MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO

SECRETARIA DE DEFESA AGROPECUÁRIA

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 23, DE 22 DE DEZEMBRO DE 2016

O Secretário de Defesa Agropecuária do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento no uso das atribuições que lhe confere o Decreto nº 8.852, de 20 de setembro de 2016, e tendo em vista o que consta no processo 21000.010530/2009-82, resolve:

Art. 1º.Estabelecer os critérios e procedimentos necessários para as alterações de registro de produto de uso veterinário de natureza farmacêutica e biológica.

CAPITULO I

DAS DEFINIÇÕES

Art. 2º. Para os efeitos desta Instrução Normativa considera-se:

I - equivalência farmacêutica: conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que comprovam que dois medicamentos contém a mesma substância ativa, na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes in vitro. Pode ser considerada como um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, sem, contudo, garanti-la. No caso de produtos de uso veterinário de natureza biológica, a equivalência será evidenciada pela comparação dos resultados obtidos no controle de qualidade de ambos produtos.

II - excipiente: qualquer substância farmacologicamente ina-tiva que compõe a forma farmacêutica e que se junta às substâncias ativas, para lhes servir de veículo, possibilitar a sua preparação, estabilidade, ou modificar as suas propriedades organolépticas, as propriedades físico-químicas do medicamento ou a sua biodisponibilidade;

III - forma farmacêutica: É o estado final de apresentaçãodos princípios ativos farmacêuticos, após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição ou não de excipientes apropriados, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração.

IV - fórmula: relação qualitativa e quantitativa dos com-ponentes de um produto de uso veterinário;

V-similaridade: é a demonstração de que duas ou mais partidas foram fabricadas segundo o mesmo processo produtivo e os controles de qualidade do produto acabado atendem as especificações preconizadas.

VI - lote ou partida: é a quantidade de um produto de uso veterinário, que se produz em um ciclo de fabricação e cuja característica essencial é a homogeneidade.

VII- nova apresentação: alteração do material da embalagem primária, novo volume de envase, novo desenho da embalagem primária que implique em alteração na razão entre volume e superfície de contato, alteração no peso ou dimensões de formas farmacêuticas sólidas.

VIII - substância ativa: componente biológico ou substânciaquímica que exerce a ação terapêutica e/ou farmacológica em um produto de uso veterinário.

IX - Adjuvante - é uma substância segura, incluída na for-mulação de um produto biológico com o propósito de potencializar e/ou prolongar a resposta imune.

X - Estabilizante - substâncias para manter a estabilidade daformulação.

XI - Vacinas ou Imunógenos - são produtos biológicos, imu-nogênicos, seguros e específicos, vivos ou inativados, elaborados a partir de unidades ou subunidades antigênicas de cepas vacinais cultivadas em substratos especiais e utilizados como auxiliares na prevenção de doenças nos animais alvos.

XII-Antígeno, cepa ou amostra - são componentes biológicos, purificados, padronizados, vivos ou inativados, específicos e sensíveis, capazes de estimular uma resposta imune e também utilizados como reagentes para diagnóstico imunológico nas reações quantitativas ou qualitativas de "antígeno - anticorpo", in vitro ou in vivo.

XIII - Outros componentes da formulação de produtos de natureza biológica - qualquer componente que não seja antígeno, adjuvante ou estabilizante.

Capítulo II

DAS ALTERAÇÕES

Seção I

Do Nome do Produto

Art. 3º. A alteração do nome do produto de uso veterinário depende de autorização prévia, que deve ser solicitada ao MAPA, acompanhada dos novos modelos de rotulagem.

Seção II

Da Indicação

Art. 4º. A ampliação da indicação do produto de uso veterinário para nova espécie alvo depende de autorização prévia, que deve ser solicitada ao MAPA, acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório do estudo de eficácia do produto para a nova espécie;

II - relatório do estudo de segurança do produto na novaespécie;

III - relatório do estudo de depleção de resíduos, quando setratar de produto de natureza farmacêutica para animais produtores de alimentos para consumo humano;

IV - novos modelos de rotulagem.

Art. 5º. A ampliação de indicação de uso depende de autorização prévia que deve ser solicitada ao MAPA, acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório do estudo de eficácia do produto comprovando anova indicação em todas as espécies para as quais o produto é indicado;

II - novos modelos de rotulagem.

Art. 6º. A exclusão de espécie alvo ou de indicação de uso independe de autorização prévia e deve ser comunicada previamente à sua implementação, acompanhada dos novos modelos de rotulagem.

Seção III

Da Posologia e Via de Administração

Art. 7º. A alteração da posologia de produto de uso veterinário depende de autorização prévia, que deve ser solicitada ao MAPA, acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de estudo de eficácia do produto;

II - relatório de estudo de segurança do produto;

III - relatório de estudo de depleção de resíduos, quando setratar de produto de natureza farmacêutica para animais produtores de alimento para consumo humano;

IV - novos modelos de rotulagem.

Parágrafo único. Quando a alteração da posologia resultar concomitantemente em diminuição ou manutenção da dose, diminuição ou manutenção do tempo de tratamento, manutenção ou aumento do intervalo entre doses e manutenção da via de administração, ficam dispensados os relatórios exigidos nos incisos II e III deste artigo.

Art. 8º. A inclusão de nova via de administração depende de autorização prévia, que deve ser solicitada ao MAPA, acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de estudo de eficácia do produto;

II - relatório de estudo de segurança do produto; III - re-latório de estudo de depleção de resíduos, quando se tratar de produto de natureza farmacêutica para animais produtores de alimento para consumo humano;

IV - novos modelos de rotulagem.

Parágrafo único. Para produtos de natureza farmacêutica, no caso de inclusão da via intravenosa com manutenção da dose, fica dispensado o disposto no inciso III deste artigo, desde que o período de carência já tenha sido determinado através de estudo de depleção de resíduos após administração do produto pelas vias subcutânea ou intramuscular.

Art. 9º. A exclusão de via de administração independe de autorização prévia e deve ser comunicada, previamente a sua implementação, acompanhada dos novos modelos de rotulagem.

Seção IV

Das Advertências e Contraindicações

Art. 10. A ampliação de advertências, contraindicações, precaução, informação sobre interação ou reação adversa independem de autorização prévia e devem ser comunicadas previamente à sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos:

I -justificativa técnica para as alterações propostas, devidamente embasada com estudos comprobatórios, ou com dados de farmacovigilância ou com literatura cientifica; e II - novos modelos de rotulagem.

Art. 11. A exclusão de advertência, contraindicações, precaução, informação sobre interação ou reação adversa de produto de uso veterinário depende de autorização prévia e deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - comprovação técnica, com estudos pertinentes à soli-citação, tais como segurança, eficácia ou estabilidade e referências bibliográficas; e

II - novos modelos de rotulagem.

Seção V

Das Alterações de Período de Carência

Art. 12. A ampliação do período de carência de produto de uso veterinário independe de autorização e deve ser comunicada previamente à sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de estudo de depleção de resíduos; II - novos modelos de rotulagem.

Art. 13. A redução do período de carência de produto de uso veterinário depende de autorização e deve ser solicitada previamente à sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos: I - relatório de estudo de depleção de resíduos; e II - novos modelos de rotulagem.

Seção VI

Das Alterações do Modo de Conservação e Período de Utilização

Art. 14. A alteração das recomendações de conservação e/ou período de utilização de produto de uso veterinário para uma condição menos restritiva depende de autorização e deve ser previamente solicitada ao MAPA, acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de estudo de estabilidade de longa duração ou acelerado, para produtos em sua embalagem lacrada;

II relatório de estudo de estabilidade do período de utilização, para produtos multidose; e

III - novos modelos de rotulagem.

Art. 15. A alteração das recomendações de conservação e/ou período de utilização de produto de uso veterinário para uma condição mais restritiva independe de autorização prévia, devendo ser comunicada ao MAPA previamente à sua implantação, acompanhada dos seguintes documentos:

I- relatório do estudo de estabilidade de longa duração ou acelerado, para produtos em sua embalagem lacrada;

II - relatório de estudo de estabilidade do período de utilização, para produtos multidose; e

III - novos modelos de rotulagem.

Seção VII

Prazos de Validade

Art. 16. A ampliação do prazo de validade de produto de uso veterinário em sua embalagem aprovada fechada ou, a ampliação do período de utilização após a abertura da embalagem ou após o preparo do produto para o uso, depende de autorização e deve ser solicitada previamente à sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de estudo de estabilidade de longa duração, acompanhamento ou do período de utilização, conforme o caso; e

II - novos modelos de rotulagem.

Art. 17. A redução do prazo de validade do produto de uso veterinário em sua embalagem lacrada ou, a redução do período de utilização após a abertura da embalagem ou após o preparo do produto para uso independe de autorização prévia e deve ser comunicada ao MAPA previamente a sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de estudo de estabilidade de longa duração, acompanhamento ou do período de utilização,

conforme o caso; e

II - novos modelos de rotulagem.

Seção VIII

Da Fórmula

Art. 18. A alteração quantitativa de substância ativa, depende de autorização prévia que deve ser solicitada ao MAPA, acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de fabricação da partida piloto, sendo que no caso de produto importado podem ser apresentados os relatórios de produção das partidas comerciais;

II - relatório do estudo de estabilidade de longa duração ou acelerado da fórmula pretendida;

III -para produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica, relatório do estudo de depleção de resíduos, caso o produto seja indicado para animais produtores de alimento para o consumo humano e quando se tratar de aumento da concentração da substância ativa;

IV - relatório do estudo de segurança, quando se tratar de aumento de concentração;

V - relatório do estudo de eficácia, quando se tratar de redução da concentração;

VI - justificativa técnica acompanhada de detalhamento da alteração e

VII- novos modelos de rotulagem.

§ 1º. No caso de produtos de natureza farmacêutica a serem misturados ao alimento ou diluídos em água de bebida, se a alteração quantitativa da substância ativa for acompanhada de alteração na proporção de mistura com o alimento ou com a água de bebida, que resulte em manutenção da dose fornecida, fica dispensada a apresentação dos relatórios constantes nos incisos III, IV e V deste artigo.

§ 2º. Nos casos em que o aumento ou redução da concentração da substância ativa for acompanhada do aumento ou redução da dosagem, de modo que a quantidade administrada permaneça a mesma, fica dispensada a apresentação dos relatórios constantes nos incisos III, IV e V deste artigo.

§ 3º. Na rotulagem do produto deve constar a frase "NOVA FÓRMULA", em caixa alta e em destaque, até o vencimento da última partida anterior à alteração.

Art. 19. A alteração qualitativa ou quantitativa do excipiente de produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica na forma líquida ou semissólida, depende de autorização prévia que deve ser solicitada ao MAPA, acompanhada dos seguintes documentos:

I - justificativa técnica acompanhada de detalhamento daalteração;

II - relatório de fabricação da partida piloto, sendo que nocaso de produto importado podem ser apresentados os relatórios de produção das partidas comerciais;

III - relatório do estudo de estabilidade de longa duração ouacelerado;

IV -relatório do estudo de eficácia do produto com a novafórmula ou bioequivalência com a fórmula anterior ou justificativa técnica para a não apresentação desses estudos, acompanhada de referências bibliográficas;

V - dados toxicológicos dos excipientes que foram adicio-nados ou tiveram sua quantidade aumentada em relação à fórmula anterior;e

VI - para produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica, relatório do estudo de depleção de resíduos, quando se tratar de produto indicado para animais produtores de alimento para o consumo humano ou justificativa técnica para não apresentação desses estudos, acompanhada de referências bibliográficas.

§ 1º .Os dados toxicológicos aos quais se referem o inciso V deste artigo poderão ser demonstrados através de bibliografia científica.

Art. 20. Para produtos de natureza farmacêutica, o disposto no inciso IV do artigo 19 poderá ser substituído por estudo de equivalência farmacêutica entre as partidas piloto e uma partida comercial utilizando-se os parâmetros estabelecidos no Anexo I para cada forma farmacêutica, quando se tratar de:

I - soluções aquosas, inclusive aquelas para administração oral que contenham excipientes que comprovadamente afetam a biodisponibilidade do fármaco, tais como: manitol, sorbitol, maltitol, laurilsulfato de sódio, etoxilato de óleo de rícino, polissorbato 80, desde que a fórmula pretendida contenha qualitativamente os mesmos excipientes da fórmula licenciada e em quantidade compatível com a função pretendida na forma farmacêutica;

II - formas líquidas e semissólidas, exclusivamente de uso oral (emulsões, soluções, suspensões, pastas, géis e pomadas), acompanhado de justificativa técnica devidamente referenciada de que o(s) excipiente(s) qualitativamente alterado(s) não interfiram na biodisponibilidade do produto.

III - pós para reconstituição que resultem em soluções aquosas;

IV - gases;

V - soluções oleosas parenterais que contenham qualitativamente o mesmo veículo oleoso presente na fórmula licenciada, em concentrações compatíveis com a função pretendida; e

VI- produtos de aplicação tópica, não destinados a efeitos sistêmicos.

Parágrafo único. O disposto no inciso VI não se aplica à adesivos transdérmicos ou suspensões otológicas e oftálmicas.

Art. 21. A implementação de alterações exclusivamente quantitativas de excipiente de produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica na forma líquida ou semissólida, independerá de autorização prévia, devendo ser comunicada ao MAPA, acompanhada dos documentos previstos nos incisos do Art. 19 exceto os contidos nos incisos IV e VI, quando se tratar de:

I - Formas farmacêuticas em solução:

A) A quantidade de cada excipiente no produto proposto poderá variar em ±10%.

II - Formas farmacêuticas semissólidas:

A) A alteração de cada excipiente não poderá ultrapassar±5%.

B) A alteração quantitativa do diluente (veículo) pode ocorrer sem restrição ao limite de ±5%, caso esta alteração seja necessária devido às alterações quantitativas de excipiente mencionadas anteriormente.

Art. 22. A alteração qualitativa ou quantitativa de excipientes de produto veterinário de natureza farmacêutica na forma sólida depende de autorização prévia que deve ser solicitada ao MAPA, acompanhada dos seguintes documentos:

I - justificativa técnica acompanhada de detalhamento da alteração;

II - relatório de elaboração da partida piloto, sendo que no caso de produto importado, podem ser apresentados os relatórios de produção das partidas comerciais;

III - relatório do estudo de estabilidade de longa duração ou acelerado;

IV - estudo de equivalência farmacêutica entre as partidas piloto e uma partida comercial fabricada com a fórmula licenciada, utilizando-se os parâmetros estabelecidos no Anexo I para cada forma farmacêutica;

V - relatório do estudo que comprove a eficácia do produto com a nova fórmula ou bioequivalência com a fórmula anterior ou justificativa técnica para a não apresentação desses estudos, acompanhada de referências e/ou perfil de dissolução comparativo entre a condição proposta e a condição registrada;

VI -relatório do estudo de depleção de resíduos, quando se tratar de produto indicado para animais produtores de alimento para o homem ou justificativa técnica para não apresentação desses estudos, acompanhada de referências;

VII - dados toxicológicos dos excipientes que foram adicionados ou tiveram sua quantidade aumentada em relação à fórmula anterior.

§ 1º. Os dados toxicológicos aos quais se referem o inciso VII deste artigo poderão ser demonstrados através de bibliografia científica.

§ 2º.No caso de alterações exclusivamente quantitativas, que se encontrem dentro dos limites previstos na Tabela constante do Anexo II desta Instrução Normativa, a implementação independerá de autorização prévia, devendo ser comunicada ao MAPA, juntamente com os documentos previstos nos incisos I, II, III, IV e VII do caput deste artigo, além de referência que comprove a função do excipiente na fórmula do produto.

Art. 23. A alteração de aromatizante, antioxidante, conservante, corante ou palatabilizante de produto de uso veterinário de natureza farmacêutica independe de autorização prévia devendo ser comunicada ao MAPA, acompanhada dos seguintes documentos:

I-justificativa técnica acompanhada de detalhamento da alteração;

II -relatório de elaboração de partida piloto;

III - relatório do estudo de estabilidade de longa duração ou acelerado;

IV - estudo de equivalência farmacêutica entre as partidas piloto e uma partida comercial fabricadas com a fórmula licenciada; e

VI - dados toxicológicos dos excipientes que foram adicionados ou tiveram sua quantidade aumentada em relação à fórmula a n t e r i o r.

§ 1º. Os dados toxicológicos aos quais se referem o inciso VI deste artigo poderão ser demonstrados através de bibliografia científica.

Art. 24. Para produto de uso veterinário de natureza biológica a alteração qualitativa e ou quantitativa de adjuvantes e ou estabilizantes, necessita de autorização prévia e deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - documentação de três partidas pilotos sendo que, no caso de produto importado podem ser apresentados os relatórios de produção das partidas comerciais;

II - relatório de estudo de estabilidade;

III - relatório de estudo de inocuidade no caso de alteração de adjuvante;

IV - relatório de estudo de eficácia no caso de alteração de adjuvante.

Art. 25. Para produto de uso veterinário de natureza biológica, a alteração dos demais componentes da fórmula independe de autorização prévia, devendo ser comunicada ao MAPA, acompanhada dos seguintes documentos:

I - documentação de três partidas comerciais.

II- justificativa técnica devidamente referenciada que o componente alterado não interfere na estabilidade, inocuidade e eficácia do produto;

Parágrafo Único - Caso o componente alterado possa interferir em questões relativas a estabilidade, inocuidade ou eficácia deve-se seguir o que determina o Art. 24.

Seção IX

Do Tamanho da Partida e do Processo Produtivo

Art. 26. O aumento no tamanho da partida comercial em até dez vezes sem mudança de equipamento ou, havendo mudança de equipamento, sem alteração do desenho nem do mecanismo de funcionamento, independe de autorização prévia, devendo ser comunicado ao MAPA, acompanhado dos seguintes documentos:

I - definição do novo tamanho da partida comercial;

II - relatório de fabricação de três partidas comerciais que representem, no mínimo, dez por cento do novo tamanho de partida ou a capacidade mínima do equipamento, o que for maior, e comprovação da similaridade entre elas; e

III - detalhamento dos equipamentos, princípios de funcionamento e capacidade mínima e máxima de produção.

§ 1º. No caso de produtos de uso veterinário de natureza biológica, o aumento no tamanho da partida comercial ao qual se refere o caput, fica limitado a duas vezes.

§ 2º. Considera-se que qualquer tamanho de lote intermediário entre o lote produzido em uma partida-piloto e partida comercial está inserido dentro de uma faixa validada e pode ser produzido sem comunicação prévia ao MAPA.

Art.27. O aumento do tamanho da partida comercial superior a dez vezes deve ser solicitado ao MAPA previamente à sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos:

I - detalhamento dos equipamentos utilizados na fabricação do produto, seus princípios de funcionamento e sua capacidade mínima e máxima;

II - definição do novo tamanho da partida comercial;

III - relatório de fabricação da partida piloto;

IV - relatório de equivalência farmacêutica entre a partidapiloto produzida no novo tamanho e uma partida comercial do tamanho anterior; e

V - relatório de estudo da estabilidade acelerada ou longaduração da partida produzida no novo tamanho.

Parágrafo único. No caso de produtos de uso veterinário de natureza biológica, o aumento no tamanho da partida comercial a que se refere o caput é superior a duas vezes o tamanho da partida comercial original.

Art. 28. A alteração no processo produtivo, independe de autorização prévia, devendo ser comunicada ao MAPA, acompanhada da descrição detalhada das alterações pretendidas com discriminação dos equipamentos, etapas de fabricação e respectivos controles em processo.

§2º. Quando a alteração de processo produtivo se tratar de modificação do método de esterilização terminal do produto acabado, o estabelecimento deve apresentar o relatório de validação da esterilização no novo método.

Seção X

Do Local de Fabricação

Art. 29. A alteração ou inclusão de local de fabricação do produto de uso veterinário independe de autorização prévia, devendo ser comunicada ao MAPA previamente a sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos:

I -relatório de fabricação da partida piloto no local pretendido e os respectivos estudos de similaridade;

II- relatório do estudo de equivalência farmacêutica entre a partida piloto produzida no novo local e uma partida comercial fabricada no local licenciado; e

III -novos modelos de rotulagem.

§ 1º. Quando se tratar de produto importado, para a alteração ou inclusão do local de fabricação, deverão ser apresentados também no ato da comunicação:

I - certificado oficial de habilitação do estabelecimento fabricante, no país de origem; e

II - documento para comprovação do registro ou de autorização de venda livre do produto, no país de origem, ou declaração de fabricação exclusiva para exportação, emitidos pelo órgão regulador, especificando a fórmula completa ou composição, as indicações e a respectiva validade do documento.

§2º A primeira partida-piloto fabricada após a implementação das alterações de que trata o artigo deve ser submetida ao estudo de estabilidade de longa duração e os respectivos relatórios poderão ser requisitados pelo MAPA a qualquer tempo.

Art. 30. A alteração ou inclusão de local da linha de embalagem secundária independe de autorização e deve ser comunicada ao MAPA previamente a sua implementação, informando o nome e número de registro no MAPA do estabelecimento embalador.

Art.31. A alteração ou inclusão do local da linha de embalagem primária independe de autorização e deve ser comunicada ao MAPA previamente à sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos:

I -relatório de fabricação de partida piloto envasada no local pretendido, acompanhado dos registros de controle da etapa de envase; e

II -descrição das condições de armazenamento e transporte do bulk até o local de envase primário.

Art. 32 A alteração do local de controle da qualidade independe de autorização e deve ser comunicada ao MAPA previamente à sua implementação, acompanhada do contrato de terceirização firmado com estabelecimento registrado no MAPA.

Seção XI

Da Rotulagem

Art. 33. A alteração de rotulagem sem modificação dos dizeres técnicos previamente aprovados,

independem de autorização prévia e ficam dispensadas de comunicação ao MAPA.

§ 1º. Consideram-se dizeres técnicos as informações descritas no artigo 39, incisos I à IX, do Anexo do Decreto no 5.053, de 22 de abril de 2004.

§ 2º. Para os casos que se enquadrem no caput do presente artigo, será permitida a utilização de rotulagem mantida em estoque por até 06 meses.

Seção XII

Das embalagens

Art. 34. A inclusão, ou alteração da embalagem primária depende de autorização prévia e deve ser comunicada ao MAPA, previamente a sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos:

I - Caracterização da nova embalagem, com descrição desenho detalhado, materiais componentes de cada parte da embalagem e especificações;

II - Relatório de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote comercial ou relatório de estudo de estabilidade de partida-piloto.

III - novos modelos de rotulagem.

Art. 35. A inclusão, exclusão ou alteração da embalagem secundária, caso esta influencie na estabilidade do produto, depende de autorização prévia e deve ser comunicada ao MAPA, previamente a sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos:

I - Caracterização da nova embalagem secundária, com descrição, desenho detalhado, materiais componentes de cada parte da embalagem e especificações;

II - Relatório de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote comercial ou relatório de estudo de estabilidade de partida-piloto.

III - novos modelos de rotulagem.

Art. 36. A inclusão, exclusão ou alteração da embalagem secundária que não interfere na estabilidade do produto independe de autorização prévia e deve ser comunicada ao MAPA, previamente a sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos:

I - declaração do Responsável Técnico de que a alteração da embalagem secundária não interfere na estabilidade do produto e os novos modelos de rotulagem atendem a legislação pertinente;

II - Caracterização da nova embalagem secundária, com descrição, desenho detalhado, materiais componentes de cada parte da embalagem e especificações;

III - novos modelos de rotulagem.

Seção XIII

Das Apresentações

Art. 37. A inclusão de nova apresentação depende de autorização e deve ser solicitada ao MAPA, previamente a sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de fabricação de uma partida comercial, na qual uma fração suficientemente adequada para a realização dos testes necessários tenha sido envasada ou comprimida na apresentação pretendida;

II -Quando houver alteração da razão volume/peso, do espaço morto ou da razão superfície/volume, apresentar relatório dos estudos de estabilidade de longa duração ou acelerado da nova apresentação;

III - novos modelos de rotulagem.

Parágrafo único. O disposto no caput deste artigo não se aplica quando a nova apresentação possuir tamanho intermediário ao das apresentações já licenciadas para aquele produto e desde que o material e o sistema de fechamento sejam os mesmos e a razão volume /superfície de contato for equivalente à das apresentações já licenciadas. Neste caso a implementação independe de autorização prévia do MAPA, e deve ser comunicada previamente acompanhada de justificativa técnica e novos modelos de rotulagem.

Art. 38. O envase ou compressão de uma partida comercial ou, parte dela, na apresentação pretendida independe de autorização, devendo ser comunicada ao MAPA previamente a sua ocorrência acompanhada das seguintes informações:

I - identificação da partida que será envasada ou comprimida na nova apresentação e data de sua fabricação;

II -o volume da partida comercial destinado ao envase ou à compressão na nova apresentação;

Art. 39. A exclusão de apresentação independe de autorização prévia e deve ser comunicada ao MAPA, previamente a sua implementação.

Seção XIV

Das Especificações e Metodologias de Análise

Art. 40. A adequação de especificações e de métodos analíticos baseada em compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação para o produto de uso veterinário independe de autorização prévia, devendo ser comunicada ao MAPA antes da sua implementação, acompanhada da seguinte documentação:

I - apresentação da nova especificação; e

II- referência farmacopéica ou literatura científica que ampara a alteração.

Art. 41A ampliação de faixa de especificação da substância ativa e de outros parâmetros da qualidade, sem alteração de fórmula, depende de autorização prévia e deve ser solicitada ao MAPA previamente a sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos:

I - apresentação da nova especificação; e

II- referência farmacopéica ou literatura científica que justifique a alteração.

Art. 42. A alteração da metodologia analítica de controle do produto de uso veterinário independe de autorização prévia, devendo ser comunicada ao MAPA previamente a sua implementação, acompanhada dos seguintes documentos:

I- resumo dos métodos anteriormente aprovados;

II - procedimentos detalhados dos novos métodos e sua finalidade;

III -relatório de validação ou de avaliação de desempenho da metodologia analítica, no caso de métodos não farmacopéicos, oficiais ou normalizados;

IV - cópia das monografias ou dos métodos, no caso de métodos farmacopéicos, oficiais ou normalizados; e

IV - referências bibliográficas, se aplicável.

Parágrafo único. No caso de produtos biológicos, devem ser observadas as especificações e metodologias de análise previamente estabelecidas pelo MAPA, quando existentes.

CAPITULO III

Das Disposições Finais

Art. 43. A documentação apresentada para alteração de registro deve estar acompanhada de relatório técnico atualizado bem como de justificativa técnica para a alteração pretendida.

ANEXO I

Art. 44. Quando forem constatadas não conformidades na implementação de alterações que não necessitam de aprovação prévia, o MAPA poderá, a qualquer tempo, autuar o estabelecimento, determinara suspensão da fabricação, distribuição e comercialização do produto, ou ainda, o seu recolhimento e destruição.

Parágrafo único. No caso de detecção de não conformidades descritas no caput, o MAPA poderá determinar o restabelecimento das condições anteriores às alterações de registro implementadas.

Art. 45. A suspensão ou retorno da fabricação de um produto deve ser previamente comunicado ao MAPA pelo detentor de seu registro.

§ 1º. O comunicado de suspensão de que trata o caput deste artigo deve estar acompanhado de justificativa e indicação do prazo previsto para reativação da fabricação do produto, observando a vigência do seu registro e as condições estabelecidas para a sua renovação.

§ 2ºA suspensão a que se refere o caput não poderá ser superior a cinco anos, sob pena de cancelamento do registro.

Art. 46. As alterações de registro de produtos de uso veterinário não contempladas nesta Instrução Normativa devem ser solicitadas ao MAPA, acompanhadas das justificativas e informações relevantes.

Art. 47. O cancelamento do registro de produto de uso veterinário a pedido do interessado será concedido mediante solicitação do detentor do registro do produto ao MAPA acompanhada dos seguintes documentos:

I-certificado original de registro do produto e última renovação, quando for o caso;

II - relatório informando o quantitativo das partidas do produto existentes em estoque, fabricadas anteriormente, a data da solicitação do cancelamento do registro, com indicação das datas da fabricação e do vencimento; e

III - quantitativo em estoque de embalagens e material de rotulagem e propaganda, a ser destruído.

Art. 48. A presente Instrução Normativa não isenta da obrigatoriedade do cumprimento e observação das demais legislações vigentes relacionadas a produtos de uso veterinário.

Art. 49. A presente Instrução Normativa não se aplica para medicamentos dinamizados e kits para diagnóstico de doenças

Art. 50. No caso dos aditivos melhoradores de desempenho e anticoccidianos, os parâmetros a serem testados nos estudos de similaridade entre lotes e equivalência farmacêutica, serão definidos em ato específico.

Art. 51. Nos casos em que ocorrer a adoção, por parte do Brasil, de valores mais restritivos de Limite Máximo de Resíduos (LMR), será necessário apresentar estudo de depleção de resíduos ou novo cálculo baseado em estudos já realizados, de modo a garantir que o período de carência estabelecido para o produto se mantenha adequado.

Art. 52. Quando requeridos estudos de eficácia para alterações de registro de produtos biológicos, incluem-se os estudos para duração de imunidade, quando aplicáveis.

Art. 53 As alterações de registro que requeiram aprovação prévia devem ser protocoladas e aguardar análise e manifestação favorável do MAPA para serem implementadas.

§1º Após a aprovação a empresa terá até 180 (cento e oitenta) dias para implementação da modificação, exceto quando houver manifestação contrária do MAPA.

§2º Após a produção do primeiro lote com a mudança aprovada, não será permitida a produção de lotes em condição diferente.

Art. 54. As alterações de registro que não requeiram aprovação prévia devem ser comunicadas ao MAPA com 45 dias de antecedência à sua implementação;

§1º Após a produção do primeiro lote com a mudança comunicada, não será permitida a produção de lotes em condição diferente.

Art. 55 Quando ocorrer mais de uma alteração do registro de produto de uso veterinário devem ser atendidas as determinações referentes a cada alteração, observando-se a necessidade de autorização prévia do MAPA quando requerido nesta Instrução Normativa.

LUIS EDUARDO PACIFICI RANGEL

Anexo I

PARÂMETROS A SEREM TESTADOS NOS ESTUDOS DE SIMILARIDADE E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA EM PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO.

Tabela 1.

a. Dos parâmetros físico-químicos a serem testados para comprovação de equivalência farmacêutica nos produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica de formas líquidas e semissólidas.

Forma farmacêutica	Parâmetros testados
Aerossóis	Uniformidade de dose fornecida, quando for o caso; Doseamento da(s) substância(s) ativa(s); Distribuição do Tamanho das partículas (somente para suspensões); Demais parâmetros de solução, suspensão ou emulsão, conforme a forma farmacêutica do concentrado.
Emulsões	Aspectos físicos; Doseamento da(s) substância(s) ativa(s); Densidade; Tamanho médio de partículas; Homogeneidade; pH; Perfil ou Teste de Dissolução (quando se tratar de uso oral);Viscosidade; Material particulado (no caso de produtos injetáveis).
Soluções	Aspectos físicos (incluindo turbidez, precipitação e transparência); Doseamento da(s) substância(s) ativa(s);Densidade (peso/volume); Perfil ou Teste de Dissolução (quando se tratar de uso oral); pH (apenas para soluções aquosas); Material particulado (no caso de produtos injetáveis).
	Aspectos físicos; Doseamento da(s) substância(s) ativa(s); Facilidade de ressuspensão;

Suspensões	Perfil ou Teste de Dissolução (quando se tratar de uso oral); pH (preparações aquosas); Tamanho das partículas; Viscosidade; Material particulado (no caso de produtos injetáveis).
Pastas, géis e pomadas	Aspectos físicos; Doseamento da(s) substância(s) ativa(s); Palatabilidade (quando apropriado); Perfil ou Teste de Dissolução (quando se tratar de uso oral); Uniformidade de conteúdo (no caso de produtos de dose unitária); Viscosidade.

b. Outras metodologias, parâmetros e critérios podem ser aceitos desde que justificados tecnicamente.

Tabela 2.

a. Dos parâmetros físico-químicos a serem testados para comprovação de equivalência farmacêutica nos produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica de formas sólidas

Forma farmacêutica	Parâmetros testados
Cápsulas	Aspectos físicos; Doseamento da(s) substância(s) ativa(s); Integridade; Perfil de dissolução (quando se tratar de equivalência farmacêutica); Teste de dissolução (para estudo de similaridade); Teste de desintegração; Uniformidade de conteúdo.
Coleiras/brincos	Aspectos físicos; Doseamento da(s) substância(s) ativa(s); Uniformidade de conteúdo.
Comprimidos	Aspectos físicos; Doseamento da(s) substância(s) ativa(s); Dureza; Friabilidade (para comprimidos não revestidos); Perfil de dissolução (quando se tratar de equivalência farmacêutica); Teste de dissolução (para estudo de similaridade entre dois ou mais lotes); Teste de desintegração; Umidade; Uniformidade de conteúdo.
Grânulos	Aspectos físicos; Doseamento da(s) substância(s) ativa(s); Granulometria; Perfil de dissolução (para produtos orais); Umidade; Uniformidade de conteúdo (no caso de produtos de dose unitária).
Implantes	Aspectos físicos; Doseamento da(s) substância(s) ativa(s); Dureza (quando apropriado); Friabilidade (quando apropriado); Umidade (quando apropriado); Uniformidade de conteúdo.
Pós	Aspectos físicos; Doseamento da(s) substância(s) ativa(s); Granulometria; Perfil de dissolução quando se tratar de equivalência farmacêutica (medicamento de uso oral); Teste de dissolução para estudo de similaridade (medicamento de uso oral); Requisitos de solução ou suspensão (quando for necessária a reconstituição antes do uso); Umidade.

Tabela3. Dos parâmetros microbiológicos a serem testados para comprovação de equivalência farmacêutica nos produtos de uso veterinário de natureza farmacêutica,

Produtos não estéreis (seguir VICH GL 39, árvore de decisão 8)	Contagem microbiológica Ausência de patógenos (conforme a via de administração)
Produtos estéreis	Esterilidade Endotoxinas bacterianas /pirogênios (apenas para injetáveis)

Obs.: Todas as formas farmacêuticas oftálmicas, injetáveis e intramamárias devem cumprir com o parâmetro microbiológico de esterilidade.

ANEXO II

LIMITES PARA ALTERAÇÕES QUANTITATIVAS DE EXCIPIENTES DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

Classe de excipiente	Limite de alteração
1 Diluentes	± 5,0%
2. Desintegrantes	
2.1. Amido	± 3,0%
2.2. Outros	± 1,0%
3. Aglutinantes	± 0,5%
4. Lubrificantes	
4.1 Estearato de magnésio ou cálcio	± 0,25%
4.2 Outros	± 1,0%
5 Deslizantes	
5.1 Talco	± 1,0%
5.2 Outros	± 0,1%
6.Filmes de revestimento	± 1,0%

D.O.U., 23/12/2016 - Seção 1, Página 88