inseparação em placa. Com S9 e sem S9; 1; 10; 50; 500; 1000 µg/placa.	Não houve aumento de mutagenicidade	- Origem da ativação metabólica nãoclareada. - Baixas doses. - Informações experimentais limitadas. - Sem análise estatística.	Negativo

PT: produto técnico NI: não informado.

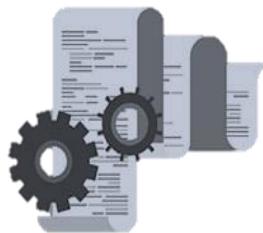
3. CONCLUSÃO

Concluir sobre a classificação com base no peso da evidência sobre o potencial mutagênico do ingrediente ativo, conforme a RDC nº 294/2019 e enquadramento do potencial mutagênico, caso observado, no art. 33 da RDC nº 294/2019.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Relacionar as referências bibliográficas pesquisadas, de acordo com as disposições estabelecidas pelas normas ABNT.

PROCEDIMENTOS E PRAZOS



Art. 16 - Durante todo o processo de reavaliação, as empresas registrantes poderão ser notificadas a apresentar informações adicionais.

**EXIGÊNCIA PARA APRESENTAÇÃO
DE ESTUDOS DE 30 OU 60 DIAS**

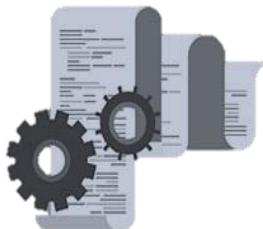
PROCEDIMENTOS E PRAZOS



As empresas registrantes deverão identificar e informar quais dados protocolados podem ser considerados sigilosos, apresentando justificativa legal.

Todas as informações não protegidas poderão ser disponibilizadas publicamente no portal eletrônico da Anvisa ou mediante solicitação.

PROCEDIMENTOS E PRAZOS



Caso as empresas registrantes resolvam pela formação de grupo de trabalho para o acompanhamento do processo de reavaliação, a formalização desse à Anvisa deverá ser realizada até o prazo estabelecido para protocolo dos documentos previsto no artigo 14.

A empresa deverá cumprir todos os prazos e procedimentos, inclusive de entrega de relatório e cumprimentos de exigências, mesmo se não fizer parte da Força Tarefa

PROCEDIMENTOS E PRAZOS



Art. 18 – Se após iniciada a reavaliação for solicitado pela(s) empresa(s) detentora(s) o cancelamento do(s) registro(s) do(s) produto(s) envolvido(s), será dada continuidade ao processo para a conclusão da reavaliação com as informações disponíveis.

Se a empresa optar por não defender o produto, a notificação ou exigências devem ser respondidas com a proposta de descontinuação do uso e data de cancelamento do registro.

COMUNICAÇÃO

DATAVISA
ofício eletrônico

SEI
25351.945793/2019-57

OBRIGAÇÃO DOS REGISTRANTES

- ✓ Atualização dos seus dados cadastrais junto à Anvisa e dos cadastros dos processos de registro dos seus produtos no Datavisa
- ✓ Peticionamento de alterações de titularidade e/ou marca comercial publicadas em DOU.





**PROTEGER E PROMOVER A
SAÚDE DA POPULAÇÃO**

**Coordenação de Reavaliação de Agrotóxicos
Gerência de Monitoramento e Avaliação do Risco**

gemar@anvisa.gov.br



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária