

Parágrafo único. Para as espécies-alvo, os estudos devem utilizar os IFA radiomarcados no medicamento veterinário.

Art. 7º Os estudos de metabolismo com animais produtores de alimentos devem permitir a definição dos resíduos marcadores, da razão de resíduos marcadores para resíduos totais e do tecido comestível selecionado para monitorar os resíduos marcadores na espécie-alvo.

Parágrafo único. Os resíduos marcadores devem possuir um método de análise validado para quantificar sua concentração no produto de origem animal.

Art. 8º Os estudos toxicológicos devem incluir os ensaios de:

- I - genotoxicidade;
- II - toxicidade aguda;
- III - toxicidade de doses repetidas;
- IV - toxicidade sobre a reprodução (multigeração);
- V - toxicidade sobre o desenvolvimento; e
- VI - toxicidade crônica ou carcinogenicidade.

§ 1º Estudos adicionais de neurotoxicidade, imunotoxicidade, alergenicidade ou disfunção endócrina podem ser exigidos para identificação de efeitos específicos relacionados à estrutura, classe e modo de ação dos IFA ou seus metabólitos.

§ 2º A ausência de qualquer um dos estudos listados no caput desse artigo deve ser tecnicamente justificada.

Art. 9º Os estudos microbiológicos devem avaliar:

I - potenciais efeitos sobre a barreira de colonização do trato intestinal humano; e

II - o aumento da resistência em bactérias residentes no cólon humano.

Art. 10. Os estudos de depleção de resíduos devem ser realizados nos seguintes tecidos:

- I - músculo;
- II - gordura;
- III - fígado;
- IV - rim; e
- V - leite, ovos e mel, quando aplicável.

§1º No caso de peixes, o disposto no inciso I inclui a pele em proporções naturais.

§2º No caso de aves e suínos, o disposto no inciso II inclui a pele em proporções naturais.

§3º Os estudos de depleção de resíduos devem ser realizados na espécie-alvo e incluir informações sobre os resíduos totais, resíduos livres e resíduos ligados nos diferentes tecidos.

§4º Os estudos de depleção de resíduos devem ser realizados com as formulações disponíveis, nas vias de administração e nas espécies-alvo, utilizando a dose e a duração de tratamento máximos recomendados.

§5º Para formulações injetáveis intramusculares ou subcutâneas contendo IFA com preocupação em relação à DRfA, devem ser incluídos os dados de depleção de resíduos no sítio da injeção.

§6º Os estudos de depleção de resíduos em aquicultura devem conter os dados da temperatura da água em todos os dias do ensaio.

§7º Os estudos de depleção de resíduos não podem ser realizados por período inferior ao período de carência proposto pelo interessado para justificar o LMR sugerido.

§8º Os estudos de depleção de resíduos devem conter os dados brutos.

§9º Deve ser apresentada a descrição detalhada do método de análise e os parâmetros de validação do método para a determinação dos resíduos nos tecidos, ovos, leite ou mel.

§10. Além dos parâmetros de desempenho, deve ser informada a eficiência de extração ou recuperação.

CAPÍTULO III

INGESTÃO DIÁRIA ACEITÁVEL (IDA), DOSE DE REFERÊNCIA AGUDA (DRfA) E LIMITE MÁXIMO DE RESÍDUOS (LMR)

Art. 11. A IDA e a DRfA são definidas com base nos resultados dos estudos toxicológicos.

§ 1º Para IFA e seus metabólitos com ação antimicrobiana, a IDA e a DRfA são definidas com base nos resultados dos estudos toxicológicos e microbiológicos, adotando-se o menor valor encontrado nestes estudos.

§ 2º Não é definida IDA para IFA e seus metabólitos quando a avaliação de risco indicar mutagenicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade ou efeitos adversos na reprodução ou desenvolvimento.

Art. 12. O LMR é definido com base nos resultados dos estudos de depleção.

§1º O LMR não recomendado é adotado quando, com base na informação científica disponível, conclui-se que não há um nível seguro de resíduos que represente um risco aceitável à saúde humana.

§2º Não é necessário definir LMR para situações com ampla margem de segurança, quando o IFA e seus metabólitos:

- I - não possuírem significância toxicológica;
- II - forem reconhecidos como seguros;
- III - forem fracamente absorvidos ou biodisponíveis;
- IV - forem rapidamente metabolizados ou eliminados;
- V - forem componentes presentes na alimentação humana;
- VI - representarem uma pequena fração da produção endógena do organismo; e
- VII - tiverem presença improvável nos alimentos de origem animal ou apresentarem resíduos cuja exposição represente risco improvável à população.

Art. 13. A IDA, a DRfA, quando aplicável, e o LMR para insumos farmacêuticos ativos (IFA) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal estão definidos no Anexo I da Instrução Normativa - IN nº 162, de 1º de julho de 2022.

§1º Os IFA e seus metabólitos com LMR não necessário constam no Anexo II da Instrução Normativa - IN nº 162, de 2022.

§2º Os IFA com LMR não recomendado constam no Anexo III da Instrução Normativa - IN nº 162, de 2022.

CAPÍTULO IV

AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO RISCO

Art. 14. A avaliação da exposição crônica aos resíduos de medicamentos veterinários é realizada por meio da IDMT.

§ 1º Quando a estimativa de IDMT ultrapassar a IDA, a avaliação da exposição deve ser refinada utilizando-se o cálculo da IDE ou por meio de abordagem similar internacionalmente aceita.

§ 2º Em caso de IFA dual, a avaliação da exposição crônica deve considerar conjuntamente o emprego do medicamento veterinário e do agrotóxico.

Art. 15. Para o cálculo de exposição, é adotado:

- I - o consumo diário médio per capita do alimento, para exposição crônica; e
- II - o consumo máximo possível do alimento em um período de 24 horas, para exposição aguda.

Art. 16. Quando os dados de concentração de resíduos encontrados nos estudos de depleção estiverem abaixo do limite de quantificação do método de análise, devem ser considerados o limite de quantificação do método dividido por dois.

Art. 17. Para os resíduos de medicamentos veterinários que possuem dose de referência aguda (DRfA) especificada, deve ser estimada a exposição alimentar aguda no período de 24 horas.

Art. 18. Quando o LMR ou a concentração elevada de resíduos obtida a partir de estudos de depleção variarem nas diferentes espécies animais, para a maior porção consumida, deve ser considerado o maior LMR definido ou a maior concentração de resíduos obtida.

Art. 19. Para caracterização do risco, a IDA e a DRfA devem ser comparadas com as estimativas de exposição.

§ 1º Quando a estimativa de exposição for menor ou igual à IDA e à DRfA, o LMR será adotado pela Anvisa.

§ 2º Quando a estimativa de exposição for maior do que a IDA ou a DRfA, serão adotados os seguintes procedimentos:

- I - refinamento da avaliação de exposição;
- II - restrição de uso para algumas espécies animais; ou
- III - revisão do período de carência e/ou das boas práticas veterinárias.

Art. 20. Emergências que envolvam risco à saúde animal são consideradas prioritárias para a avaliação de risco de medicamentos veterinários e o estabelecimento da IDA, da DRfA, quando aplicável, e do LMR.

Art. 21. O risco à saúde humana devido ao emprego de medicamentos veterinários em animais pode ser reavaliado a qualquer tempo e, sempre que justificado, a IDA, a DRfA, quando aplicável, e o LMR podem ser alterados ou excluídos.

CAPÍTULO V

AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE

Art. 22. Os produtos de origem animal devem observar os LMR estabelecidos nos Anexos I e II da Instrução Normativa - IN nº 162, de 2022.

Parágrafo único. Não podem ser detectados nos alimentos de origem animal resíduos de IFA ou seus metabólitos que:

- I - não constem nos Anexos I ou II da Instrução Normativa - IN nº 162, de 2022; ou
- II - possuam LMR não recomendado, conforme Anexo III da Instrução Normativa - IN nº 162, de 2022.

Art. 23. Os laboratórios que executam a determinação de resíduos de produtos de uso veterinário em alimentos devem utilizar metodologia analítica validada.

§ 1º Os métodos provenientes de regulamentos técnicos, compêndios oficiais, compêndios de aceitação internacional e métodos validados por estudos colaborativos devem ser verificados nas condições do laboratório.

§ 2º Os métodos desenvolvidos ou modificados pelo próprio laboratório devem ser validados para demonstrar a adequação ao seu propósito conforme critérios de desempenho definidos nas Diretrizes do Codex Alimentarius sobre o Planejamento e a Implementação de Programas Nacionais Regulatórios para Garantir a Segurança Alimentar Referente ao Uso de Produtos de Uso Veterinário em Animais Produtores de Alimentos (CAC/GL 71-2009), suas atualizações ou outra referência internacionalmente aceita.

CAPÍTULO VI

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 24. Para medicamentos veterinários registrados no país até 26 de dezembro de 2019 e que contenham em sua formulação IFA sem LMR definido na Instrução Normativa - IN nº 162, de 2022, o interessado deve apresentar, no prazo de 5 (cinco) anos a partir da referida data, documentação que subsidie o estabelecimento de IDA e LMR.

§ 1º Esse período pode ser prorrogado uma vez, por um prazo máximo de 2 (dois) anos, se for demonstrado que tal prorrogação é necessária para a conclusão dos estudos científicos em curso.

§ 2º Para a situação prevista no caput desse artigo, a matriz analisada pode conter no máximo 10 (dez) microgramas por quilo.

Art. 25. Para IFA presentes em medicamentos veterinários registrados no país até 26 de dezembro de 2019, com longo histórico de uso e sem evidências de efeitos adversos em humanos, para os quais não existam LMR definidos no Codex Alimentarius, será adotado um LMR de 10 (dez) microgramas por quilo, a partir de uma análise caso a caso.

Art. 26. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 27. Fica revogada a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 328, de 19 de dezembro de 2019, publicada no Diário Oficial da União nº 249, de 26 de dezembro de 2019, Seção 1, pág. 82.

Art. 28. Esta Resolução entra em vigor em 1º de setembro de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 158, DE 1º DE JULHO DE 2022

Dispõe sobre a produção de lotes-piloto de medicamentos.

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 172, IV, aliado ao art. 187, VII do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve, ad referendum, adotar a seguinte Instrução Normativa e determinar a sua publicação.

Art. 1º Esta Instrução Normativa dispõe sobre a produção de lotes-piloto de medicamentos para fins de registro e modificações pós-registro de medicamentos.

Art. 2º Define-se como lote-piloto um lote de produto farmacêutico produzido por um processo representativo e reprodutivo de um lote de produção em escala industrial.

Parágrafo único. O lote-piloto deve buscar reproduzir ao máximo as condições técnicas, operacionais e de processos de fabricação do lote industrial proposto, e assegurar um alto nível de segurança para que o produto e o processo sejam reproduzidos em escala industrial.

Art. 3º Para a produção de lotes-piloto podem ser usados equipamentos industriais, sendo admissível a existência de planta piloto contendo equipamentos com capacidade reduzida e de mesmo princípio de funcionamento ao utilizado na produção do lote industrial.

Art. 4º Os lotes-piloto devem ser fabricados conforme as Boas Práticas de Fabricação.

Art. 5º Para efeitos de controle sanitário da produção de lotes-piloto, a empresa deve manter registrada documentação contendo as seguintes informações:

- I - data prevista do início de fabricação;
- II - medicamento que será fabricado na escala piloto e sua forma farmacêutica;
- III - número do lote-piloto;
- IV - tamanho do(s) lote(s)-piloto a ser(em) fabricado(s);
- V - tamanhos mínimo e máximo dos lotes industriais a serem produzidos;
- VI - descrição de todas as etapas do processo de produção com a descrição dos equipamentos utilizados, constando a capacidade máxima nominal de produção de cada um deles; e
- VII - metodologia de controle em processo e do controle de qualidade do produto acabado.

Art. 6º Para a produção dos lotes-piloto para fins de petições de registro, a empresa solicitante deve fabricar pelo menos três lotes do medicamento com quantidade equivalente a, no mínimo, 10% do lote industrial previsto ou a capacidade mínima do equipamento industrial.

Art. 7º Para a produção dos lotes-piloto para fins de petições pós-registro, a empresa solicitante deve fabricar lote(s) do medicamento conforme legislação específica vigente, com quantidade equivalente a, no mínimo, 10% do lote industrial previsto ou a capacidade mínima do equipamento industrial.

Art. 8º No caso de sólidos, deve ser considerada a quantidade mínima de 100.000 unidades farmacotécnicas ou 10% do lote industrial, a que for maior.

Parágrafo único. Lotes de sólidos menores que 100.000 unidades farmacotécnicas podem ser apresentados para fins de registro e pós-registro, desde que seu tamanho corresponda ao do lote industrial pretendido.

Art. 9º Para mudanças de tamanho de lote, a empresa deve seguir a norma específica de alterações pós-registro.

Art. 10. Não são permitidos lotes-piloto com quantitativos diferentes dos lotes industriais nas seguintes condições:

- I - medicamentos específicos, cuja concentração do princípio ativo esteja na ordem de dosagem abaixo de 0,99 miligramas por unidade posológica; e



II - medicamentos novos, similares e genéricos, cuja concentração do princípio ativo em relação à fórmula seja inferior a 2% (dois por cento).

Art. 11. A análise do processo de registro ou de uma petição pós-registro pode ser condicionada ou subsidiada pelos resultados da inspeção desses lotes-piloto.

Art. 12. Somente lotes-piloto da forma farmacêutica suspensão não extemporânea devem obrigatoriamente ser acondicionados em sua totalidade na sua embalagem primária.

Art. 13. Os lotes-pilotos cujos registros forem deferidos e que atendam às condições exigidas nesta Instrução Normativa, podem ser disponibilizados para a utilização, a critério do fabricante, após a concessão do registro, com a devida menção do prazo de validade do produto, contado à partir da sua data de efetiva fabricação.

Art. 14. Caso o pedido de registro ou mudança pós-registro seja indeferido, os produtos decorrentes dos lotes-piloto devem ser destruídos, com a comunicação aos órgãos competentes.

§ 1º Para os lotes-piloto cujos registros ou mudanças pós-registro forem indeferidos, a documentação a que se refere o art. 5º desta Instrução Normativa deve ser mantida por pelo menos por dois anos, incluindo a documentação relativa à destinação dada a estes produtos.

§ 2º A documentação a que se refere o art. 5º desta Instrução Normativa pode ser destruída antes do prazo determinado, desde que autorizada por autoridade sanitária competente, que documente o fato.

Art. 15. Para os lotes-piloto cujos registros forem deferidos, a documentação a que se refere o art. 5º desta Instrução Normativa deve ser arquivada e mantida pelo detentor do registro durante a vigência do registro do medicamento.

Art. 16. Fica revogada a Instrução Normativa- IN nº 2, de 30 de março de 2009, publicada no Diário Oficial da União nº 62, de 1º de abril de 2009, Seção 1, pág. 41.

Art. 17. Esta Instrução Normativa entra em vigor em 1º de agosto de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 159, DE 1º DE JULHO DE 2022

Estabelece as listas das partes de espécies vegetais autorizadas para o preparo de chás e para o uso como especiarias.

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 172, IV, aliado ao art. 187, VII do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve, ad referendum, adotar a seguinte Instrução Normativa e determinar a sua publicação.

Art. 1º Esta Instrução Normativa estabelece, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 725, de 1º de julho de 2022, as listas das partes de espécies vegetais autorizadas para o preparo de chás e para uso como especiarias.

§ 1º O Anexo I desta Instrução Normativa estabelece a lista das partes de espécies vegetais autorizadas para o preparo de chás, contendo o nome comum da espécie vegetal, a partes do vegetal autorizada, o nome científico da espécie vegetal e os requisitos complementares.

§ 2º O Anexo II desta Instrução Normativa estabelece a lista das partes de espécies vegetais autorizadas para uso como especiarias, contendo o nome comum da espécie vegetal, as partes do vegetal autorizada e o nome científico da espécie vegetal.

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor no dia 1º de setembro de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES
Diretor-Presidente

ANEXO I

LISTA DAS PARTES DE ESPÉCIES VEGETAIS AUTORIZADAS PARA O PREPARO DE CHÁS

NOME COMUM DA ESPÉCIE VEGETAL	PARTES DO VEGETAL AUTORIZADA	NOME CIENTÍFICO DA ESPÉCIE VEGETAL	REQUISITOS COMPLEMENTARES
Abacaxi	infrutescência (casca e polpa dos frutos)	<i>Bromelia ananas</i> L.	
Acerola	frutos	<i>Malpighia glabra</i> L.	
Ameixa	frutos	<i>Prunus domestica</i> L.	
Amora	frutos	<i>Rubus</i> spp	
Ananás	infrutescência (casca e polpa dos frutos)	<i>Ananas sativus</i> Schult. & Schult. F	
Banana caturra e banana-nanica	frutos	<i>Musa sinensis</i> L.	
Banana-de-são-tomé, banana-maçã, banana-ouro, banana-prata	frutos	<i>Musa paradisiaca</i> L.	
Banana-da-terra	frutos	<i>Musa sapientum</i> L.	
Baunilha	frutos	<i>Vanilla aromatica</i> Swart.	
Beterraba	raízes	<i>Beta vulgaris</i> L.	
Boldo	folhas	<i>Pneumus boldus</i> Molina	O rótulo do produto contendo essa espécie deve conter as seguintes informações em destaque e negrito: "Portadores de enfermidades hepáticas ou renais devem consultar o médico antes de consumir o produto" e "Não consumir de forma contínua por mais de quatro semanas.
Camomila ou Maçanilha	capítulos florais	<i>Matricaria recutita</i> L. e <i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rauscher	
Capim-limão ou capim-santo ou capim-cidreira ou capim-cidró ou chá de Estrada	folhas	<i>Cymbopogon citratus</i> Stapf	
Carqueja	folhas	<i>Baccharis genistelloides</i> (Lamarck) Persoon	
Cassis ou groselha negra	frutos	<i>Ribes nigrum</i> L.	
Cereja	frutos (sem semente)	<i>Prunus serotina</i> Ehrh	
Chá preto ou chá verde ou chá branco	folhas e talos	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	
Chicória	folhas e raízes	<i>Cichorium intybus</i> L.	Essa espécie somente pode ser usada de forma complementar às demais espécies vegetais autorizadas.
Cenoura	raízes	<i>Daucus carota</i> L.	
Cranberry	fruto	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton	
Damasco ou Apricot	frutos (sem sementes)	<i>Prunus armeciaca</i> L.	
Erva-cidreira ou melissa	folhas e ramos	<i>Melissa officinalis</i> L.	
Erva-mate ou mate verde ou mate tostado	folhas e talos	<i>Ilex paraguariensis</i> St. Hil.	
Erva-doce ou anis ou anis doce	frutos	<i>Pimpinella anisum</i> L.	
Estévia	folhas	<i>Stevia rebaudiana</i> Bert	Essa espécie somente pode ser usada de forma complementar às demais espécies vegetais autorizadas.
Framboesa	frutos	<i>Rubus idaeus</i> L.	
Funcho ou erva-doce-nacional	frutos	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	
Groselha	frutos	<i>Ribes rubrum</i> L.	
Guaraná	sementes	<i>Paullinia cupana</i> L.	
Hibisco	flores	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	
Hortelã ou Hortelã Pimenta ou Menta	folhas e ramos	<i>Mentha piperita</i> L.	
Hortelã ou Menta ou Hortelã doce ou Menta doce	folhas e ramos	<i>Mentha arvensis</i> L.	
Jasmim	flores	<i>Jasminum officinale</i> L.	
Laranja amarga e laranja-doce	casca dos frutos, folhas e flores	<i>Citrus aurantium</i> L. ou <i>Citrus vulgaris</i> Risso e <i>Citrus sinensis</i> Osbeck	
Limão e limão-doce	frutos, casca dos frutos, folhas e flores	<i>Citrus limmonia</i> Osbeck ou <i>Citrus limonium</i> Risso	
Maçã	frutos	<i>Pyrus malus</i> L.	
Mamão ou papaia	frutos	<i>Carica papaya</i> L.	
Manga	frutos	<i>Mangifera indica</i> L.	
Maracujá-açú	polpa dos frutos	<i>Passiflora quadrangularis</i> L.	
Maracujá-azedo	polpa dos frutos	<i>Passiflora edulis</i> F. Flavicarpa Degener	

