

ANEXO I

REGULAMENTO TÉCNICO PARA A FABRICAÇÃO, O CONTROLE DE QUALIDADE, A COMERCIALIZAÇÃO E O EMPREGO DE PRODUTOS ANTIMICROBIANOS DE USO VETERINÁRIO

Art. 1º Este Regulamento Técnico visa estabelecer as normas complementares para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego dos produtos antimicrobianos de uso veterinário, produzidos no país ou importados, utilizados em espécies animais terrestres e aquáticas, incluindo os antissépticos, a fim de garantir um nível adequado de proteção aos animais, à saúde humana e ao meio ambiente.

CAPÍTULO I DAS DEFINIÇÕES

Art. 2º Para efeito deste Regulamento, considera-se:

I - insumo farmacêutico ativo antimicrobiano: antibiótico ou agente antimicrobiano utilizado como ingrediente ativo em preparações farmacêuticas;

II - antibiótico: substância química produzida ou derivada de micro-organismos que, em baixa concentração, inviabiliza ou inibe o crescimento de micro-organismos causadores de doenças;

III - antimicrobiano: qualquer substância que, em baixa concentração, exerce toxicidade seletiva contra micro-organismos;

IV - sinérgismo de potencialização: fenômeno pelo qual os efeitos farmacológicos de duas ou mais substâncias distintas, administradas em combinação, são maiores do que o efeito observado quando cada uma delas é utilizada isoladamente;

V - sinérgismo de adição: fenômeno pelo qual os efeitos farmacológicos de duas ou mais substâncias distintas, administradas em combinação, são iguais à soma dos efeitos observados na administração individual de cada substância;

VI - limites de aceitação: limites físico-químicos estabelecidos com o objetivo de garantir que o produto permanecerá dentro dos limites de conformidade, durante o seu prazo de validade;

VII - limites de conformidade: limites físico-químicos e microbiológicos dentro dos quais um produto conserva suas características de qualidade, segurança e eficácia;

VIII - concentração inibitória mínima (CIM): é a menor concentração (expressa em mg/L, µg/mL ou UI/mL) de um agente antimicrobiano capaz de inibir o crescimento microbiano; as determinações de CIM devem obedecer aos protocolos internacionais padronizados pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI);

IX - concentração bactericida mínima (CBM): é a menor concentração de um agente antimicrobiano capaz de reduzir a contagem microbiana em 99,9%; as determinações de CBM devem obedecer aos protocolos internacionais padronizados pelo CLSI;

X - resíduos de produtos veterinários: são as substâncias originais e seus metabólitos em qualquer porção comestível do produto animal;

XI - limite máximo de resíduo (LMR): é a concentração máxima permitida do resíduo de um produto de uso veterinário no alimento de origem animal, que é legalmente permitida ou reconhecida como segura à saúde do consumidor;

XII - período de carência ou período de retirada: é o intervalo de tempo entre a suspensão da administração do produto veterinário até o momento em que os resíduos

de relevância toxicológica, nas matrizes estudadas, sejam iguais ou inferiores aos LMRs estabelecidos;

XIII - denominação comum brasileira (DCB): denominação do ingrediente farmacêutico ativo, aprovada pelo Brasil de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde;

XIV - denominação comum internacional (DCI): denominação do ingrediente farmacêutico ativo, aprovada pela Organização Mundial da Saúde (OMS); e

XV - Chemical Abstracts Service Registry Number (CAS): número de registro atribuído pelo Chemical Abstracts Service, órgão da Sociedade Americana de Química (American Chemical Society).

CAPÍTULO II DO RELATÓRIO TÉCNICO

Art. 3º O relatório técnico apresentado pela empresa proprietária do produto ou pelo seu representante legal no país, quando se tratar de produto importado ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), para o licenciamento e renovação de licença de produto antimicrobiano de uso veterinário, deve conter, além do exigido pelo Decreto no 5.053, de 22 de abril de 2004, e demais atos normativos complementares, as informações dispostas no Anexo II desta Instrução Normativa.

Seção I Dos Estudos de Eficácia

Art. 4º Os estudos de eficácia demonstram que o produto antimicrobiano de uso veterinário, na posologia recomendada, possui eficácia contra os agentes etiológicos indicados, em todas as espécies animais para as quais o produto é preconizado.

§ 1º Os estudos de eficácia do produto antimicrobiano de uso veterinário podem ser realizados in vivo com animais infectados natural ou experimentalmente, em condições controladas.

§ 2º Nos estudos de eficácia in vivo do produto antimicrobiano de uso veterinário, podem ser admitidas supressões de agentes etiológicos, desde que o espectro de ação indicado seja comprovado por estudos in vitro que contemplem os valores da CIM ou CBM e sua correlação com o perfil farmacocinético e a concentração plasmática eficaz.

§ 3º Os estudos de eficácia do produto antimicrobiano de uso veterinário podem ser realizados in vivo com animais saudáveis, correlacionando-se o perfil farmacocinético do fármaco administrado e a concentração plasmática eficaz, com os estudos in vitro para a determinação do CIM ou CBM de cada agente etiológico para os quais o produto é indicado.

§ 4º A determinação do CIM e da CBM deve ser realizada de acordo com os protocolos padronizados pelo CLSI; preferencialmente, o estudo deve ser realizado com micro-organismos oriundos de banco de cultura de cepas isoladas no Brasil.

§ 5º O tamanho da amostra utilizada nos estudos de eficácia do produto antimicrobiano de uso veterinário deve ser justificado estatisticamente ou por intermédio de referências internacionalmente reconhecidas.

§ 6º Os estudos de eficácia do produto antimicrobiano de uso veterinário devem conter informações pormenorizadas, abrangendo, no mínimo: sumário, local de realização, pesquisador principal, patrocinador, partida do produto utilizada, descrição do método de criação e alimentação fornecida aos animais, características dos animais estudados, origem e destino dos animais estudados, delineamento experimental,

parâmetros avaliados, análise estatística, resultados, discussão e conclusão. O estabelecimento detentor do registro do produto antimicrobiano de uso veterinário deve manter em arquivo os dados brutos obtidos nos estudos, os quais devem estar disponíveis ao MAPA, pelo período de 10 (dez) anos.

§ 7º Os estudos de eficácia para o produto antimicrobiano de uso veterinário oftálmico, otológico e de uso tópico podem ser realizados in vitro.

§ 8º Para o produto antimicrobiano de uso veterinário a ser administrado misturado à ração ou à água de bebida, devem ser comprovadas a compatibilidade e a estabilidade do produto na mistura ou na solução.

§ 9º Uma formulação de um produto antimicrobiano de uso veterinário é considerada de longa ação ou ação prolongada quando, comparada com outra formulação registrada (com mesmo(s) ativo(s), concentração, via de administração e forma farmacêutica), de ação convencional (não prolongada), do mesmo estabelecimento detentor do registro, obtiver concentração plasmática ou tecidual eficaz mínima, por um período mínimo de tempo 80% (oitenta por cento) superior ao obtido pela formulação registrada.

Seção II Dos Estudos de Segurança

Art. 5º Os estudos de segurança do produto antimicrobiano de uso veterinário avaliam, por intermédio de exames clínicos e laboratoriais, se a administração do produto, na posologia recomendada, causa efeitos nocivos nos animais, além dos previstos nos estudos toxicológicos.

§ 1º Os estudos de segurança do produto antimicrobiano de uso veterinário devem ser realizados em todas as espécies animais para as quais o produto é indicado.

§ 2º O tamanho da amostra utilizada nos estudos de segurança do produto antimicrobiano de uso veterinário deve ser justificado estatisticamente ou por intermédio de referências internacionalmente reconhecidas.

§ 3º Os estudos de segurança do produto antimicrobiano de uso veterinário devem conter informações pormenorizadas, abrangendo, no mínimo: sumário, local de realização, pesquisador principal, patrocinador, lote do produto utilizado, descrição do método de criação e alimentação fornecida aos animais, características dos animais estudados, origem e destino dos animais estudados, delineamento experimental, parâmetros avaliados, análise estatística, resultados, discussão e conclusão. O estabelecimento detentor do registro do produto antimicrobiano de uso veterinário deve manter em arquivo os dados brutos obtidos nos estudos, os quais devem estar disponíveis ao MAPA, pelo período de 10 (dez) anos.

Seção III Dos Estudos para a Determinação do Período de Carência

Art. 6º Os estudos para a determinação do período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário devem ser realizados com a formulação requerida do produto antimicrobiano de uso veterinário, nas espécies-alvo e matrizes recomendadas, utilizando a maior posologia indicada.

§ 1º Nos estudos para a determinação do período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário, são aceitos os LMRs estabelecidos pelo Codex Alimentarius ou em legislação específica e, na ausência destes, os reconhecidos internacionalmente e aceitos pelo MAPA.

§ 2º Quando ocorrerem alterações nos LMRs já estabelecidos, a empresa deve refazer os estudos de forma a determinar o novo período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário.

§ 3º Quando houver evidência de que o período de carência aprovado não é suficiente para atender ao LMR recomendado, o MAPA determinará que a empresa detentora do registro refaça os estudos para a determinação do período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário.

§ 4º O tamanho da amostra utilizada nos estudos para a determinação do período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário deve ser justificado estatisticamente ou por intermédio de referências internacionalmente reconhecidas.

§ 5º O cálculo do período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário deve ser feito por interpolação dos dados da curva do gráfico resíduo versus tempo, não sendo permitido cálculo por extrapolação.

§ 6º Todos os dados relativos ao estudo clínico para a determinação do período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário devem ser apresentados, contendo, no mínimo: sumário, protocolo experimental, local de realização, lote do produto utilizado, pesquisador principal, patrocinador, descrição do método de criação e alimentação fornecida aos animais, características dos animais estudados, origem e destino dos animais estudados, delineamento experimental, parâmetros avaliados, análise estatística, resultados (como auxílio de tabelas, gráficos, laudos analíticos e cromatogramas), discussão e conclusão. O estabelecimento detentor do registro do produto antimicrobiano de uso veterinário deve manter em arquivo os dados brutos obtidos nos estudos, os quais devem estar disponíveis ao MAPA, pelo período de 10 (dez) anos.

§ 7º O período de carência do produto antimicrobiano de uso veterinário de longa ação ou ação prolongada deve ser maior quando comparado com outra formulação análoga de ação convencional (não prolongada), assegurando-se a sua total eliminação antes de destinarse o animal ao abate ou o produto de origem animal para o consumo ou a produção de derivados.

Seção IV Dos Desinfetantes de Uso Veterinário

Art. 7º O estudo de eficácia do desinfetante de uso veterinário deve ser realizado por meio de teste recomendado em bibliografia científica reconhecida pelo MAPA ou método desenvolvido e validado pelo fabricante.

Art. 8º A descrição dos componentes da fórmula do desinfetante de uso veterinário deve seguir as DCBs e, na sua ausência, as DCIs ou CAS.

Art. 9º As indicações de uso do desinfetante de uso veterinário devem ser feitas pela especificação do gênero dos agentes etiológicos sensíveis.

Art. 10. No modo de usar do desinfetante de uso veterinário, deve ser indicado, para cada caso, as diluições, o tempo de atuação eficaz, o local e o modo de aplicação, as limitações de emprego e os fatores interferentes.

Art. 11. Devem ser evidenciados os cuidados na manipulação e aplicação do desinfetante de uso veterinário, bem como os principais efeitos adversos, quando conhecidos.

CAPÍTULO III DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 12. O produto antimicrobiano de uso veterinário de administração intramamária deve ser estéril.

Parágrafo único. Os estabelecimentos detentores do registro de produtos antimicrobianos de uso veterinário intramamário, que não estejam classificados nem produzidos como produtos estéreis, dispõem do prazo de até dois anos, a contar da data de publicação desta Instrução Normativa, para se adequarem às exigências deste regulamento.

Art. 13. O produto antimicrobiano de uso veterinário com associação de agentes antimicrobianos deve apresentar sinergismo de potencialização comprovado e o produto antimicrobiano de uso veterinário com associação de agentes antimicrobianos e outras categorias de fármacos deve apresentar, no mínimo, sinergismo de adição comprovado.

Parágrafo único. Os estabelecimentos detentores do registro de produtos antimicrobianos de uso veterinário, contendo associações de fármacos, dispõem do prazo de até quatro anos, a contar da data de publicação desta Instrução Normativa, para demonstrarem o sinergismo advindo da associação existente ou para alterarem a formulação do produto, de forma a se adequarem às exigências deste regulamento.

Art. 14. Os estabelecimentos detentores do registro de produtos antimicrobianos de uso veterinário com indicação de uso em animais destinados à produção de alimentos, sem a especificação do período de carência, dispõem de um prazo de até dois anos, a contar da data da publicação desta Instrução Normativa, para apresentarem os estudos que demonstrem o período de carência a ser observado, de forma a se adequarem às exigências deste regulamento.

Art. 15. Os estabelecimentos detentores do registro de produtos antimicrobianos de uso veterinário de longa ação ou ação prolongada dispõem do prazo de até dois anos para demonstrarem que seus produtos, quando comparados com outra formulação registrada de ação convencional (não prolongada), obtêm concentração plasmática ou tecidual eficaz mínima, por um período mínimo de tempo 80% (oitenta por cento) superior ao período de tempo obtido pela formulação de ação convencional.

Parágrafo único. No caso de não comprovação da longa ação ou ação prolongada, o estabelecimento deve solicitar a adequação dos seus registros.

Art. 16. As indicações de uso dos produtos antimicrobianos de uso veterinário para determinada patologia devem ser feitas pela especificação da(s) espécie(s) do(s) agente(s) etiológico(s) sensível(is) e a espécie animal em que atua, não sendo aceita apenas a indicação do agente em determinado gênero.

Art. 17. O produto antimicrobiano de uso veterinário utilizado em terapêutica, quando indicado como aditivo zootécnico melhorador de desempenho ou como conservante de alimento para animais, deve apresentar eficácia e segurança comprovadas na quantidade e espécies alvo para as quais o produto é indicado.

Art. 18. Os anfenicóis, tetraciclina, beta lactâmicos (benzilpenicilâmicos e cefalosporinas), quinolonas e sulfonamidas sistêmicas são de uso exclusivo em produtos antimicrobianos de uso veterinário, sendo vedada a sua utilização como aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho ou como conservantes de alimentos para animais.

Art. 19. Todos os estudos clínicos de que trata este regulamento devem ser realizados em conformidade com as boas práticas clínicas veterinárias, de acordo com referências reconhecidas nacional ou internacionalmente.

Art. 20. Na bula do produto antimicrobiano de uso veterinário, devem constar informações resumidas sobre a farmacodinâmica e farmacocinética do(s) seu(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s).

Art. 21. Os produtos antimicrobianos de uso veterinário só podem ser comercializados ao usuário sob prescrição do Médico Veterinário, devendo a informação "VENDA SOB PRESCRIÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO" constar, em destaque, na sua rotulagem.