

ANEXO C

Instructivo para el registro de kits y material de diagnóstico

1. Nombre comercial del producto

- 1.1. Verificar en la base de datos que el nombre comercial del producto no se encuentre registrado.
- 1.2. El nombre comercial no debe describir efectos o propiedades que el producto no posea o que no puedan demostrarse.
- 1.3. En el caso de productos importados verificar el nombre del producto en el Certificado de libre venta (CLV), certificado de exportabilidad y/o carta de autorización del fabricante.

2. Clasificación

- 2.1. Kits para el diagnóstico de enfermedades.
- 2.2. Kits para la detección de estados fisiológicos o clínicos en los animales.
- 2.3. Reactivos que contengan microorganismos vivos, inactivados o fracciones de estos: como Rosa de Bengala y Tuberculina o derivado proteico purificado (PPD).
- 2.4. Métodos de contraste radiológico.
- 2.5. Sustancias de uso diagnóstico: como la Fluoresceína.

Se puede consultar la clasificación por tipo de molécula o ingrediente activo descrita en el anexo 6 del presente manual.

En caso de existir principios activos, moléculas, sustancias o productos terminados que no consten en la clasificación descrita en el presente manual, dichas sustancias o productos serán clasificados de acuerdo al tipo y/o subtipo que más relación o concordancia tenga, sin descartar que pertenezcan a un nuevo grupo dentro de las categorías ya determinadas por la Agencia.

3. Clasificación arancelaria

- 3.1. El titular de registro debe declarar la clasificación arancelaria (partidas arancelarias, subpartidas arancelarias y códigos complementarios y suplementarios) conforme lo determine la Administración Aduanera.
- 3.2. La clasificación arancelaria declarada en la solicitud de registro del producto es de absoluta responsabilidad del titular de registro y solo podrá ser modificada cumpliendo con el procedimiento y requisitos descritos en el presente manual.
- 3.3. Este requisito solo aplica para productos importados.

4. Solicitante

Se incluirán los datos completos del solicitante de registro, la dirección completa, y el(los) responsable(s) técnico(s).

- 4.1. Nombre:
- 4.2. RUC/RIMPE:
- 4.3. Dirección:
- 4.4. Información del representante legal:

5. Establecimiento fabricante o elaborador por contrato

- 5.1. Nombre:
- 5.2. RUC/RIMPE: aplica para fabricantes nacionales
- 5.3. País de origen:
- 5.4. Dirección:
- 5.5. Tipos de productos autorizados

Para productos importados, el solicitante debe presentar la carta de autorización de la empresa fabricante en el exterior indicando que se encuentra autorizado para realizar todos los trámites ante la Agencia de Regulación y Control Fito y Zoonosanitario relacionados al registro, importación, distribución y comercialización del o los productos de uso veterinario a registrar.

6. Forma farmacéutica

Se autoriza una sola forma farmacéutica por producto.

7. Composición del producto

- 7.1. La composición del producto debe describir lo siguiente:
 - a. **Base** sobre la cual se describe la concentración de cada componente (Ej.: "cada placa contiene:")
 - b. **Ingredientes activos o principios activos:** nombre y concentración del antígeno (Ag), anticuerpo (Ac) o sustancias con acción diagnóstica.
 - c. **Ingredientes no activos:** nombre y concentración de los diluyentes, substratos, soluciones o sustancias que no tienen acción diagnóstica.

Clasificación de los Componentes
Ingredientes activos o principios activos
Anticuerpo 1
Anticuerpo 2
Ingredientes no activos
Diluyente 1
Solución 1

- 7.2. Los componentes deben declararse siempre por sus nombres específicos y con una concentración específica (Ej.: Componente 1 ...10 %).
- 7.3. Se debe declarar una sola vez el nombre de cada componente del producto.
- 7.4. El nombre o descripción de cada componente debe realizarse en idioma español, salvo aquellos componentes que pertenezcan a una marca comercial, su

denominación tenga que respetar el idioma de origen, o el nombre del componente no tenga una traducción definida al idioma español.

- 7.5. El nombre, naturaleza y concentración de los ingredientes activos o principios activos declarados para cada producto no podrá modificarse una vez registrados.
- 7.6. La composición declarada en la solicitud de registro debe respaldarse en un análisis de la composición cuali-cuantitativa.
- 7.7. El análisis de composición solo debe realizarse para la determinación y cuantificación de todos los ingredientes activos o principios activos que forman parte de la composición del producto.
- 7.8. Para productos importados la composición debe estar acorde a lo declarado en el Certificado de libre venta (CLV), certificado de Exportabilidad y/o carta de autorización. Es requisito que la descripción de todos los ingredientes conste en dichos documentos.
- 7.9. Debe describir los antígenos, anticuerpos, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales que forman parte de la composición del producto.
- 7.10. Es necesario indicar si las microplacas se encuentran revestidas. En caso de utilizar microorganismos vivos, modificados y/o atenuados incluir el género, especie y biovariedad, o en su defecto, indicar la o las proteínas de revestimiento con su nombre específico.
- 7.11. Cuando un componente sea a su vez producto de dos o más ingredientes, dicho ingrediente compuesto podrá declararse como tal en la lista de ingredientes, siempre que vaya acompañado inmediatamente de una lista entre paréntesis de sus ingredientes por orden decreciente de proporciones (% m/m).
- 7.12. La composición descrita en la solicitud de registro debe coincidir exactamente con la información declarada en la etiqueta. No se aceptan aproximaciones o interpretaciones.

8. Especificación y características del producto

Deberá proveer una descripción general de los equipos (kits):

- 8.1. Principios de la técnica: ELISA, RIA, látex, aglutinación, seroaglutinación, inmunofluorescencia, c.c.p.f., seroneutralización, etc.
- 8.2. Detección de antígenos o anticuerpos en la técnica
- 8.3. Muestras usadas para la técnica
- 8.4. Características físicas y químicas del producto

9. Presentaciones comerciales

- 9.1. Se debe describir la naturaleza del material de envase o dispositivo y sus características tanto para el empaque primario y secundario y las presentaciones de los envases.
- 9.2. Describir el contenido neto del producto en unidades del Sistema Internacional (Ej.: 1 dispositivo, 1 unidad, 1 sobre).
- 9.3. Descripción de los reactivos, cuando corresponda

10. Análisis de control y evaluación

Para el control y evaluación del producto terminado se debe presentar el resultado del análisis realizado, junto con el nombre del método utilizado para realizar dicho análisis. No es necesario presentar la metodología analítica completa de cada análisis.

En caso que los métodos de control sean modificados posterior al registro, se deberá notificar dicho cambio ante la Agencia.

10.1. Pruebas físico-químicas.

10.2. Inocuidad.

10.3. **Esterilidad:** Cuando corresponda se debe incluir información de toxicidad en el caso de alguno de los componentes que entre en contacto con el operario o el animal.

10.4. **Sensibilidad:** Probabilidad de clasificar correctamente a un animal como enfermo, o positivo al utilizar el kit de diagnóstico sujeto de registro. En este punto debe indicarse el valor porcentual y el estudio poblacional que respalde este valor declarado.

10.5. **Especificidad:** Probabilidad de clasificar a un animal como sano, o negativo al utilizar el kit de diagnóstico sujeto de registro. En este punto debe indicarse el valor porcentual y el estudio poblacional que respalde el valor declarado.

10.6. **Datos relativos a la repetibilidad:** Capacidad del kit de diagnóstico de dar el mismo resultado en diferentes mediciones realizadas bajo las mismas condiciones a lo largo de periodos dilatados de tiempo.

10.7. **Datos sobre la especificidad analítica:** Grado en el que los materiales analizados distintos al material problema reaccionan en una prueba; cuanto más alto sea el nivel de reacciones cruzadas, más baja será la especificidad analítica.

10.8. **Datos sobre la sensibilidad analítica:** La cantidad más pequeña del material de prueba que se puede detectar; el material de prueba puede consistir en anticuerpos, antígenos, ácidos nucleicos u organismos vivos.

En caso de utilizar parámetros o métodos de control diferentes a los descritos en este manual deberá presentar el sustento bibliográfico respectivo.

11. Indicaciones de uso

Instrucciones detalladas de la forma de utilizar el kit de diagnóstico, indicando los pasos a seguir desde la toma de la muestra, cantidad, toda indicación que conduzca a minimizar los errores en los resultados.

12. Especies de destino e indicaciones de uso

12.1. Explicar sobre la acción específica del kit de diagnóstico, rangos de sensibilidad y especificidad, otros.

12.2. Indicar los exudados o trasudados provenientes del animal que van a ser utilizados para realizar las pruebas diagnósticas.

- 12.3. Detección de anticuerpos de vacunación o infección: Señalar si el kit de diagnóstico tiene la capacidad de discriminar entre anticuerpos vacunales o de campo, con el respectivo sustento.
- 12.4. Determinación del alcance: indicar el alcancen que tiene el kit de diagnóstico, es decir, si puede detectar el género, especie, biovariedad o serotipo de microorganismos (virus, bacterias, hongos o mohos), antígenos de campo o vacunal, tipo de proteína, etc.
- 12.5. Determinación de estados fisiológicos: como preñez.
- 12.6. Determinación de estados clínicos.
- 12.7. Resultados e interpretaciones: Adjuntar tablas comparativas que puedan dirigir la correcta interpretación de los resultados considerando variables como edad, peso, estado fisiológico, sexo, etc.

13. Advertencias y precauciones

Describir las restricciones de uso que deben aplicarse a todos los animales independientemente de su estado de salud o productivo, a fin de minimizar el riesgo de la aplicación del producto.

14. Conservación del producto

Las recomendaciones para conservación del producto deben ser declaradas conforme las condiciones bajo las cuales se llevó a cabo el estudio de estabilidad, para la cual se debe utilizar la siguiente tabla:

Condiciones bajo las cuales se llevó a cabo el estudio de estabilidad	Recomendaciones para conservación y etiquetado	Frases adicionales si fueran relevantes
30°C/65%, 75% HR (largo plazo/ tiempo real) 40°C/75% HR (acelerado)	-No almacenar/ No conservar por encima de 30°C -Conservar a temperatura ambiente. -Conservar en un lugar fresco y seco.	No exponer a temperaturas de refrigeración. No congelar
5°C ± 3 °C (largo plazo/ tiempo real) 25° ± 2 °C, 60% ± 5% HR (acelerado)	Almacenar/ Conservar refrigerado (entre 2 a 8°C)	No congelar
-20°C ± 5°C	Almacenar/ Conservar congelado (entre -15°C y -25°C)	

Incluir información en caso de productos fotosensibles, higroscópicos, u otros, y cualquier situación relevante para la conservación del producto.

Describir las condiciones para el acondicionamiento y conservación para el transporte de la muestra.

15. Periodo de validez (periodo de vida útil o vencimiento)

El periodo de vida útil será determinado de acuerdo a los resultados y conclusiones de los estudios de estabilidad.

Los estudios de estabilidad deben cumplir con los parámetros descritos en el presente manual.

16. Requisitos para el registro de kits para el diagnóstico de brucelosis y tuberculosis bovina

16.1.1. Los kits para el diagnóstico de brucelosis y tuberculosis bovina, aplicados únicamente a bovinos o para multiespecies entre las cuales se incluya la especie bovina, solo pueden ser expendidos, comercializados, entregados, distribuidos o donados por el titular de registro en Ecuador a los siguientes establecimientos, independientemente de la denominación de venta que tenga cada producto:

- a) Laboratorios de la red autorizados por la Agencia
- b) Laboratorios de la Agencia
- c) Universidades o centros con fines de investigación, con previa autorización de la Coordinación General de Sanidad Animal de la Agencia.

16.1.2. La venta, comercialización, entrega, distribución o donación de kits para el diagnóstico de brucelosis y tuberculosis bovina, se realizará únicamente a laboratorios acreditados para la técnica de diagnóstico empleada por el kit.

16.1.3. Para el registro de kits para el diagnóstico de brucelosis y tuberculosis bovina, aplicados únicamente a bovinos o para multiespecies entre las cuales se incluya la especie bovina, el producto debe tener la siguiente denominación de venta: “venta restringida” o frases similares; denominación que debe constar en el certificado de registro, etiquetado e insertos.

17. Rotulado

El rotulado del producto deberá cumplir con descrito en el artículo 77 y 81 de la Decisión 483 de la CAN, de fecha 8 de junio de 2000, y los requisitos del presente manual.

17.1. Nombre

Las palabras o frases que forman el nombre del producto podrán aparecer en diferentes sitios de la etiqueta siempre que esto no induzca al error o confusión.

17.2. Composición

En el rotulado la composición debe describir lo siguiente:

- a. Base sobre la cual se describe la concentración de cada componente (Ej.: “Cada placa contiene:”)
- b. Nombre y concentración de todos los ingredientes activos.
- c. Excipientes c.s.p. (cantidad suficiente para) o Excipientes c.b.p. (cantidad bastante para), que expresa los ingredientes no activos que se utilizan para alcanzar el volumen o peso final de la fórmula, cuando corresponda.
- d. Nombre y cantidad de los reactivos que forman parte del kit, cuando corresponda.

La composición declarada en el etiquetado debe coincidir exactamente con la composición declarada en la solicitud de registro o reevaluación.

Para kits y material de diagnóstico no se acepta que las concentraciones de los componentes declarados en el etiquetado sean aproximaciones o interpretaciones de la composición del producto en proceso de registro o reevaluación.

El nombre los antígenos elaborados a partir de virus o bacterias no deben contener nombre o identificación del Lote Semilla Maestro (LSM) y Lote Semilla Trabajo (LST) a partir del cual fueron elaborados.

El nombre o identificación de la cepa vacunal, sus biovares, biotipos, serovares o serotipos, pueden estar ausentes del etiquetado siempre cuando esta información conste en la solicitud y/o certificado de registro el producto.

17.3. Condiciones de almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento en el etiquetado deben coincidir con lo descrito en el apartado “conservación del producto” de este anexo, para lo cual se deben utilizar las siguientes frases o similares:

- No almacenar/ No conservar por encima de 30°C
- Conservar a temperatura ambiente.
- Conservar en un lugar fresco y seco.
- Almacenar/ Conservar refrigerado (entre 2 a 8°C)
- Almacenar/ Conservar congelado (entre -15°C y -25°C)

18. Declaración de venta

Debe declarar el tipo de venta de acuerdo a la determinado en el anexo 6 del presente manual.

Para el registro de kits para el diagnóstico de brucelosis y tuberculosis bovina, aplicados únicamente a bovinos o para multiespecies entre las cuales se incluya la especie bovina, el producto debe tener la siguiente denominación de venta: “venta restringida” o frases similares; denominación que debe constar en el certificado de registro, etiquetado e insertos.

19. Trabajos científicos y monografías

Los trabajos científicos adjuntos al expediente de registro deben cumplir con las disposiciones del artículo 33 de la Decisión 483 de la CAN, de fecha 8 de junio de 2000.

Tratándose de monografías, tesis y otros estudios, los mismos pueden ser desarrollados por la propia empresa durante el proceso del desarrollo del producto o pertenecer a autores independientes.

La información presentada puede estar en cualquier idioma, siempre que los resúmenes y conclusiones estén en idioma español o sean acompañados con su traducción.

Solo se debe presentar sustento bibliográfico de la información declarada en la solicitud de registro o revaluación en caso que un numeral o requisito así lo determine.

20. Glosario

Fómite: Un fómite es cualquier objeto carente de vida o sustancia que es capaz de transportar organismos infecciosos tales como bacterias, virus, hongos o parásitos desde un individuo a otro. Células de la piel, pelo, vestiduras, y sábanas son fuentes comunes de contaminación en los hospitales. (OMS, 2015)

Especificidad (analítica): Grado en el que los materiales analizados distintos al material problema reaccionan en una prueba; cuanto más alto sea el nivel de reacciones cruzadas, más baja será la especificidad analítica (OIE, 2004).

Especificidad (diagnóstica): Proporción de animales de referencia no infectados que se sabe que presentan un resultado negativo en la prueba; se considera que los animales infectados que presentan un resultado positivo tienen resultados positivos falsos (OIE, 2004).

Especificidad (relativa): Proporción de animales de referencia, definidos como negativos mediante un método de prueba o una combinación de métodos, que también dan resultado negativo en el ensayo que se compara (OIE, 2004).

Kit de diagnóstico: Es un producto para pruebas de diagnóstico que contiene todos los reactivos únicos requeridos para efectuarlas, las instrucciones para realizarlas y para interpretar los resultados de la prueba. (ICA, 2015)

Repetibilidad: Nivel de acuerdo entre las réplicas de una muestra, tanto dentro una aplicación como entre varias aplicaciones del mismo método de prueba en un mismo laboratorio (OIE, 2004).

Reproducibilidad: La capacidad que una prueba tiene de proporcionar resultados consistentes cuando se aplica a las alícuotas de la misma muestra en diferentes laboratorios (OIE, 2004).

Reacción cruzada: Actividad detectable en un método de prueba, atribuible a un material a analizar procedente de, o producido por otro organismo que da como resultado una reacción positiva falsa; los ensayos de este tipo tienen una especificidad analítica baja (OIE, 2004).

Sensibilidad (analítica): La cantidad más pequeña del material de prueba que se puede detectar; el material de prueba puede consistir en anticuerpos, antígenos, ácidos nucleicos u organismos vivos (OIE, 2004).

Sensibilidad (diagnóstica): Proporción de animales de referencia infectados que se sabe que dan resultado positivo en la prueba; se considera que los animales infectados que presentan un resultado negativo tienen resultados negativos falsos (OIE, 2004).

Sensibilidad (relativa): Proporción de animales de referencia, definida como positiva por un método o por una combinación de métodos de prueba, que también presentan un resultado positivo en el ensayo que se compara (OIE, 2004).

Valor predictivo (negativo): Proporción de animales con resultado negativo en una prueba sin estar realmente infectados; el valor predictivo está influido por la sensibilidad y especificidad diagnóstica, así como por la prevalencia de la infección (OIE, 2004).

Valor predictivo (positivo): Proporción de animales que están realmente infectados y presentan un resultado positivo en una prueba; el valor de predicción está influenciado por la sensibilidad y especificidad diagnóstica, así como por la prevalencia de la infección (OIE, 2004).