



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

Consulta Pública nº 484, de 16 de março de 2018
D.O.U de 19/03/2018

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 6 de março de 2018, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 30 (trinta) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de Resolução da Diretoria Colegiada que dispõe sobre os critérios para avaliação e classificação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira, no âmbito da Anvisa, e dá outras providências, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=37485;

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu “resultado”, inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Gerência Geral de Toxicologia – GGTOX, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

ANEXO

PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: [25351.541952/2009-58](#)

Assunto: Proposta de revisão da Portaria n. 03 de 16 de janeiro de 1992 Agenda

Regulatória 2017-2020: Subtema nº 65.1.

Regime de Tramitação: Comum

Área responsável: Gerência Geral de Toxicologia – GGTOX Relator:

Jarbas Barbosa da Silva Jr.

Minuta de proposta de RDC

RESOLUÇÃO RDC N.º _____, DE _____ DE _____ DE 201_____

Dispõe sobre os critérios para avaliação e classificação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira, no âmbito da Anvisa, e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe conferem o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em XX de XXX de 2018, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

Art. 1º Ficam aprovados os critérios para avaliação e classificação toxicológica, para priorização da análise de produtos e para comparação da ação tóxica de agrotóxicos e afins, no âmbito da Anvisa.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 2º Para efeitos desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

- I- avaliação toxicológica - análise de dados toxicológicos de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira com o objetivo de classificar quanto ao perigo, definir parâmetros para análise do risco à saúde humana e estabelecer medidas de prevenção e tratamento no caso de agravos resultantes da exposição a esses produtos;
- II- classificação toxicológica: enquadramento de produtos em diferentes categorias de acordo com o desfecho toxicológico avaliado;
- III- desfecho toxicológico (endpoint) - resultado ou efeito monitorado por um estudo toxicológico;
- IV- dossiê toxicológico - conjunto de estudos e informações exigidos para avaliação toxicológica de produtos;
- V- força da evidência - grau de confiabilidade sobre o resultado de um determinado experimento com base em seu nível de significância estatística e/ou biológica e em seu delineamento experimental;
- VI- grupos: grupos de categoria de perigo de toxicidade aguda (oral, cutânea e inalatória) para fins de comparação da ação tóxica entre o produto objeto do pleito de registro e aqueles já registrados;
- VII- método alternativo - qualquer método que possa ser utilizado para substituir, reduzir ou refinar o uso de animais em atividades de pesquisa;
- VIII- padrão análogo - padrão analítico de uma substância que é estruturalmente similar àquela que se deseja quantificar;
- IX- Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE) - parecer elaborado pela empresa solicitante de registro que aborda os critérios previstos nesta Resolução e nas normativas

- relacionadas, incluindo uma avaliação crítica dos estudos e documentação apresentada para a avaliação da Anvisa;
- X- peso da evidência - interpretação dos dados toxicológicos no contexto de todas as informações disponíveis em que são avaliadas a força e a qualidade das evidências relacionadas a uma decisão;
 - XI- produto - termo genérico referente a agrotóxico, seus componentes, afins ou preservativo de madeira;
 - XII- Relatório Anual do Produto (RAP) - documento em que deverão ser registradas informações a respeito do produto e das alterações ocorridas em relação à condição registrada; e
 - XIII- Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS): sigla do inglês para Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals, é um sistema de classificação e rotulagem de produtos químicos, elaborado no âmbito das Nações Unidas, que tem como finalidade a harmonização global da forma de classificação e rotulagem, bem como das frases de advertência e de alerta utilizadas para fins de comunicação do perigo dos produtos químicos.

CAPÍTULO II DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Seção I

Da documentação

Art. 3º O processo de avaliação toxicológica de produtos deve ser instruído com toda a documentação estabelecida no Decreto n. 4.074, de 04 de janeiro de 2002, suas atualizações ou outra legislação específica.

§ 1º Deve ser apresentado o laudo laboratorial, conforme item 13.1 ou 14.4 do Anexo II do Decreto n. 4.074/2002, contendo no mínimo a concentração do ingrediente ativo, aparência, cor, estado físico e densidade aparente ou específica de lote(s) do(s) produto(s) formulado(s) produzido(s) para cada um dos formuladores requeridos nos pleitos.

§ 2º A declaração sobre a composição qualitativa e quantitativa deve conter o disposto nos itens 12.1, 13.1, 14.4 e 16.1 do Anexo II do Decreto n. 4.074/2002, acrescida do nome químico de cada componente, números Chemical Abstract Services (CAS), quando disponíveis, e concentração nominal para produtos formulados.

§ 3º O requerente deve apresentar para cada fabricante do produto técnico, além dos requisitos relacionados nos itens 12 e 16 do Anexo II do Decreto n. 4.074/2002:

- I- histórico do processo de síntese, especificando se o desenvolvimento do produto está na fase de escala piloto, de ampliação de escala ou de produção comercial;
- II- descrição do processo de síntese contendo informações gerais das matérias-primas, tais como nomenclatura, fórmula estrutural, número CAS e pureza mínima;
- III- informação sobre quais testes de controle de qualidade são realizados nas matérias-primas;
- IV- identificação e forma de controle dos pontos críticos do processo de síntese;
- V- discussão da potencial formação de produtos de degradação, de relevância toxicológica, durante o período de validade do produto;
- VI- especificação de composição qualitativa e quantitativa do produto considerando a discussão de formação de impurezas.

Art. 4º A documentação requerida para a avaliação toxicológica para registro e pós-registro de produto deve estar de acordo com a legislação e normas específicas.

§ 1º Quando algum documento exigido não for aplicável a determinado produto, a não apresentação do documento deve ser acompanhada de justificativa técnica, que suporte a não aplicabilidade.

§ 2º Na ausência de legislação ou de guias específicos, a empresa deve consultar a Anvisa previamente à submissão da petição sobre a necessidade de apresentação de documentos adicionais.

§ 3º A Anvisa pode, mediante apresentação de justificativa técnica fundamentada, dispensar estudos toxicológicos, desde que as informações apresentadas sejam suficientes para tomada de decisão sobre a segurança de uso do produto.

§ 4º A Anvisa pode, a seu critério e mediante justificativa técnica fundamentada, exigir estudos toxicológicos adicionais ou requerer novos estudos para comprovação de segurança do produto

ou elucidação do modo ou mecanismo de ação toxicológica, podendo a exigência ocorrer mesmo após a aprovação da avaliação toxicológica do produto.

§ 5º A Anvisa pode solicitar à empresa os dados brutos dos estudos toxicológicos e dos estudos de cinco bateladas.

Art. 5º Para instruir ou justificar a concessão de registro a terceiros, a Anvisa pode utilizar dados ou informações relativas aos resultados de estudos apresentados por outra empresa. § 1º Para o cumprimento do disposto no caput deste artigo, a empresa requerente deve apresentar declaração de cessão de dados e informações com a autorização do cedente, conforme modelo do Anexo I desta Resolução.

§ 2º O prazo de proteção de dados referente aos estudos estabelecidos no Anexo II, conforme estabelece a Lei n. 10.603, de 17 de dezembro de 2002, é contado a partir da data concessão de registro ou de pós-registro do primeiro produto formulado que os utilize.

Art. 6º Os métodos alternativos devem ser apresentados para fins de avaliação toxicológica de produtos quando a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE):

I- disponibilizar publicamente um protocolo validado; e

II- reconhecer o método alternativo como substituto à experimentação animal e como parte integrante de uma estratégia de teste em fases, desde que aplicável para fins regulatórios.

Parágrafo único. Para fins de obrigatoriedade de utilização do método alternativo, deve ser considerado o prazo de adequação estabelecido em legislação específica, após reconhecimento por autoridade brasileira competente.

Art. 7º Os estudos toxicológicos em animais vertebrados apenas devem ser realizados quando:

I- o método alternativo não atender aos critérios estabelecidos no Art. 6º desta Resolução; II- o resultado da estratégia de testes em fases, com abordagem no peso da evidência, for inconclusivo ou equívoco; ou

III- houver justificativa técnico-científica para a não praticabilidade do método alternativo em função das características físico-químicas do produto ou da limitação do teste.

Art. 8º Todos os estudos toxicológicos, apresentados para cumprimento desta Resolução, devem ser realizados de acordo com os protocolos vigentes publicados pela OCDE ou por outras autoridades que tenham similaridade de requisitos e validação.

§ 1º Caso os protocolos referidos no caput não estejam disponíveis, os procedimentos utilizados para a condução do estudo devem ser descritos e a sua utilização deve ser justificada.

§ 2º Os relatórios dos estudos para avaliação toxicológica de produtos de origem biológica podem ser substituídos por cópias de estudos científicos indexados e publicados em revistas científicas com política editorial seletiva.

Art. 9º Os estudos utilizados para avaliação toxicológica devem ser conduzidos de acordo com os princípios das Boas Práticas de Laboratório (BPL), com exceção dos estudos científicos mencionados no § 2º do Art. 8º.

Art. 10. Todas as petições devem ser acompanhadas dos seguintes documentos:

I- Guia de Recolhimento da União relativa à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) acompanhada do respectivo comprovante de pagamento ou justificativa de isenção, quando for o caso;

II- formulário de petição devidamente preenchido;

III- requerimento da solicitação acompanhado dos documentos exigidos na legislação; IV- dossiê toxicológico, conforme requisitos definidos nesta Resolução ou em norma complementar; e

V- Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE).

§ 1º A empresa deve demonstrar, por meio do PATE, que todos os critérios e requisitos apresentados à autoridade sanitária foram cumpridos.

§ 2º O PATE deve ser assinado pelo responsável técnico, pelo responsável da área regulatória e pelo representante legal da empresa requerente do registro.

§ 3º As orientações a respeito da submissão e formato do PATE são disponibilizadas no portal eletrônico da Anvisa.

§ 4º A empresa deve indicar no PATE quais informações do processo podem ser consideradas como sigilosas, justificando conforme os termos da Lei de Acesso à Informação.

Art. 11. A Anvisa pode divulgar no seu portal eletrônico documento contendo as bases técnicas que fundamentaram o deferimento ou indeferimento da petição de avaliação toxicológica. Art.

12. O resultado da avaliação toxicológica de um produto técnico ou de um componente, registrado por uma autoridade que tenha similaridade de medidas e controles em relação aos

requisitos de avaliação toxicológica do Brasil, pode ser utilizado para subsidiar a avaliação toxicológica para fins de registro destes produtos no Brasil, desde que:

I- o produto técnico ou o componente esteja registrado e comercializado em país que tenha similaridade de medidas e controles; e

II- a Anvisa tenha acesso às informações e aos dados avaliados pela autoridade de referência. § 1º No caso de produtos técnicos equivalentes, a utilização do resultado de outras autoridades somente se aplica à avaliação das Fases II e III.

§ 2º Os produtos registrados nos termos do caput deste artigo podem ter a avaliação toxicológica cancelada, caso o produto técnico, o ingrediente ativo ou o componente seja proibido no país em que o produto foi registrado, por razões de risco à saúde.

Seção II

Do Relatório Anual do Produto (RAP)

Art. 13. O Relatório Anual do Produto (RAP) é de responsabilidade da empresa detentora do registro.

Art. 14. O RAP deve conter:

I- relação de todos os lotes produzidos ou importados e de seus respectivos locais de fabricação;

II- relação das modificações pós-registro realizadas e das datas de implementação; III- dados referentes ao estudo da estabilidade de longa duração do produto ou de vida de prateleira;

IV- informações referentes à alteração de fabricantes/fornecedores, marcas comerciais e sinônimas dos componentes caracterizados como aditivos e de outros ingredientes; V- demais informações que não se caracterizem como alterações pós-registro, mas que atualizem as informações apresentadas no registro; e

VI- alterações especificadas por meio do regulamento de pós-registro.

Art. 15. O RAP deve permanecer atualizado à medida que ocorra alteração das informações a respeito do produto, devendo estar disponível na empresa para apresentação à autoridade competente, quando requerido.

Art. 16. Os dados do RAP devem ser protocolados anualmente na Anvisa, no mês do aniversário do registro do produto, mesmo não havendo alteração nas informações de registro, e devem compreender as alterações que ocorreram nos 12 (doze) meses anteriores ao seu protocolo.

Parágrafo único. O protocolo do RAP deve ser realizado exclusivamente por meio de petição e submissão eletrônicas.

Seção III

Da priorização de análise da petição de avaliação toxicológica de produtos

Art. 17. A Anvisa pode priorizar a análise da avaliação toxicológica dos produtos de baixa toxicidade definidos por esta Resolução.

Art. 18. Os requerimentos para priorização de análise devem ser efetuados por petição e submissão exclusivamente eletrônicas.

§ 1º Os requerimentos referidos no caput deste artigo devem ser efetuados pelas empresas devidamente reconhecidas pela Anvisa como responsáveis pelas respectivas petições para as quais se pretenda aplicar o disposto nesta Resolução.

§ 2º O petição eletrônico deve ser efetuado por meio do preenchimento dos dados requeridos no formulário eletrônico.

Art. 19. Para fins de priorização da análise da petição de avaliação toxicológica, são considerados produtos de baixa toxicidade os agrotóxicos e afins que atendam a todos os requisitos abaixo:

I- não apresentam suspeita de carcinogenicidade, de mutagenicidade, de toxicidade reprodutiva ou de desregulação endócrina;

II- não sejam sensibilizantes cutâneos e respiratórios;

III- não sejam corrosivos/irritantes cutâneos ou oculares;

IV- não apresentam efeitos neurotóxicos;

V- não apresentam efeitos imunotóxicos; e

VI- que sejam enquadrados como “Não Classificado” quanto à toxicidade aguda. Art. 20.

Também são considerados produtos de baixa toxicidade:

- I- os produtos da categoria dos agentes biológicos de controle;
 - II- os semioquímicos com características que os enquadrem como “Não Classificado” quanto à toxicidade aguda; ou
 - III- os produtos microbiológicos sem efeitos adversos relacionados à toxicidade, infectividade ou patogenicidade aos organismos-testes, conforme conclusão do PATE sobre a avaliação toxicológica.
- Art. 21. A petição priorizada será indeferida quando, durante a sua análise, for constatado que o produto não atende aos requisitos de priorização definidos por esta Resolução.

CAPÍTULO III DA AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DE PRODUTOS

Seção I

Dos estudos e informações exigidos para a avaliação toxicológica de agrotóxicos, afins e preservativos de madeira

Art. 22. Para a avaliação toxicológica de produtos técnicos, devem ser apresentados os estudos relacionados no Anexo III e, para produtos formulados, aqueles relacionados no Anexo IV.

Parágrafo único. Os estudos e critérios relacionados à avaliação toxicológica de produtos de origem biológica e para fins de definição de resíduos seguem legislações específicas. Art. 23. Para as Fases II e III da avaliação toxicológica de produto técnico por equivalência são requeridos os estudos e dados constantes no Anexo V, sem prejuízo ao disposto na legislação específica.

Art. 24. Os estudos de propriedades físico-químicas de produtos técnicos de ingredientes ativos novos devem ser realizados com o produto técnico em seu maior grau de pureza. Art. 25. Para produto técnico, cujo estudo de análise qualitativa e quantitativa foi conduzido com bateladas produzidas em escala piloto, deve ser realizado e avaliado novo estudo de cinco bateladas para a produção em escala industrial.

§ 1º Quando os resultados dos novos estudos identificarem que há alteração da especificação qualitativa e quantitativa do produto técnico e o processo ainda não tiver sua análise iniciada pelos órgãos federais responsáveis pelo registro, a empresa deve apresentar o relatório de estudo por meio de aditamento.

§ 2º Quando os resultados dos novos estudos identificarem que não há alteração da especificação qualitativa e quantitativa do produto técnico, a empresa deve apresentar o relatório do novo estudo no primeiro Relatório Anual do Produto, após a estabilização da produção em escala industrial e a finalização do estudo.

§ 3º Quando os resultados dos novos estudos identificarem que há alteração da especificação qualitativa e quantitativa do produto técnico e a análise já tiver sido iniciada ou concluída por um dos órgãos federais responsáveis pelo registro, a empresa deve apresentar o relatório de estudo por meio de petição de alteração pós-registro específica.

Art. 26. A avaliação toxicológica de pré-misturas, agrotóxicos e afins deve ser precedida de avaliação toxicológica de seu respectivo produto técnico, quando aplicável.

Art. 27. Para fins de registro, as pré-misturas que forem comercializadas ou transportadas entre unidades fabris devem apresentar os estudos relacionados no Anexo IV.

§ 1º Para as pré-misturas que não se enquadram no disposto no caput deste artigo, deve ser realizada no mínimo a determinação do teor de ingrediente ativo previamente à utilização na formulação.

§ 2º Para pré-misturas que não se enquadram no disposto no caput deste artigo e são armazenadas em recipientes fora da linha de produção, deve ser realizada análise de estabilidade que comprove a integridade da pré-mistura nas condições e no prazo máximo de armazenamento, com avaliação do teor de ingrediente ativo e de impurezas toxicologicamente relevantes.

§ 3º Os registros dos resultados das análises referidas nos parágrafos anteriores devem ser mantidos à disposição das autoridades fiscalizadoras e relatadas no RAP do produto formulado.

Art. 28. Os pleitos de avaliação de preservativos de madeira devem apresentar os mesmos estudos requeridos no Anexo IV e os resultados e as referências bibliográficas dos estudos

descritos na Seção 2 do Anexo III para fins de avaliação, de classificação e de comunicação do perigo.

Art. 29. A empresa detentora do registro ou a requerente de registro dos agrotóxicos e afins é responsável pela indicação de uso do adjuvante para a aplicação do produto, devendo considerar os seguintes requisitos:

- I- a identidade química, a função e a concentração na calda;
- II- a segurança de sua indicação para a saúde do trabalhador e do consumidor do alimento com base nos potenciais resíduos; e
- III- os possíveis efeitos de toxicidade advindos da interação entre os produtos.

Seção II

Dos estudos e informações exigidos para a avaliação toxicológica de componentes não ativos

Art. 30. A avaliação toxicológica dos componentes caracterizados como aditivos e outros ingredientes é realizada mediante solicitação por meio de código de assunto específico e referenciando a petição de registro ou pós-registro do produto formulado.

Art. 31. É considerado avaliado o componente incluído nas listas publicadas em normativas complementares de atualização periódica.

§ 1º A lista de componentes que podem ser utilizados em agrotóxicos e afins é composta pela relação de componentes já avaliados ou de componentes que constam na formulação de produtos formulados já registrados e seu número CAS.

§ 2º A lista de componentes não autorizados para uso em agrotóxicos e afins é composta pela relação de componentes que possuem características mutagênicas, carcinogênicas, teratogênicas, de causar dano ao aparelho reprodutor ou distúrbios hormonais, seu número CAS e a categorização no desfecho que levou a sua não autorização.

§ 3º É facultado ao requerente o envio do dossiê toxicológico conforme Anexo II a fim de justificar a não classificação do produto quanto às características mencionadas no parágrafo anterior.

§ 4º A atualização dos componentes relacionados nas listas será realizada quando for solicitada, mediante apresentação das informações necessárias à avaliação, ou quando surgirem evidências que comprovem que se enquadram nas características estabelecidas no parágrafo 2º.

§ 5º Quando o componente não constar na lista referida no parágrafo 1º, a empresa fabricante do componente ou requerente de registro do produto formulado deve protocolar o pedido de inclusão na lista, fazendo referência à petição de registro ou de pós-registro do produto formulado, com os seguintes documentos:

- I- testes ou referências para o componente estipulados no Anexo II; ou
- II- comprovação dos requisitos de inserção do componente na lista positiva estabelecidos nesta Resolução.

Art. 32. Podem ser inseridos na lista os componentes que cumprirem os seguintes requisitos:

- I- tenham sido avaliados por outras autoridades conforme estabelecido nesta Resolução;
- II- constem da Denominação Comum Brasileira;
- III- tenham sido publicados em compêndios oficiais de excipientes farmacêuticos; IV- estejam presentes em produtos alimentícios e cosméticos registrados pela Anvisa; ou V- tenham os estudos avaliados pela Anvisa, conforme estabelecido nesta Resolução. Parágrafo único. Os componentes para serem inseridos na lista não podem apresentar características mutagênicas, carcinogênicas, teratogênicas, de causarem dano ao aparelho reprodutor ou distúrbios hormonais.

Art. 33. É de responsabilidade da empresa a inscrição dos componentes caracterizados como aditivos e outros ingredientes no Sistema de Informações de Componentes - SIC.

Seção III

Dos critérios de avaliação toxicológica de produtos

Art. 34. A avaliação toxicológica é feita com base na avaliação da força da evidência e do peso da evidência.

Art. 35. Um produto é considerado mutagênico quando causar mutações em células germinativas de seres humanos ou quando houver evidências suficientes, com base no peso da evidência,

sobre o potencial mutagênico do produto em estudos in vitro e in vivo, a partir das quais se presume que tal produto causa mutações em células germinativas de seres humanos.

Parágrafo único. Um produto mutagênico em células somáticas é considerado mutagênico em células germinativas, a não ser que exista evidência suficiente demonstrando que ele não induz mutação em células germinativas de mamífero.

Art. 36. Um produto é considerado carcinogênico quando possuir potencial de induzir ou aumentar a incidência de câncer em seres humanos ou quando houver evidências suficientes, com base no peso da evidência, de que ele induz ou aumenta a incidência de tumores em animais, a partir das quais se presume que tal produto tem potencial carcinogênico em seres humanos, exceto se houver forte evidência de que o modo ou o mecanismo de ação da formação dos tumores nos animais não seja relevante para seres humanos.

Parágrafo único. Um produto também pode ser considerado carcinogênico quando possuir evidência limitada de carcinogenicidade em estudos em seres humanos ou evidência limitada de carcinogenicidade em estudos com animais experimentais, com base na avaliação técnica.

Art. 37. São consideradas consequências da toxicidade reprodutiva os danos ao aparelho reprodutor, os efeitos teratogênicos e os efeitos sobre a lactação ou decorrentes da lactação.

Art. 38. É considerado que um produto provoca danos ao aparelho reprodutor quando causar efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva de seres humanos ou quando houver evidências em estudos com animais, a partir das quais se presume que tal produto causa efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva de seres humanos.

Art. 39. Um produto é considerado teratogênico quando causar efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário ou neonatal de seres humanos ou quando houver evidências em estudos com animais, a partir das quais se presume que tal produto causa efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário ou neonatal de seres humanos.

Parágrafo único. Os efeitos sobre o desenvolvimento embrionário ou neonatal que ocorrerem na presença de toxicidade materna serão considerados evidência da ação direta do produto, a menos que possa ser demonstrado que o efeito sobre o desenvolvimento é considerado secundário à toxicidade materna.

Art. 40. É considerado que um produto provoca distúrbio hormonal ou desregulação endócrina quando causar um efeito adverso relevante para humanos como consequência de um modo de ação endócrino.

Art. 41. Um produto é considerado sensibilizante respiratório quando provocar reações de hipersensibilidade nas vias aéreas a partir de evidência em seres humanos ou em animais, ou de resultados positivos nos estudos com animais experimentais, com base na avaliação técnica.

Art. 42. Sem prejuízos ao disposto no Decreto n. 4.074, de 04 de janeiro de 2002, em relação aos estudos de corrosão/irritação cutânea e corrosão/irritação ocular, o perfil toxicológico de um produto técnico é considerado equivalente ao perfil do produto técnico de referência, quando não se enquadrar em uma categoria de maior perigo, de acordo com legislação específica e em conformidade com os critérios de equivalência da Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO).

Art. 43. Os produtos com microrganismos enquadrados nas classes de risco biológico 2, 3 ou 4, conforme estabelecido por autoridade competente ou internacionalmente reconhecida não são autorizados.

Parágrafo único. Os produtos contendo microrganismos pertencentes à classe de risco biológico 2 podem ter seu uso autorizado, caso a Anvisa aceite a justificativa técnica apresentada.

CAPÍTULO IV
DA CLASSIFICAÇÃO TOXICOLÓGICA

Seção I

Das categorias de classificação

Art. 44. Para fins de classificação toxicológica, os critérios baseados no Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS) são adotados nesta Resolução.

Parágrafo único. As atualizações dos critérios e diretrizes gerais de classificação e rotulagem do GHS serão avaliadas pela Anvisa e, quando necessário, será estabelecido prazo para adequação dos registros por meio de ato normativo específico.

Art. 45. Com relação à toxicidade aguda oral (DL50 oral), cutânea (DL50 cutânea) e inalatória (CL50 inalatória), os produtos são classificados nas Categorias de 1 a 5 ou Não Classificado, conforme disposto na Seção 1 do Anexo VI.

§ 1º A classificação toxicológica dos agrotóxicos, afins e preservativos de madeira em uma das cinco categorias ou como Não Classificado é feita com base na categoria mais restritiva atribuída aos resultados dos estudos de toxicidade oral aguda, cutânea ou inalatória.

§ 2º Quando houver conhecimento de que os componentes possuem efeitos significantes à saúde, reversíveis ou irreversíveis, imediatos ou retardados, e não considerados na toxicidade aguda, o agrotóxico, afim ou preservativo de madeira deve também ser classificado conforme disposto na Seção 2 do Anexo VI.

§ 3º A classificação toxicológica do produto técnico é feita em função de cada um dos desfechos toxicológicos avaliados.

§ 4º Para fins de Registro Especial Temporário (RET), estabelecido no Art. 23 do Decreto n. 4074, de 04 de janeiro de 2002, os agrotóxicos e afins são classificados na Categoria 1.

Art. 46. A classificação em função da toxicidade aguda dos agrotóxicos, afins e preservativos de madeira deve ser determinada e identificada com os respectivos nomes das categorias e cores nas faixas do rótulo dos produtos, de acordo com o estabelecido abaixo:

- I- Categoria 1 – Produto Extremamente Tóxico – faixa vermelha;
- II- Categoria 2 – Produto Altamente Tóxico – faixa vermelha;
- III- Categoria 3 – Produto Moderadamente Tóxico – faixa amarela;
- IV- Categoria 4 – Produto Pouco Tóxico – faixa azul;
- V- Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo – faixa azul; e
- VI- Não Classificado – Produto Não Classificado - faixa verde.

§ 1º Não é necessária atribuição de nome e cores de faixa das categorias para os produtos técnicos e demais componentes.

§ 2º Somente serão enquadrados como Não Classificados os produtos de origem biológica que comprovem a ausência total de toxicidade aguda ou infectividade e que se enquadrem nos outros critérios de baixa toxicidade, nos termos desta Resolução.

Art. 47. Os produtos de origem biológica dispensados da apresentação de estudos toxicológicos conforme legislação específica são enquadrados como Não Classificados.

Art. 48. A classificação toxicológica aguda e a comunicação do perigo para um produto pode ser determinada com base nas características toxicológicas e nas concentrações dos componentes, das impurezas ou de outros produtos similares já testados, devendo a empresa embasar tecnicamente e apresentar os estudos necessários para esta extrapolação.

Art. 49. Um produto é classificado quanto à mutagenicidade, de acordo com os critérios descritos na Seção 2 do Anexo VI.

§ 1º Um produto classificado na Categoria 1A é considerado conhecido indutor de mutação em células germinativas de seres humanos.

§ 2º Um produto classificado na Categoria 1B é considerado presumidamente indutor de mutação em células germinativas para seres humanos.

§ 3º Um produto classificado na Categoria 2 tem indicação de causar efeitos genotóxicos, mas sem evidência de causar mutagenicidade em células germinativas.

§ 4º Resultados de estudos que mostram efeitos genotóxicos não mutagênicos em células germinativas também podem ser considerados como parte do peso da evidência para classificação dos produtos nas categorias 1B e 2 da classificação quanto à mutagenicidade.

§ 5º Um produto que não se enquadre nas Categorias 1A, 1B ou 2 não é classificado quanto à mutagenicidade.

Art. 50. Um produto é classificado quanto à carcinogenicidade de acordo com os critérios descritos na Seção 3 do Anexo VI.

§ 1º Um produto classificado na Categoria 1A é considerado como conhecido por apresentar potencial carcinogênico para seres humanos.

§ 2º Um produto classificado na Categoria 1B presumidamente possui potencial carcinogênico para seres humanos.

§ 3º Um produto classificado na Categoria 2 é suspeito de ser carcinogênico em seres humanos.

§ 4º Um produto que não se enquadre nas Categorias 1A, 1B ou 2 não é classificado quanto à carcinogenicidade.

Art. 51. Um produto é classificado quanto à toxicidade reprodutiva de acordo com os critérios descritos na Seção 4 do Anexo VI.

§ 1º Um produto classificado na Categoria 1A é considerado como conhecido por apresentar toxicidade reprodutiva para seres humanos.

§ 2º Um produto classificado na Categoria 1B presumidamente possui potencial de causar toxicidade reprodutiva para seres humanos.

§ 3º Um produto classificado na Categoria 2 é suspeito de causar toxicidade reprodutiva em seres humanos.

§ 4º Um produto que não se enquadre nas Categorias 1A, 1B ou 2 não é classificado quanto à toxicidade reprodutiva.

§ 5º Um produto é classificado em uma categoria adicional, quando for suspeito de causar efeito adverso na lactação ou na via de lactação.

Art. 52. Um produto pode ser reclassificado se surgirem informações adicionais relevantes, a critério da Anvisa ou mediante apresentação de novos estudos.

Art. 53. A comunicação do perigo deve ser realizada nos rótulos e bulas dos produtos, conforme desfechos toxicológicos relevantes e classificação toxicológica determinada de acordo com os critérios do Anexo VI desta Resolução.

Parágrafo único. Quando permitido o registro, as informações em relação à toxicidade a órgão alvo específico, à mutagenicidade, à carcinogenicidade e à toxicidade reprodutiva devem constar da comunicação do perigo.

Seção II

Da comparação da ação tóxica de agrotóxicos e afins

Art. 54. Para fins de comparação da ação tóxica, são considerados três grupos:

I- Grupo 1: agrotóxicos e afins classificados nas Categorias 1 ou 2 de toxicidade aguda;

II-Grupo 2: agrotóxicos e afins classificados na Categoria 3 de toxicidade aguda; e

III- Grupo 3: agrotóxicos e afins classificados nas Categorias 4 ou 5 de toxicidade aguda.

Parágrafo único. A comparação da ação tóxica dos produtos técnicos é realizada com base nos critérios de equivalência.

Art. 55. Para fins de verificação de maior ação tóxica, devem ser comparados os agrotóxicos e afins à base do (s) mesmo (s) ingrediente (s) ativo (s), com mesmo tipo de formulação e na mesma faixa de concentração do ingrediente ativo estabelecida na declaração de composição qualitativa e quantitativa.

Parágrafo único. Para fins de comparação da mesma faixa de concentração, são utilizados os parâmetros definidos em legislação específica.

Art. 56. Será indeferido o pedido de avaliação toxicológica de registro ou pós-registro para um agrotóxico ou afim quando:

- I- for enquadrado no Grupo 1, quando todos os agrotóxicos ou afins já registrados estiverem enquadrados no Grupo 2, 3 ou Não Classificado;
- II- for enquadrado no Grupo 2, quando todos os agrotóxicos ou afins já registrados estiverem enquadrados no Grupo 3 ou Não Classificado; ou
- III- for enquadrado no Grupo 1, 2 ou 3, quando todos os agrotóxicos ou afins já registrados estiverem enquadrados como Não Classificado.

CAPÍTULO V

DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 57. As petições de registro e pós-registro protocoladas antes da vigência desta Resolução, bem como as que se encontram em análise na Gerência-Geral de Toxicologia, serão avaliadas conforme o disposto nesta Resolução.

§ 1º Para as petições mencionadas no caput deste artigo, pode ser necessária a complementação dos documentos já apresentados.

§ 2º A empresa que possui petições já protocoladas, com análise ainda não iniciada, pode apresentar documentos para adequação a esta Resolução por meio de aditamento específico à petição primária ou secundária contemplando os seguintes documentos:

- I - identificação do objeto da petição;
- II - documentação complementar requerida neste regulamento.

§ 3º No momento da análise técnica, caso a empresa não tenha apresentado documentos para a referida adequação, será emitida notificação de exigência.

§ 4º As petições de registro e pós-registro avaliadas conforme o disposto nesta Resolução e que se enquadrem no Grupo 1, 2 e 3 serão decididas após a publicação da conclusão da reclassificação toxicológica dos produtos já registrados.

Art. 58. Para os agrotóxicos, afins e preservativos de madeira já registrados, a empresa deve avaliar seu dossiê toxicológico e verificar a necessidade de reclassificação toxicológica, considerando o disposto nesta Resolução.

§ 1º A reclassificação toxicológica será realizada com base na avaliação das informações apresentadas por meio do Requerimento de Informação para fins de reclassificação toxicológica, publicado pela Anvisa.

§ 2º É de responsabilidade da empresa detentora do registro a verificação da aplicabilidade deste artigo e das adequações necessárias para a reclassificação dos agrotóxicos, afins e preservativos de madeira.

Art. 59. As empresas que não apresentarem as informações por meio do Requerimento de Informação para fins de reclassificação toxicológica ou que apresentarem novos estudos toxicológicos para fins de avaliação deverão solicitar a reclassificação toxicológica em até 90 (noventa) dias, após início da vigência da norma, por meio de código de assunto específico, e mediante a apresentação da seguinte documentação:

- I- Guia de Recolhimento da União relativa à Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS) acompanhada do respectivo comprovante de pagamento ou justificativa de isenção, quando for o caso;
- II- formulário eletrônico devidamente preenchido;
- III- requerimento da solicitação acompanhado dos documentos exigidos na legislação;
- IV- dossiê toxicológico, conforme requisitos definidos em norma complementar; e
- V- Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE).

Art. 60. Não serão registrados os produtos formulados que contiverem em sua composição componentes especificados na lista de não autorizados publicados em normas complementares.

Art. 61. A empresa é responsável por avaliar a composição/formulação de seus produtos registrados e verificar a presença dos componentes não autorizados.

§ 1º As formulações que contenham componentes que estejam contidos na lista de não autorizados devem ser alteradas por meio de protocolo de petição pós-registro de avaliação toxicológica para alteração de formulação em até 30 (trinta) meses após a vigência desta Resolução, sob pena de suspensão da aprovação da avaliação toxicológica.

§ 2º A Anvisa publicará em Diário Oficial da União e no portal eletrônico a motivação da suspensão da avaliação toxicológica.

Art. 62. Revogam-se o item “l”, “m”, 1.3 e 1.4 das “DIRETRIZES E EXIGÊNCIAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, REFERENTES À AUTORIZAÇÃO DE REGISTRO E EXTENSÃO DE USO DE AGROTÓXICOS E AFINS”, aprovadas pelas Divisões de Ecologia Humana e Saúde Ambiental e de Avaliação de Riscos como “DIRETRIZES E EXIGÊNCIAS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, REFERENTES À AUTORIZAÇÃO DE REGISTRO E EXTENSÃO DE USO DE AGROTÓXICOS E AFINS nº. 01, DE 09 DE DEZEMBRO DE 1991”, publicadas no Diário Oficial da União em 13 de dezembro de 1991 e Ratificadas pela Portaria nº. 03, de 16 de janeiro de 1992, do Departamento Técnico-Normativo da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

Art. 63. Esta Resolução entra em vigor em 90 (noventa) dias após a sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR
Diretor-Presidente
Anvisa

Anexo I- Declaração de cessão de dados e informações

Os Responsáveis Legais das Empresas _____ e _____ abaixo assinadas declaram, para fins de avaliação que esta solicitação de registro ou pós-registro, do produto _____, referente ao assunto _____ utiliza-se de todos os dados e informações necessárias ao registro do processo/petição nº _____ referente ao assunto _____. Declaro que o produto _____ apresenta a mesma composição qualitativa e quantitativa, e tem sua avaliação suportada por informações e documentos necessários à solicitação de avaliação para fins de registro de produtos técnicos, pré-misturas, agrotóxicos, componentes e afins. Declaro que as informações cedidas para fins de análise não serão sigilosas para a empresa requerente do pleito.

*Representante Legal da Empresa Cedente

(nome completo e assinatura)

CPF nº

*Representante Legal da Empresa Beneficiada

(nome completo e assinatura)

CPF nº

*RECONHECER FIRMA

Anexo II – Requisitos para avaliação toxicológica de componentes

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	OBSERVAÇÕES
Aspecto, cor, odor, teor e identidade da substância; Ponto de fusão/ebulição; Pressão de vapor; Tensão superficial;	Outras propriedades físicoquímicas podem ser apresentadas para suportar o peso da evidência. Estudos podem ser dispensados considerando as características intrínsecas de cada substância.

Solubilidade em água; Coeficiente de partição n-octanol/água; Granulometria.	
TOXICIDADE AGUDA	OBSERVAÇÕES
Toxicidade oral aguda (DL50 oral);	Categorizar os componentes conforme critérios estabelecidos nesta Resolução, utilizando a abordagem do peso e força das evidências. Podem ser apresentadas justificativas técnicas para a dispensa de estudos, quando aplicável.
Toxicidade cutânea aguda (DL50 cutânea);	
Toxicidade inalatória aguda (CL50 inalatória);	
Corrosão/irritação cutânea aguda;	
Corrosão/irritação ocular aguda;	
Sensibilização cutânea e respiratória;	
MUTAGENICIDADE	OBSERVAÇÕES
Estudo de mutação gênica em células bacterianas;	Categorizar os componentes conforme critério estabelecido nesta Resolução, utilizando a abordagem do peso e força das evidências. Podem ser apresentadas justificativas técnicas para a dispensa de estudos, quando aplicável.
Estudo de mutação gênica <i>in vitro</i> em células de mamíferos;	
Estudo de dano cromossômico <i>in vitro</i> em células de mamíferos; e	
Estudo de dano cromossômico <i>in vivo</i> em células somáticas.	
TOXICOCINÉTICA E TOXICODINÂMICA	OBSERVAÇÕES
Estudos relativos à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) em mamíferos e de metabolismo <i>in vitro</i> ;	Se nenhum estudo sobre metabolismo estiver disponível, devem ser apresentados os potenciais metabólitos/produtos de degradação baseados na informação científica disponível. Para a proposta do comportamento do produto no sistema vivo podem ser utilizadas as informações disponíveis: características físico-químicas, informação ambiental e informação referente à saúde humana.
TOXICIDADE CRÔNICA E CARCINOGENICIDADE	OBSERVAÇÕES
Estudos de toxicidade crônica em ratos	Categorizar os componentes conforme critério estabelecido
Estudos de carcinogenicidade conduzidos em ratos.	

<p>Estudos de carcinogenicidade conduzidos em camundongos.</p>	<p>nesta Resolução, utilizando a abordagem do peso e força das evidências, inclusive para a dispensa de estudos, quando aplicável.</p> <p>Se nenhum estudo estiver disponível, devem ser apresentados dados de respaldo do porquê a substância é considerada não carcinogênica e os estudos podem ser dispensados.</p> <p>Podem ser utilizadas abordagens como Read-Across e sistemas especialistas em relação</p>
	<p>qualitativa ou quantitativa entre a estrutura e a atividade.</p>
<p>TOXICIDADE A REPRODUÇÃO E AO DESENVOLVIMENTO</p>	<p>OBSERVAÇÕES</p>
<p>Estudo de toxicidade reprodutiva por duas gerações ou estudo de toxicidade reprodutiva de uma geração estendida, conduzidos com ratos;</p>	<p>Categorizar os componentes conforme critério estabelecido nesta Resolução, utilizando a abordagem do peso e força das evidências, inclusive para a dispensa de estudos, quando aplicável.</p> <p>Se nenhum estudo estiver disponível, devem ser apresentados dados de respaldo do porquê a substância é considerada não tóxica a reprodução e ao desenvolvimento.</p>
<p>Estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em ratos;</p>	
<p>Estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em coelhos.</p>	
<p>OUTROS ESTUDOS</p>	<p>OBSERVAÇÕES</p>
<p>Estudos de neurotoxicidade, imunotoxicidade e desregulação endócrina.</p>	<p>Categorizar os componentes conforme critério estabelecido em resolução específica, utilizando a abordagem do peso e força das evidências, inclusive para a dispensa de estudos, quando aplicável.</p> <p>Se nenhum estudo estiver disponível, devem ser apresentados dados de respaldo do porquê a substância não afeta o sistema nervoso, imunológico ou endócrino.</p>

Anexo III – Estudos requeridos para avaliação toxicológica de produtos técnicos

Os documentos e estudos devem ser apresentados quanto à ordem, à separação e à identificação conforme estabelecido em guia específico.

SEÇÃO 1. Estudo de propriedades físicas e químicas.

1. Aparência, cor e estado físico;
2. Estabilidade térmica e ao ar;
3. Solubilidade em água e outros solventes;
4. Potencial hidrogeniônico (pH);
5. Ponto/faixa de fusão ou ebulição;
6. Densidade aparente ou específica;
7. Constante de dissociação;
8. Coeficiente de partição octanol/água;
9. Pressão de vapor;
10. Hidrólise e Fotólise;
11. Distribuição do tamanho das partículas; e
12. Laudo laboratorial de cinco bateladas.

12.1. O laudo laboratorial com base nas análises de cinco bateladas dos produtos técnicos deve conter, no mínimo:

- a. identificação no estudo ou comprovação da unidade de fabricação de cada batelada;
- b. identificação inequívoca e quantificação do ingrediente ativo e de todas as impurezas maiores ou iguais a 1,0 g/kg (0,1% m/m) e das impurezas toxicologicamente relevantes em quaisquer níveis;
- c. caracterização do ingrediente ativo por meio de duas técnicas analíticas, tais como, ultravioleta, infravermelho, ressonância magnética nuclear, espectrometria de massa;
- d. varredura analítica mostrando o perfil de impurezas do produto analisado. A escala utilizada deve permitir a avaliação quanto à existência de impurezas e apresentar as proporções de área que comprovem ou não a existência das mesmas. Ainda deve apresentar espectros com as leituras em outros comprimentos de onda e a avaliação da pureza do pico, quando a técnica analítica permitir, que assegurem a utilização do comprimento de onda adequado;
- e. fechamento analítico de cada batelada, que deve ser superior ou igual a 980g/kg, ou seja, a fração não identificada deve ser inferior a 20g/kg;
- f. nome químico, número CAS, quando disponível, massa molecular, fórmula molecular, e fórmula estrutural de cada impureza significativa e/ou relevante;
- g. descrição detalhada dos métodos analíticos empregados para a identificação e quantificação do ingrediente ativo e das impurezas;
- h. certificados dos padrões analíticos do ingrediente ativo e de cada impureza analisada, contendo, no mínimo, a data de fabricação, a data de validade e a origem dos mesmos; e
- i. resultados das análises apresentando média, desvio padrão, cromatogramas e espectros característicos, áreas e tempos de retenção dos picos cromatográficos, acompanhados das curvas de calibração, memórias de cálculo e discussão detalhada destes resultados.

12.2. Os relatórios de validação dos métodos analíticos utilizados devem acompanhar o laudo de análise de cinco bateladas.

12.3. Os parâmetros de validação dos métodos analíticos devem seguir as normas nacional ou internacionalmente aceitas para a quantificação de ingrediente ativo e impurezas.

a. A utilização de métodos reconhecidos nacional e/ou internacionalmente não exige a apresentação de critérios mínimos de validação/verificação utilizados pelo laboratório executor do estudo.

b. Caso sejam feitas adaptações no método reconhecido internacionalmente, deve ser verificada a necessidade de validação completa do método.

12.4 . A utilização de padrão análogo será excepcionalmente aceita quando não houver padrão analítico comercialmente disponível e não for possível sintetizar ou isolar as impurezas em quantidades suficientes para permitir a identificação inequívoca da substância e, ainda, um fator de correção puder ser determinado:

a. As impurezas devem ser isoladas ou sintetizadas pelo fabricante ou laboratório em quantidades suficientes para permitir a identificação inequívoca da substância.

b. Para a determinação do fator de correção, devem ser utilizadas no mínimo três concentrações diferentes da impureza/padrão análogo na faixa de concentração em que as impurezas são esperadas e com determinações da área em duplicata.

c. As impurezas especificadas pelo fabricante devem ser pesquisadas no estudo laboratorial de cinco bateladas.

SEÇÃO 2. Estudos toxicológicos e de toxicocinética

1. Toxicidade oral aguda (DL₅₀ oral);
2. Toxicidade cutânea aguda (DL₅₀ cutânea);
3. Toxicidade inalatória aguda (CL₅₀ inalatória);
- 3.1 Os estudos de toxicidade inalatória aguda poderão ser dispensados de apresentação quando o produto apresentar-se em formulação sólida contendo uma proporção significativa (> 99% em massa) de partículas com diâmetro $\geq 50 \mu\text{m}$.
4. Corrosão/irritação cutânea aguda;
5. Corrosão/irritação ocular aguda;
6. Sensibilização cutânea e respiratória;
7. Estudos relativos à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) em mamíferos e de metabolismo in vitro quando da existência de protocolo específico;
8. Estudos de mutagenicidade:
 - a. Estudo de mutação gênica em células bacterianas;
 - b. Estudo de mutação gênica in vitro em células de mamíferos;
 - c. Estudo de dano cromossômico in vitro em células de mamíferos; e
 - d. Estudo de dano cromossômico in vivo em células somáticas.
- 8.1. Não será necessário conduzir o estudo de mutação gênica in vitro em células de mamíferos quando mutação gênica e dano cromossômico forem detectados nos estudos de mutação gênica em células bacterianas e de dano cromossômico in vitro em células de mamíferos, respectivamente.
- 8.2. Não será necessário conduzir um estudo de dano cromossômico in vivo em células somáticas se a avaliação de micronúcleos em medula óssea for feita como parte dos estudos de toxicidade de dose repetida, no momento da eutanásia.
- 8.3. Não serão necessários estudos adicionais em células somáticas e germinativas, quando todos os estudos de mutagenicidade supracitados apresentarem resultados negativos, a menos que exista evidência de que o produto possa alcançar as células germinativas e causar alterações nas gônadas ou células germinativas.
- 8.4. Deverá ser conduzido um estudo para investigar a indução de mutação gênica in vivo, quando qualquer um dos estudos in vitro de mutação gênica apresentar resultado positivo ou equívoco.
- 8.5. Não será necessário conduzir estudos adicionais quando qualquer um dos estudos in vivo usando células somáticas apresentar resultado positivo, considerando que os produtos são potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas poderão ser conduzidos para demonstrar se o mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas.
9. Toxicidade oral com doses repetidas:
 - a. Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em ratos;
 - b. Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em camundongos;
 - c. Toxicidade oral com doses repetidas por 90 (noventa) dias em não roedores;
 - d. Toxicidade cutânea com doses repetidas 21/28 (vinte e um/vinte e oito) dias;
 - e. Estudo com doses repetidas por outras vias.
10. Estudos de toxicidade crônica e carcinogenicidade
 - a. Estudo de toxicidade crônica em ratos;
 - b. Estudo de carcinogenicidade conduzido em ratos; e
 - c. Estudo de carcinogenicidade conduzido em camundongos.
11. Estudos de toxicidade reprodutiva ou de toxicidade sobre o desenvolvimento:
 - a. Estudos de toxicidade reprodutiva por duas gerações ou estudo de toxicidade reprodutiva de uma geração estendida, conduzidos com ratos;
 - b. Estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em ratos; e
 - c. Estudo de toxicidade sobre o desenvolvimento pré-natal em coelhos;
12. Estudos de modo e/ou mecanismo de ação;
13. Estudo de metabolismo em plantas;

14. Estudos de neurotoxicidade:

- a. neurotoxicidade em roedores, quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de toxicidade aguda;
- b. neurotoxicidade tardia após exposição aguda, quando houver indícios de neurotoxicidade nos estudos de toxicidade aguda;
- c. neurotoxicidade tardia com doses repetidas por 28 (vinte e oito) dias, quando houver indícios de neurotoxicidade:
 - i. Nos estudos de neurotoxicidade tardia após exposição aguda;ou
 - ii. Em outros estudos em doses repetidas.
- d. neurotoxicidade no desenvolvimento, quando houver indícios de neurotoxicidade em outros estudos toxicológicos.

Anexo IV - Estudos requeridos para avaliação toxicológica de produtos formulados

Os estudos devem ser apresentados quanto à ordem, separação e identificação conforme estabelecido em guia específico.

SEÇÃO 1. Estudos de propriedades físico-químicas, quando aplicáveis.

1. Aparência, cor e estado físico;
2. Estabilidade térmica e ao ar;
3. Ponto de fulgor;
4. Miscibilidade em água e outros solventes;
5. Potencial Hidrogeniônico (pH);
6. Densidade aparente ou específica;
7. Volatilidade;
8. Distribuição do tamanho das partículas; e
9. Viscosidade em líquidos.

SEÇÃO 2. Estudos toxicológicos

1. Toxicidade oral aguda (DL₅₀ oral);
2. Toxicidade cutânea aguda (DL₅₀ cutânea);
3. Toxicidade inalatória aguda (CL₅₀ inalatória);
 - 3.1. Os estudos de toxicidade inalatória aguda poderão ser dispensados de apresentação:
 - i) quando o produto for uma formulação sólida contendo uma proporção significativa (> 99% em massa) de partículas com diâmetro $\geq 50 \mu\text{m}$; ou
 - ii) quando houver dados de toxicidade inalatória aguda de todos os componentes ou predição confiável a partir de métodos validados que indiquem toxicidade inalatória menor ou igual do que ao do produto técnico já analisado. Deve ser apresentado o racional técnico no PATE sobre os possíveis efeitos aditivos ou sinérgicos dos componentes sobre a toxicidade total da mistura.
 - 3.2 Os estudos de toxicidade inalatória para o produto formulado serão exigidos no caso de ausência de dados sobre a toxicidade inalatória dos componentes ou quando estes apresentarem evidências de serem mais tóxicos do que o produto técnico por esta via.
4. Corrosão / irritação ocular aguda;
5. Corrosão/irritação cutânea aguda;
6. Sensibilização cutânea e respiratória;
7. Absorção cutânea
 - 7.1. Devem ser apresentados estudos para estimar a absorção cutânea, in vitro, in vivo ou ambos, específicos para a formulação concentrada e na maior diluição (menor dose indicada). No caso de ausência desses estudos deve ser apresentado argumento que justifique a estimativa da absorção cutânea.
8. Estudos de mutagenicidade:
 - a. Estudo de mutação gênica em células bacterianas; e
 - b. Estudo de dano cromossômico in vitro em células de mamíferos.
 - 8.1. Deverá ser conduzido um estudo adicional para investigar a indução de mutação gênica in vivo quando o estudo de mutação gênica em células bacterianas apresentar resultado positivo ou equívoco.

- 8.2. Deverá ser conduzido um estudo adicional para investigar danos cromossômicos in vivo quando o estudo in vitro de dano cromossômico apresentar resultado positivo ou equívoco.
- 8.3. Não serão requeridos estudos in vivo quando os estudos solicitados no item 7 desta seção 2, apresentarem resultados negativos.
- 8.4. Não será necessário conduzir estudos adicionais quando qualquer um dos estudos in vivo usando células somáticas apresentar resultado positivo, considerando que os produtos formulados são potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas poderão ser conduzidos para demonstrar se o mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas.
- 8.5. Quando todos os componentes da formulação já tiverem sido testados para mutagenicidade não se faz necessária a apresentação de estudos para a formulação.

Anexo V - Avaliação da equivalência de produtos técnicos

Quando os estudos toxicológicos forem conduzidos com o produto técnico devem ser utilizados bateladas ou lotes do produto cuja composição qualitativa e quantitativa esteja determinada e com níveis de impurezas próximos aos valores declarados.

Seção 1- Estudos e Dados Requeridos Fase II

1. Em todos os casos de novas impurezas ou níveis incrementados de impurezas, poderão ser requeridos estudos de relação estrutura-atividade, que abranjam os desfechos toxicológicos necessários à avaliação de um produto técnico, utilizando diferentes sistemas especialistas.

1.1 Dados já disponíveis sobre as novas impurezas ou sobre as impurezas com níveis incrementados que abranjam todos os desfechos toxicológicos necessários à avaliação de um produto técnico ou dados que expliquem que essas impurezas são reconhecidamente de baixa toxicidade poderão ser aceitos em substituição aos estudos de relação estrutura-atividade.

1.2 A ausência de dados não será considerada evidência suficiente de que as impurezas são de baixa toxicidade e, portanto, neste caso, os estudos de relação estrutura-atividade não poderão ser dispensados.

2. Para o caso de nova impureza ou nível incrementado de impureza, declarada no limite máximo de $\geq 0,1$ a $< 1\%$, poderão ser requeridos os seguintes estudos in vitro com o produto técnico ou com a impureza:

- a. Estudo de mutação gênica em células bacterianas;
- b. Estudo de mutação gênica in vitro em células de mamíferos; e
- c. Estudo de dano cromossômico in vitro em células de mamíferos.

2.1. Dados já disponíveis que expliquem porque as novas impurezas são não-relevantes ou as impurezas com níveis incrementados permanecem como não-relevantes poderão ser aceitos em substituição aos estudos supracitados.

3. Para o caso de nova impureza ou nível incrementado de impureza, declarada em limite máximo $\geq 1\%$, poderão ser requeridos os seguintes estudos com o produto técnico ou com a impureza:

- a. Estudo de mutação gênica em células bacterianas;
- b. Estudo de mutação gênica in vitro em células de mamíferos;
- c. Estudo de dano cromossômico in vitro em células de mamíferos;
- d. Estudo de dano cromossômico in vivo em células somáticas;
- e. Estudo de toxicidade oral aguda;
- f. Estudo de corrosão/irritação ocular;
- g. Estudo de corrosão/irritação cutânea; e
- h. Estudo de sensibilização cutânea e respiratória.

3.1. Dados já disponíveis que expliquem porque as novas impurezas são não-relevantes ou as impurezas com níveis incrementados permanecem como não-relevantes poderão ser aceitos em substituição aos estudos supracitados.

Seção 2 - Considerações sobre os estudos de mutagenicidade

1. A avaliação do potencial mutagênico a partir dos estudos requeridos nos itens 2 e 3 da Seção 1 segue a seguinte abordagem:
 - a. não será necessário conduzir o estudo de mutação gênica in vitro em células de mamíferos quando a mutação gênica e dano cromossômico forem detectados respectivamente nos estudos de mutação gênica em células bacterianas e de dano cromossômico in vitro em células de mamíferos;
 - b. não serão requeridos estudos adicionais em células somáticas e germinativas quando todos os estudos de mutagenicidade requeridos nos itens 2 e 3 apresentarem resultados negativos, a menos que exista evidência de que o produto técnico ou a impureza pode alcançar as células germinativas e causar alterações nas gônadas ou células germinativas;
 - c. deverá ser conduzido um estudo para investigar a indução de mutação gênica in vivo quando qualquer um dos estudos in vitro de mutação gênica apresentar resultado positivo ou equívoco;
 - d. deverá ser conduzido um estudo para investigar a indução de dano cromossômico in vivo quando o estudo in vitro de dano cromossômico requerido no item 2 e 3 apresentar resultado positivo ou equívoco;
 - e. não será necessário conduzir estudos adicionais quando qualquer um dos estudos in vivo usando células somáticas apresentar resultado positivo, considerando que os produtos formulados são potenciais mutágenos de células germinativas. Entretanto, estudos de mutagenicidade em células germinativas poderão ser conduzidos para demonstrar se o mutágeno em células somáticas é ou não um mutágeno em células germinativas;
 - f. outros estudos de efeitos genotóxicos não mutagênicos também poderão ser apresentados e considerados na avaliação dos produtos técnicos ou das impurezas.

Seção 3 - Considerações sobre o estudo de toxicidade oral aguda

1. O estudo de toxicidade oral aguda é requerido quando houver evidência de que a presença da impureza pode resultar em um perigo mais severo do produto técnico, a partir de dados reais ou de predição. O cálculo de incremento de perigo é realizado de acordo com as equações a seguir:

Cálculo

- (i) Cálculo do perigo relativo da impureza (RelHazimp) com base no dado de perigo da impureza (Hazimp) e do ingrediente ativo (Hazai).

$$\text{RelHazimp} = (\text{Hazai}/\text{Hazimp})$$

O perigo relativo do ingrediente ativo (RelHazai) é 1.

- (ii) Cálculo do aumento teórico máximo de perigo da mistura de ingrediente ativo/impureza (MTIHaz), como uma proporção do perigo do ingrediente ativo (Hazai), do mínimo de pureza do produto técnico (%aimin) e o conteúdo máximo teórico da impureza (%impmax).

$$\text{MTIHaz} = [(\%aimin \times \text{RelHazai}) + (\%impmax \times \text{RelHazimp})]/(\%aimin \times \text{RelHazai})$$

- (iii) Cálculo do nível máximo aceitável da concentração da impureza (%Impmaxaccept) pela substituição do limite de 1,1 (i.e. +10%) para o MTIHaz e %Impmaxaccept da %impmax, na equação (ii):

$$1,1 = [(\%aimin \times \text{RelHazai}) + (\%Impmaxaccept \times \text{RelHazimp})]/(\%aimin \times \text{RelHazai}) \text{ E}$$

rearranjando a equação (iii):

$$\%Impmaxaccept = [(1,1 \times \%aimin \times \text{RelHazai}) - (\%aimin \times \text{RelHazai})]/\text{RelHazimp}$$

Onde:

Hazai = valor de perigo do ingrediente ativo;

Hazimp = valor de perigo da impureza;

RelHazimp = razão entre o perigo da impureza e o perigo do ingrediente ativo

RelHazai = razão de perigo do ingrediente ativo(=1);

%aimin = limite mínimo de ingrediente ativo;

%impmax = limite máximo teórico da impureza;

MTIHaz = aumento máximo teórico do perigo devido a impureza;

%impmaxaccept = máximo aceitável do teor de impureza.

2. Na ausência de dados para a impureza um valor de DL50 oral de 1 mg/kg p.c. é assumido;

3. Se os cálculos acima apresentarem resultados para o MTIHaz menor que 10% a impureza é não-relevante e deve-se considerar sobre a real necessidade de solicitação do estudo de toxicidade aguda.

Seção 4 - Considerações sobre o estudo de corrosão/irritação cutânea ou corrosão/irritação ocular

1. Devem ser solicitados testes de corrosão/irritação cutânea e/ou de corrosão/irritação ocular, sempre que houver indícios, gerados pelos estudos de relação estrutura-atividade ou outras fontes de informação, de que a impureza possa ser corrosiva à pele ou aos olhos.

2. Caso a impureza seja considerada apenas irritante cutânea, ou ocular, o estudo deve ser solicitado se o teor da impureza for maior do que 3%. Caso mais de uma impureza esteja sendo avaliada e ambas tenham indícios de irritação e/ou corrosão, gerados pelos estudos de relação estrutura-atividade ou outras fontes de informação, o estudo deve ser solicitado caso seus teores somados sejam maiores ou iguais a 5% (cinco por cento).

3. Esses testes não devem ser conduzidos se o produto de referência já for considerado um corrosivo/irritante cutâneo ou ocular.

Seção 5- Estudos Requeridos - Fase III

1. Os estudos toxicológicos requeridos para a avaliação da equivalência na Fase III, conforme previsto no item 16.8, Anexo II, do Decreto nº 4.074/2002, são definidos com base nos resultados dos estudos de relação estrutura-atividade ou outro dado toxicológico disponível.

Anexo VI- Classificação Toxicológica

Seção 1 - Classificação toxicológica em função da toxicidade aguda oral (DL₅₀ oral), cutânea (DL₅₀ cutânea) e inalatória (CL₅₀ inalatória)

1.1. A classificação em função da toxicidade aguda oral, cutânea e inalatória, assim como os nomes das categorias que devem constar em rótulo e bula estão dispostos no Quadro 1.

1.2. Os valores dispostos no Quadro 1 referem-se aos valores aproximados de DL₅₀ oral, DL₅₀ cutânea e CL₅₀ inalatória, obtidos com base nos resultados dos estudos de toxicidade aguda oral, cutânea e inalatória realizados com o produto a ser classificado.

Quadro 1 - Classificação toxicológica em função da toxicidade aguda oral (DL₅₀), cutânea (DL₅₀) e inalatória (CL₅₀)

Categoria		Cat 1	Cat 2	Cat 3	Cat 4	Cat 5	Não classificado
Nome da categoria		Extremamente Tóxico	Altamente Tóxico	Moderadamente tóxico	Pouco tóxico	Improvável de Causar Dano Agudo	Não classificado
Via de exposição Oral (mg/kg p.c.)		≤ 5	>5 - 50	>50 – 300	>300-2000	>2000 - 5000	> 5000
Via de exposição Cutânea (mg/kg p.c.)		≤ 50	>50 - 200	>200 - 1000	>1000 - 2000	>2000 - 5000	> 5000
Via de exposição Gases (ppm/V)		≤ 100	>100 - 500	>500 - 2500	>2500 - 20000	>20000	

Inalatória	Vapores (mg/L)	≤ 0,5	> 0,5 - ≤ 2,0	>2,0 - ≤ 10	> 10 ≤ 20	> 20	
	Produto	≤ 0,05	>0,05 - 0,5	>0,5 - 1,0	>1,0- 5,0	> 5,0	
	sólidos e líquidos (mg/L)						

1.3. Os limites de concentração para a toxicidade por via inalatória, apresentadas no Quadro 1, baseiam-se em exposições de ensaio de 4 (quatro) horas.

1.4. O resultado do estudo de CL₅₀ inalatória, conduzido em conformidade com os protocolos vigentes, não será usado para fins de classificação toxicológica quando não for observada mortalidade ao longo do estudo. No entanto, essa informação poderá ser utilizada para a comunicação do perigo.

Seção 2- Classificação Toxicológica em função da toxicidade para órgão-alvo específico por exposição única

2.1. Quanto à toxicidade para órgão-alvo específico os produtos são classificados nas Categorias de perigo 1, 2 ou 3, conforme estabelecido no Quadro 2.

Quadro 2 – Classificação toxicológica em função da toxicidade para órgão-alvo específico por exposição única

Categorias	Descrição e Critérios
Categoria 1	<p>Produto que produz toxicidade significativa em humanos ou que com base em evidências oriundas de estudos em animais experimentais possa se presumir o potencial de produzir toxicidade significante em humanos seguido de exposição única.</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <ol style="list-style-type: none"> Evidências confiáveis e de boa qualidade em casos humanos ou estudos epidemiológicos; ou Observações em estudos apropriados em animais experimentais nos quais significantes ou severos efeitos tóxicos de relevância para saúde humana forem produzidos em concentrações de baixa exposição.
Categoria 2	<p>Produto que com base em evidências oriundas de estudos em animais experimentais possa se presumir o potencial de produzir dano à saúde humana seguido de exposição única.</p> <p>Essa classificação é baseada com base na observação de estudos em animais apropriados nos quais efeitos tóxicos significantes, de relevância para saúde humana, forem produzidas em concentrações de moderada exposição.</p>

Categoria 3	<p>Efeitos de curta duração a órgão-alvo específico</p> <p>Existem efeitos em órgãos-alvos para os quais o produto pode não atender ao critério de classificação nas categorias 1 e 2 indicadas acima. Esses são efeitos que adversamente alteram a função humana por curta duração depois da exposição e que humanos podem recuperar em um período razoável sem levar a alteração significativa da estrutura ou função. Esta categoria somente inclui efeitos narcóticos e irritação do trato respiratório.</p>
--------------------	---

2.2. Para essas categorias o órgão/sistema alvo específico que foi primariamente afetado pela substância deve ser identificado ou a substância pode ser identificada como um toxicante geral. Sempre que identificado, o órgão-alvo específico deve constar da classificação.

Seção 3- Classificação Toxicológica em função da toxicidade para órgão-alvo específico por exposição repetida

3.1. Quanto à toxicidade para órgão-alvo específico os produtos são classificados nas Categorias de perigo 1 ou 2, conforme estabelecido no Quadro 3.

Quadro 3 – Classificação toxicológica em função da toxicidade para órgão-alvo específico por exposição repetida

Categorias	Descrição e Critérios
Categoria 1	<p>Produto que produz toxicidade significativa em humanos ou que com base em evidências oriundas de estudos em animais experimentais possa se presumir o potencial de produzir toxicidade significativa em humanos seguido de exposição repetida.</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Evidências confiáveis e de boa qualidade em casos humanos ou estudos epidemiológicos; ou b. Observações em estudos apropriados em animais experimentais nos quais significantes ou severos efeitos tóxicos de relevância para saúde humana forem produzidos em concentrações de baixa exposição.
Categoria 2	<p>Produto que com base em evidências oriundas de estudos em animais experimentais possa se presumir o potencial de produzir dano à saúde humana seguido de exposição repetida.</p> <p>Essa classificação é baseada na observação de estudos em animais apropriados, nos quais efeitos tóxicos significantes, de relevância para saúde humana, forem produzidas em concentrações de moderada exposição.</p> <p>Em casos excepcionais, quando as evidências em humanos não forem suficientes para garantir a classificação na Categoria 1 ou baseado na natureza ou severidade dos efeitos podem ser utilizadas para o enquadramento do produto nessa categoria</p>

3.2. Para essas categorias o órgão/sistema alvo específico que foi primariamente afetado pela substância deve ser identificado ou a substância pode ser identificada como um toxicante geral. Sempre que identificado, o órgão-alvo específico deve constar da classificação.

Seção 4 - Classificação toxicológica em função da mutagenicidade

4.1. Quanto à mutagenicidade, os produtos são classificados nas Categorias de perigo 1A, 1B ou 2, conforme estabelecido no Quadro 4.

Quadro 4 – Classificação toxicológica em função da mutagenicidade

Categorias	Descrição e Critérios
Categoria 1A	<p>Produto conhecido por induzir mutações em células germinativas de seres humanos.</p> <p>Essa classificação é baseada em evidência positiva a partir de estudos epidemiológicos com seres humanos.</p>
Categoria 1B	<p>Produto que presumidamente induz mutações em células germinativas de seres humanos.</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>(a) resultados positivos em estudos que mostram efeitos mutagênicos em células germinativas de seres humanos, sem a demonstração de transmissão à progênie; ou</p> <p>(b) resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células germinativas de mamíferos; ou</p> <p>(c) resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células somáticas de mamíferos, em combinação com evidência de que a substância tem o potencial de causar mutações em células germinativas; ou</p> <p>(d) resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células somáticas de mamíferos, na ausência de estudo de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células germinativas.</p>
Categoria 2	<p>Produto que mostra indicação de causar efeitos genotóxicos, mas sem evidência de causar mutagenicidade em células germinativas.</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>(a) resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vivo</i> em células somáticas de mamíferos, em combinação com resultados negativos de estudos de mutagenicidade em células germinativas <i>in vivo</i>; ou</p> <p>(b) resultados positivos de estudos de genotoxicidade não mutagênicos <i>in vivo</i> em células somáticas que são suportados por resultados positivos de estudos de mutagenicidade <i>in vitro</i>; ou</p> <p>(c) resultados positivos em estudos <i>in vitro</i> de mutagenicidade em células de mamíferos em combinação com evidência de relação estrutura-atividade da substância-teste com mutágenos conhecidos em células germinativas.</p>

4.2. Os produtos que não se enquadrem nas categorias 1A, 1B ou 2 não são classificados quanto à mutagenicidade.

Seção 5- Classificação toxicológica em função da carcinogenicidade

5.1. Quanto à carcinogenicidade, os produtos são classificados nas Categorias de perigo 1A, 1B ou 2, conforme estabelecido no Quadro 5.

Quadro 5 – Classificação toxicológica em função da carcinogenicidade

Categorias	Descrições e Critérios
Categoria 1A	Produto conhecido por apresentar potencial carcinogênico para seres humanos. Essa classificação é baseada em evidência suficiente de
	carcinogenicidade em estudos em humanos que estabelecem relação causal entre a exposição humana aos produtos e o aparecimento de câncer em seres humanos.
Categoria 1B	Produto que presumidamente possui potencial carcinogênico para seres humanos. Essa classificação é baseada em: <ul style="list-style-type: none"> a. evidência limitada de carcinogenicidade em seres humanos, com evidência suficiente de carcinogenicidade em animais experimentais; ou b. evidência suficiente de carcinogenicidade em animais experimentais sem evidência de carcinogenicidade em seres humanos; ou c. evidência limitada de carcinogenicidade em seres humanos juntamente com evidência limitada de carcinogenicidade em estudos com animais experimentais, com base na avaliação técnica.
Categoria 2	Produto suspeito de ser carcinogênicos em seres humanos. Essa classificação é baseada em evidência limitada em seres humanos ou evidência limitada de estudos com animais experimentais, quando as evidências não forem suficientes para classificar os produtos na Categoria 1.

5.2. Os produtos que não se enquadrem nas Categorias 1A, 1B ou 2 não são classificados quanto à carcinogenicidade.

Seção 6- Classificação toxicológica em função da toxicidade reprodutiva

6.1. Quanto à toxicidade reprodutiva, os produtos são classificados nas categorias de perigo 1A, 1B ou 2, conforme critérios do Quadro 6.

Quadro 6– Classificação toxicológica em função da toxicidade reprodutiva

Categorias	Descrições e Critérios
-------------------	-------------------------------

<p>Categoria 1A</p>	<p>Produto conhecido por apresentar toxicidade reprodutiva para seres humanos.</p> <p>Essa classificação é baseada em evidência em seres humanos de que o produto causa efeito adverso:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. na fisiologia reprodutiva de seres humanos; ou b. sobre o desenvolvimento embrionário ou neonatal de seres humanos.
----------------------------	--

<p>Categoria 1B</p>	<p>Produto que presumidamente possui potencial de causar toxicidade reprodutiva para seres humanos.</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>Essa classificação é baseada em evidência suficiente em animais experimentais de que o produto causa efeito adverso:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. <ul style="list-style-type: none"> i. na fisiologia reprodutiva de seres humanos; ou ii. evidência limitada em seres humanos, complementada com evidência suficiente em estudos com animais experimentais de que o produto causa efeito adverso: b. <ul style="list-style-type: none"> i. na fisiologia reprodutiva de seres humanos; ou ii. sobre o desenvolvimento embrionário ou neonatal de seres humanos. <p>Os dados devem fornecer evidência clara de efeito adverso, na ausência de outros efeitos tóxicos na fisiologia reprodutiva ou sobre desenvolvimento embrionário ou neonatal. Caso ocorram em conjunto com outros efeitos tóxicos, os efeitos adversos não devem ser considerados como consequência secundária não específica dos outros efeitos.</p>
----------------------------	---

<p>Categoria 2</p>	<p>Produto suspeito de causar toxicidade reprodutiva em seres humanos.</p> <p>Essa classificação é baseada em evidência limitada de que o produto causa efeito adverso:</p> <p>a) na fisiologia reprodutiva em seres humanos ou em animais experimentais; ou</p> <p>b) sobre o desenvolvimento embrionário ou neonatal em seres humanos ou em animais experimentais.</p> <p>Os dados devem fornecer evidência de efeito adverso, na ausência de outros efeitos tóxicos na fisiologia reprodutiva ou sobre desenvolvimento embrionário ou neonatal. Caso ocorram em conjunto com outros efeitos tóxicos, os efeitos adversos não devem ser considerados como consequência secundária não específica dos outros efeitos.</p>
<p>Categoria adicional para efeitos na lactação ou na via de lactação.</p>	<p>Produto suspeito de causar efeito adverso na lactação ou na via de lactação.</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>a) evidência em seres humanos indicando perigo aos lactentes durante o período de lactação; ou</p> <p>b) evidência clara de efeito adverso nos descendentes a partir dos resultados dos estudos de uma ou duas gerações devido à transferência de substância através do leite materno ou aos efeitos adversos sobre a</p>
	<p>qualidade do leite materno; ou</p> <p>c) estudos de toxicocinética que indiquem a possibilidade de o ingrediente ativo, os componentes, as impurezas ou os metabólitos estarem presentes em níveis potencialmente tóxicos no leite materno.</p>

6.2. Os efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva, os efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário ou neonatal ou os efeitos na lactação ou na via de lactação são considerados separadamente para fins de comunicação do perigo.

6.3. Os produtos que não se enquadrem nas Categorias 1A, 1B ou 2 não são classificados quanto à toxicidade reprodutiva.

6.4. Os produtos que interferem na lactação ou que possam estar presentes no leite materno, incluindo seus metabólitos, em quantidades suficientes para causar preocupação à saúde de crianças lactentes, são classificados separadamente dos efeitos adversos sobre a fisiologia reprodutiva e dos efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário ou neonatal.

Seção 7 - Classificação toxicológica em função da corrosão ou irritação cutânea

7.1. Quanto à corrosão ou irritação cutânea, os produtos devem ser classificados na Categoria 1, 2 ou 3, dependendo da graduação das reações cutâneas observadas no teste de corrosão/irritação cutânea ou no resultado da estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência, conforme critérios dispostos no Quadro 7.

Quadro 7 - Classificação toxicológica em função da corrosão ou irritação cutânea

Categoria	Descrição e Critérios
-----------	-----------------------

Categoria 1	<p>Produto que tem o potencial de provocar corrosão cutânea</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <p>Destruição do tecido cutâneo, originando uma necrose visível em toda a epiderme e atingindo a derme, em pelo menos 1 animal submetido a ensaio após exposição por até 4 horas.</p>
Categoria 2	<p>Produto que tem o potencial de provocar irritação cutânea</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. pelo menos 2 de 3 animais testados, com pontuação média para eritema/escara ou para edema $\geq 2,3$ e ≤ 4 determinada na leitura das reações cutâneas observadas em 24, 48 e 72 horas após a remoção dos emplastos ou, no caso de reações tardias, leitura por 3 dias consecutivos após o início das reações cutâneas; ou b. pelo menos 2 animais testados, com inflamação persistente durante o período de observação de normalmente 14 dias, considerando a alopecia (área limitada), a hiperqueratose, a hiperplasia e a descamação; ou c. casos onde há uma variabilidade pronunciada de respostas entre os animais, com efeitos positivos bem definidos em um único animal relacionados à exposição do produto, mas que não atingem os critérios acima definidos para esta categoria.
Categoria 3	<p>Produto que tem o potencial de provocar leve irritação cutânea</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. pelo menos 2 de 3 animais testados, com pontuação média para eritema/escara ou para edema $\geq 1,5$ e $< 2,3$ determinada na leitura das reações cutâneas observadas em 24, 48 e 72 horas após a remoção dos emplastos ou, no caso de reações tardias, leitura por 3 dias consecutivos após o início das reações cutâneas (quando não incluído na categoria irritante acima).

7.2. Os produtos que não se enquadrarem nas Categorias 1, 2 ou 3 não são classificados quanto à corrosão ou irritação cutânea.

Seção 8 – Classificação toxicológica em função da corrosão ou irritação ocular

8.1. Quanto à corrosão ou irritação ocular, os produtos devem ser classificados na Categoria 1 ou 2, dependendo da graduação das lesões oculares observadas no teste de corrosão/irritação ocular ou no resultado da estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência, conforme critérios dispostos no Quadro 8.

Quadro 8- Classificação toxicológica em função da corrosão ou irritação ocular

Categoria	Descrição e Critérios
-----------	-----------------------

Categoria 1	<p>Produto que tem o potencial de provocar sérios danos nos olhos/efeitos irreversíveis nos olhos</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. pelo menos 1 dos animais testados com efeitos na córnea, íris ou conjuntiva que não foram revertidos ou que se espera que não haveria reversão total dentro de um período de observação de 21 dias; ou b. pelo menos 2 de 3 animais testados, com pontuação média para opacidade na córnea ≥ 3 ou para irite $>1,5$, determinada na leitura das lesões oculares observadas em 24, 48 e 72 horas após a instilação do produto.
Categoria 2	<p>Produto que tem o potencial de induzir irritação nos olhos/efeitos reversíveis nos olhos</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. pelo menos 2 de 3 animais testados, com pontuação média para opacidade na córnea ≥ 1, ou para irite ≥ 1, ou para vermelhidão na conjuntiva ≥ 2, ou para edema (quemose) na conjuntiva ≥ 2, determinada na leitura das lesões oculares observadas em 24, 48 e 72 horas após a instilação do produto e com reversão total destas lesões oculares dentro de um período de observação de 21 dias.

8.2. Os produtos que não se enquadrarem nas Categorias 1 ou 2 não são classificados quanto à corrosão ou irritação ocular.

Seção 9- Classificação toxicológica em função da sensibilização cutânea.

9.1. Quanto à sensibilização cutânea, os produtos devem ser classificados na Categoria 1 dependendo da resposta alérgica, após contato com a pele, observada no teste de sensibilização cutânea, ou no resultado da estratégia de testes em fases com abordagem no peso da evidência, ou quando houver evidência de sensibilização cutânea de estudos em seres humanos, conforme critérios dispostos no Quadro 9.

Quadro 9 – Classificação toxicológica em função da sensibilização cutânea

Categoria	Descrição e Critérios
Categoria 1	<p>Produto que tem o potencial de provocar sensibilização cutânea</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. evidência em seres humanos de que o produto possa levar à sensibilização cutânea em um número considerável de pessoas; ou b. resultados positivos em estudos com animais experimentais.

9.2. Os produtos que não se enquadrarem na Categoria 1 não são classificados quanto à sensibilização cutânea.

Seção 10- Classificação toxicológica em função da sensibilização respiratória.

10.1. Quanto à sensibilização respiratória, os produtos devem ser classificados na Categoria 1 dependendo das reações de hipersensibilidade nas vias aéreas, observadas em estudos com animais experimentais, ou quando houver evidência de sensibilização respiratória em estudos em seres humanos, com abordagem no peso da evidência, conforme critérios dispostos no Quadro 10.

Quadro 10 – Classificação toxicológica em função da sensibilização respiratória

Categoria	Descrição e Critérios
Categoria 1	<p>Produto que tem o potencial de provocar sensibilização respiratória</p> <p>Essa classificação é baseada em:</p> <ul style="list-style-type: none">a. evidência em seres humanos de que o produto possa levar a um quadro de hipersensibilidade respiratória, com base na avaliação técnica; oub. evidência ou resultados positivos nos estudos com animais experimentais, com base na avaliação técnica.

10.2. Os produtos que não se enquadrarem na Categoria 1 não são classificados quanto à sensibilização respiratória.

10.3. A empresa registrante deve informar quando houver suspeitas de que o produto ou seus componentes possuem potencial de sensibilização respiratória.