



MINISTERIO DE AGRICULTURA Y GANADERÍA
SERVICIO NACIONAL DE SALUD ANIMAL
DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS



GUÍA PARA EL USUARIO

Trámite para realizar el Registro de Medicamentos Farmacológicos de Uso Veterinario

Versión:	01	Entrada en vigencia	01-01-15	Código	DMV-PG-001-IN-001
-----------------	-----------	----------------------------	-----------------	---------------	--------------------------



CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	3
2. NORMATIVA ASOCIADA	3
3. ABREVIATURAS	4
4. REQUISITOS NORMATIVOS	4
5. DEFINICIONES.....	5
6. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS FARMACOLÓGICOS DE USO VETERINARIO	8
6.1. Recepción de solicitudes.....	8
6.2. Requisitos Generales	8
6.3. Requisitos específicos.....	10
6.4. Contenido del expediente de registro	11
6.4.1. Parte 1: RESUMEN DEL EXPEDIENTE DE REGISTRO.....	12
6.4.2. Parte 2: CALIDAD	13
6.4.3. Parte 3: INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD Y RESIDUOS.....	18
6.4.4. Parte 4: INFORMACIÓN SOBRE EFICACIA.....	22
6.4.5. Parte 5: BIBLIOGRAFÍA.....	27
6.5. Decisión sobre el análisis de requisitos presentados durante la recepción de documentos.....	27
6.6. Evaluación del expediente de registro.....	28
6.7. Aprobación de registro.....	29
6.8. Rechazo de registro y archivo de expediente	30
6.9. Tiempo de resolución del trámite.....	30
6.10. PARA MÁS INFORMACIÓN	30
6.11. ANEXO 1. Diagrama de flujo de la inscripción de productos farmacológicos de uso veterinario	31



1. INTRODUCCIÓN

La Dirección de Medicamentos Veterinarios del SENASA pone a disposición de los usuarios la Guía para realizar el Trámite de Registro de Medicamentos Farmacológicos de Uso Veterinario en Costa Rica. Esta guía aplica únicamente para Droguerías y Oficinas Tramitadoras de Registro y está armonizada con el RTCA 65.05.51:08 y normativa afin.

Para obtener información sobre el monto tarifario correspondiente al código E.02 *Registro o Renovación Quinquenal del Registro de Medicamentos Veterinarios y Productos Afines (por producto)*, puede acceder al siguiente link: <http://www.senasa.go.cr/senasa/sitio/index.php/secciones/view/6> en la sección de Tarifas.

2. NORMATIVA ASOCIADA

- 2.1. Ley N° 8990 Modificación de la Ley N° 8220 Protección al Ciudadano del Exceso de Requisitos y Trámites Administrativos art. 6 (La Gaceta N° 189, 3 de octubre del 2011).
- 2.2. Ley N° 8687 Ley de Notificaciones Judiciales arts. 11, 34, 36 y 38 (La Gaceta N° 20, 29 de enero del 2009).
- 2.3. Ley N° 8220 Protección al Ciudadano del Exceso de Requisitos y Trámites Administrativos art. 6, (La Gaceta N° 26, 11 de marzo del 2002).
- 2.4. Ley N° 6227 Ley General de la Administración Pública arts. 264 y 346 inciso 1 (La Gaceta N° 102, 30 de mayo de 1978).
- 2.5. Decreto N° 38412-COMEX-MEIC-MAG arts. 4, 5.3.1, 5.3.2, 6, 8, 9, 17, Anexo A-1, Anexo B, Anexo C literal A incisos 1 a 7 y de a) a d), y Acuerdo # 7 (La Gaceta N° 103, 30 de mayo del 2014) [RTCA 65.05.51:08].
- 2.6. Decreto N° 37045-MP-MEIC Reglamento a la Ley Protección al Ciudadano del Exceso de Requisitos y Trámites Administrativos arts. 28, 37, 38 y 39 (La Gaceta N° 60, 23 de marzo del 2012).
- 2.7. Decreto N° 36638-COMEX-S-MEIC arts. 3, 4, 5 y 6 (La Gaceta N° 39, 24 de febrero del 2011) [RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano].
- 2.8. Decreto N° 28861-MAG Reglamento de Registro y Control de Medicamentos Veterinarios art. 22 (La Gaceta N° 161, 23 de agosto del 2000).
- 2.9. Decreto N° 19184-MAG Reglamento a la Ley Orgánica del Colegio de Médicos Veterinarios arts. 105 y 106 (La Gaceta N° 179, 21 de setiembre de 1989).
- 2.10. Decreto N° 27763-MAG Tarifas art. 3 (La Gaceta N° 68, 9 de abril de 1999 y sus reformas).
- 2.11. Directriz SENASA N° 13 del 17 de diciembre del 2009 Prueba de Inmersión de Teleoginas



3. ABREVIATURAS

CAMEVET	Comité Americano de Medicamentos Veterinarios
CAS (N° de registro)	Chemical Abstracts Service
CLV	Certificado de Libre Venta
CODEX	Codex Alimentarius (Código Alimentario)
DCI	Denominación Común Internacional
DG	Dirección General del SENASA
DMV	Dirección de Medicamentos Veterinarios
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FAO	Food and Agriculture Organization (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura)
FDA	Food and Drug Administration
INN	International Nonproprietary Names
LA	Larga Acción
LMR	Límite Máximo de Residuos
OIE	Organización Mundial de Sanidad Animal
OMS	Organización Mundial de la Salud
SENASA	Servicio Nacional de Salud Animal
SIU	Sistema Internacional de Unidades (de Medida)
UE	Unión Europea
VDD	Veterinary Drugs Directorate (Dirección de Medicamentos Veterinarios de Canadá)
VICH	Veterinary International Conference on Harmonization

4. REQUISITOS NORMATIVOS

- 4.1. Formulario Armonizado DMV-PG-001-RE-001, en su versión vigente.
- 4.2. Carta poder del fabricante o titular del registro, otorgado a favor del registrante autorizándolo a realizar estas actividades ante el SENASA.
- 4.3. Certificado de Libre Venta.
- 4.4. Fórmula cuali-cuantativa completa.
- 4.5. Métodos de análisis.
- 4.6. Certificado de análisis.
- 4.7. Material de empaque.
- 4.8. Estudios o literatura científica que respalden las propiedades atribuidas al producto.
- 4.9. Muestra del producto.
- 4.10. Estándar analítico.
- 4.11. Contrato de maquila entre los laboratorios fabricantes, si procede.
- 4.12. Comprobante de pago.
- 4.13. Estudio de estabilidad acelerado o a tiempo real o natural.
- 4.14. Estudio de depleción de residuos o Comprobación de periodo de retiro, cuando proceda.



- 4.15. En caso de combinaciones a dosis fija la justificación del punto 5.3.2. del Decreto N° 38412-MAG-COMEX-MEIC [RTCA 65.05.51:08].
- 4.16. Descripción del proceso de fabricación.
- 4.17. Origen de las materias primas, otros ingredientes y materiales de acondicionamiento.
- 4.18. Pruebas de seguridad (aplica solo para innovadores)
- 4.19. Estudios de eficacia y determinación de dosis (aplica solo para innovadores)
- 4.20. Estudios efectos biológicos no deseados (aplica solo para innovadores)
- 4.21. Estudios de impacto ambiental (aplica solo para innovadores)

5. DEFINICIONES

- 5.1. **Antagonismo:** acción opuesta de las sustancias, como por ejemplo medicamentos, que cuando se administran juntos el efecto de al menos uno de ellos se ve disminuido. Por ejemplo, al aplicar yohimbina a un paciente sedado con xilacina se antagonizan los efectos de este sedante.
- 5.2. **Dossier:** informe o expediente. Para efectos de esta guía el dossier se constituye al completar la información de las partes 1 a 6 solicitada en el punto 6.4 de la presente guía.
- 5.3. **Efecto Clínico-patológico:** se refiere a lo relacionado tanto con los signos y síntomas directamente observados por el clínico como con los hallazgos de exámenes de laboratorio realizados a un paciente. En el contexto del RTCA, se refiere a que la combinación de principios activos logra una mejora apreciable ya sea en los signos clínicos detectados o en las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de la enfermedad.
- 5.4. **Efecto colateral o adverso:** en la terapéutica se considera como un resultado de una terapia o intervención que es indeseable o no intencionado (aunque no necesariamente inesperado). Por ejemplo, el uso de anestésicos disociativos muchas veces ocasiona un patrón respiratorio apnéustico, que no es lo más deseable para llevar a cabo una anestesia, no es lo que se busca ocasionar, pero al mismo tiempo no se puede evitar ya que está ligado al mecanismo de acción de este tipo de fármacos.
- 5.5. **Efecto de sumación:** se obtiene al combinar dos medicamentos, con similar actividad y que resulta en un efecto farmacológico que se puede expresar similarmente a la suma matemática. Por ejemplo, si se tienen dos agentes sedantes, cada uno con efecto clínico de sedación muy leve (que se podría equiparar a efecto = 1), al combinar ambas sustancias se obtendría, por sumación, una sedación moderada (lo que se podría decir equivale a efecto = 2, o sea, 1+1=2).
- 5.6. **Empresa registrante:** Establecimiento responsable de la solicitud y tramitación del registro de un producto farmacéutico de uso veterinario,

Versión:	01	Entrada en vigencia	01-01-15	Código	DMV-PG-001-IN-001
----------	----	---------------------	----------	--------	-------------------



además de su renovación y modificación. Representado por el regente médico veterinario. En Costa Rica está representado por una Droguería o una Oficina Tramitadora de Registros.

- 5.7. Especificaciones de calidad:** Documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.
- 5.8. Etiquetado:** Toda información que se adhiera, imprima o grave en el envase y empaque de presentación comercial de un medicamento veterinario o producto afin.
- 5.9. Evaluación del expediente:** Proceso de análisis técnico de la documentación aportada para el registro de un fármaco veterinario.
- 5.10. Literatura científica reconocida:** Se considera como una fuente válida aquella que proviene de revistas indexadas o revisadas por pares, fuentes oficiales (resúmenes de características del FDA o EMA), farmacopeas, guías oficiales (FDA, EMA, Dirección de Medicamentos Veterinarios de Canadá [VDD]), libros o monografías cuyas citas permitan tener la trazabilidad de la fuente primaria (por ejemplo: Riviere & Papich, Veterinary Pharmacology and Therapeutics), sin detrimento de la necesidad de aportar dicha fuente primaria cuando se requiera; estudios realizados bajo guías internacionalmente reconocidas (por ejemplo: guías VICH), así como estudios privados aportados por el registrante (en cuyo caso, la validez del o los estudios será revisada durante el proceso de registro).
- 5.11. Medicamento innovador:** Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva entidad química no comercializada, hasta ese momento, en los Estados Parte, y que ha pasado por todas las fases de desarrollo de un nuevo producto.
- 5.12. Medicamento veterinario:** Toda sustancia o sus mezclas que puedan ser aplicadas o administradas a los animales, con fines terapéuticos, profilácticos, inmunológicos, de diagnóstico o para modificar las funciones fisiológicas y de comportamiento.
- 5.13. Periodo de validez del producto:** Tiempo propuesto por el fabricante y autorizado por el SENASA, el cual se avala con estudios de estabilidad que demuestren que el producto mantiene las especificaciones de calidad, si se almacena bajo las condiciones recomendadas en el etiquetado.
- 5.14. Periodo de retiro y de descarte:** Periodo de tiempo que debe transcurrir entre la última administración del producto farmacéutico en las condiciones recomendadas en el etiquetado, y la obtención de productos alimenticios del animal tratado (carne, leche, huevos, miel) con el fin de proteger la salud pública y de garantizar que dichos productos alimenticios no contengan residuos (principios activos o sus



metabolitos) en cantidades que superen los límites máximos de residuos permitidos.

- 5.15. Potenciación:** es el efecto por el cual se mejora o incrementa la efectividad clínica de un medicamento al combinarlo con otro, de tal manera que el resultado neto de la combinación es superior a la simple suma de sus efectos. Utilizando el ejemplo de la definición de sumación, si la relación entre ambos sedantes fuera de potenciación, al combinarlos se obtendría un efecto de sedación profunda (lo que aritméticamente se podría clasificar como efecto = 3; como se ve en este caso, aunque cada uno tiene un efecto teórico “1”, al combinarlos el efecto neto es mayor a su simple suma).
- 5.16. Principio activo:** toda materia, cualquiera que sea su origen, a la que se atribuye una actividad farmacológica apropiada para constituir un medicamento.
- 5.17. Recepción de la solicitud:** Entrega de la documentación aportada para el registro de un fármaco veterinario en la ventanilla de la secretaría de la DMV.
- 5.18. Regente Veterinario:** Profesional Médico Veterinario debidamente inscrito y autorizado por el Colegio, que asume la dirección técnica, científica y profesional de un establecimiento de medicamentos veterinarios.
- 5.19. Revisión de la solicitud:** Proceso de revisión de la documentación aportada para el registro de un fármaco veterinario.
- 5.20. Sinergia:** ocurre cuando dos o más agentes actúan de manera tal que se mejora el efecto y función de cada uno de ellos. Un ejemplo de sinergia sería el uso de relajantes musculares junto con analgésicos en casos de contracturas musculares: al darlos juntos, se obtiene una mejor relajación muscular (por efecto de la disminución del dolor que causa menos espasmos gracias al analgésico) y al mismo tiempo la percepción del dolor disminuye mucho más (ya que al relajarse las estructuras musculares hay menor tensión y por tanto menor dolor).
- 5.21. Tamaño nominal (de un lote):** Tamaño expresado o indicado (según el diseño de los equipos), pero que no necesariamente corresponde exactamente con el tamaño real.
- 5.22. Tamaño máximo (de un lote):** Tamaño o cantidad más grande posible o permitida.
- 5.23. Tolerancia:** se dice de la habilidad de soportar sin daño o efecto nocivo. En la terapéutica, se puede interpretar que al combinar dos o más principios activos se disminuyen los efectos adversos de alguno de ellos. Por ejemplo, cuando se combinan benzodiazepinas con anestésicos disociativos para disminuir la hipertonia muscular que ocasiona este grupo de anestésicos.
- 5.24. Ventaja zootécnica:** Zootecnia (ventaja zootécnica): La zootecnia se define como la ciencia de mantener y mejorar el estado de los animales



bajo domesticación que incluye la reproducción, nutrición, la genética y el alojamiento; por tanto es la tecnología del manejo de los animales domésticos (Diccionario Merriam-Webster, en línea, 2014). Por derivación, una ventaja zootécnica sería aquella que tiene relación exclusivamente con el manejo del paciente (que puede incluir, aunque no se limita, a menor sujeción, menor estrés o menor manipulación de los animales).

6. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS FARMACOLÓGICOS DE USO VETERINARIO

6.1. Recepción de solicitudes

Las solicitudes de nuevo registro se reciben durante la segunda y cuarta semana de cada mes, en la ventanilla de la secretaría de la DMV, únicamente los días lunes, miércoles y viernes de ocho de la mañana hasta las doce medio día.

La DMV dispone de 3 días naturales a partir del día siguiente en que se presenta la solicitud para definir la aceptación de la misma. Durante este periodo, el evaluador verifica la documentación aportada. Si ésta cumple con lo indicado en esta guía se procede con la recepción de la solicitud. En caso contrario, se le previene al usuario, mediante oficio, sobre el incumplimiento. El usuario cuenta con diez días hábiles (contados a partir del día siguiente a su notificación) para presentar la información solicitada en el oficio. Antes del vencimiento de este plazo, el registrante puede solicitar por única vez, una prórroga debidamente justificada; en tal caso, se le puede otorgar un plazo por un término igual al otorgado. En caso de no aportar la documentación requerida, la administración procede de oficio al archivo de la solicitud, haciendo la devolución de los documentos adjuntos a la misma. En todo caso, el usuario mantiene el derecho de presentar recurso ordinario de revocatoria ante la DMV y de apelación ante la DG del SENASA dentro del tercer día hábil a partir de la notificación de la calificación realizada.

En el caso de rechazarse la solicitud, si el registrante desea realizar de nuevo este trámite, debe iniciar todo el proceso.

6.2. Requisitos Generales

6.2.1. Los registros del laboratorio fabricante y de la droguería deben estar al día, previo a realizar cualquier tipo de trámite ante esta Dirección. Dicha información es verificada en la base de datos por un funcionario



oficial, por lo que si no está al día no se puede llevar a cabo ningún trámite.

***Nota:** También se puede inscribir o renovar tanto los registros de Droguería, Oficina Tramitadora de Registros y de Laboratorios Fabricantes el mismo día en que se presenta la solicitud de registro de medicamentos farmacológicos de uso veterinario.*

- 6.2.2.** Toda la información debe presentarse en español.
- 6.2.3.** Todos los documentos legales deben contar con los respectivos trámites consulares, si se encuentran en otros idiomas, deben ser traducidos oficialmente al español, por ejemplo:
- CLV,
 - poderes especiales,
 - documento legal de la existencia del contrato de maquila, distribución u otros suscritos entre las partes.
- 6.2.4.** Todos los documentos adicionales que sustenten la información presentada y que se encuentre en otros idiomas, debe acompañarse de una traducción libre al español de todo el documento y fiel al documento original, ejemplo:
- fórmula cualicuantitativa,
 - metodología de análisis,
 - certificado de análisis,
 - estudios de estabilidad,
 - estudios de residuos o de comprobación de periodo de retiro,
 - estudios de eficacia,
 - estudios de seguridad,
 - estudios de impacto ambiental,
 - efectos biológicos no deseados.
- 6.2.5.** En el caso de la literatura científica reconocida en otros idiomas diferentes al español, debe presentarse el documento en el idioma original y únicamente el resumen y las conclusiones en español; excepto los que fueron hechos con el producto a registrar, en cuyo caso debe presentar la traducción completa.
- 6.2.6.** Solo se aceptan las solicitudes que se encuentren bajo formatos oficiales, en versiones vigentes según el orden establecido en esta guía, contenidas en sus respectivas carpetas, con prensa, numeración continua y el expediente debidamente foliado de atrás hacia adelante (ver punto 6.3.5).
- 6.2.7.** *Medios de comunicación:* el registrante debe incluir en el expediente de registro el medio por el cual se le debe notificar formalmente, la correspondencia entre ambas partes (de preferencia por correo electrónico o por fax). De no señalarse dicho medio, las resoluciones



formales se dan por notificadas dentro de las 24 horas siguientes de emitidas.

6.3. Requisitos específicos

6.3.1. La empresa registrante, a través del regente, debe completar el *Formulario de Solicitud de Registro para Medicamentos, Químicos y Ectoparasiticidas de Uso Veterinario DMV-PG-001-RE-001*, publicado en el sitio web del SENASA, en el siguiente link: <http://www.senasa.go.cr/senasa/sitio/index.php/paginas/view/80>.

Dicho formulario debe estar firmado tanto por el regente como por el representante legal. En las casillas donde no corresponda, deben colocarse las siglas N.A. (No Aplica), de tal manera que ninguna casilla se encuentre vacía.

6.3.2. La solicitud de registro debe ir acompañada de:

- a) Una carpeta (folder) conteniendo el expediente de registro completo debidamente foliado y dos carpetas que contengan únicamente la información relativa a: copia de metodología de análisis, copia de certificado de análisis de un lote comercial, copia de fórmula cualicuantitativa y una etiqueta o proyecto de etiqueta del empaque primario.
- b) Recibo por la mitad de la tarifa código E.02.01 (si el usuario lo desea, también puede cancelar la totalidad de la tarifa). La tarifa restante (E.02.02) se debe cancelar una vez que ingrese el expediente a evaluación.
- c) Muestra del producto, cuando corresponda.
- d) Estándar analítico, según solicitud del LANASEVE.

6.3.3. Las muestras deben cumplir con los siguientes requisitos:

- a) La muestra del producto tal y como se está comercializando en el país de origen y que su formulación corresponda exactamente a la fórmula cualicuantitativa y a la forma farmacéutica declarada tanto por el fabricante como en el CLV, debidamente etiquetada y contenida en el envase original. En el caso de laboratorios nacionales, la muestra debe presentarse tal y como se prevea que se va a comercializar.
- b) Se excluyen del aporte de muestra las presentaciones superiores a 1 L o 1 Kg.

6.3.4. Los estándares analíticos deben cumplir con los siguientes requerimientos del LANASEVE:

- a) Su entrega debe acompañarse del formulario SEG-PE-001-RE-003 *Recibo de Muestras para Control de Insumos Veterinarios* y entregarse en el LANASEVE, en la Unidad de Servicios Generales Laboratoriales.

Versión:	01	Entrada en vigencia	01-01-15	Código	DMV-PG-001-IN-001
-----------------	-----------	----------------------------	-----------------	---------------	--------------------------



- b) Preferiblemente ser USP o de farmacopea europea y señalar el origen (por ejemplo farmacopeico, del fabricante).
- c) Los estándares primarios o secundarios de referencia deben corresponder a todos los principios activos, con sus respectivos certificados de análisis,
- d) Especificar la fecha de vencimiento. En el caso de patrones USP, el LANASEVE revisará la página web para verificar el vencimiento del estándar.
- e) Como mínimo, debe proveer un gramo o su equivalencia cuando sean líquidos. En casos especiales, puede aceptarse menos cantidad en coordinación con el LANASEVE.
- f) Indicar claramente si es una base o una sal.
- g) Señalar las condiciones de transporte así como las de almacenamiento.
- h) Estar contenido en frasco de vidrio o plástico. Por ningún motivo se permitirá el ingreso de estándares en bolsas.
- i) Indicar la pureza ejemplificándolo con un dato específico, ya que con éste se va a realizar el cálculo, así como su potencia.
- j) Si es un estándar secundario, se debe demostrar la trazabilidad con el estándar primario, indicando el número de lote del estándar primario contra el cual se está comparando, ej. estándar de fenbendazol comparado contra fenbendazol USP lote GOGO25.

6.3.5. El expediente debe ser presentado de manera ordenada y de fácil lectura, en hojas foliadas y numeradas, archivadas en carpetas, debidamente rotuladas en la cara frontal, con el nombre de la empresa y del producto a registrar. Debe contener:

- a) Índice general,
- b) Índice para cada carpeta, cuando haya más de una, y
- c) Separadores para las diferentes secciones.

6.3.6. Se debe adjuntar información en cada punto y si alguno de ellos en particular no corresponde, indicar “No aplica (N.A.)”.

6.4. Contenido del expediente de registro

El expediente presentado por la empresa registrante debe estar compuesto por las siguientes partes y en el siguiente orden:

Parte 1: Resumen del Expediente de Registro.

Parte 2: Calidad.

Parte 3: Información sobre Seguridad y Residuos.

Parte 4: Información sobre Eficacia y Combinaciones a dosis fijas.

Parte 5: Bibliografía.



6.4.1. Parte 1: RESUMEN DEL EXPEDIENTE DE REGISTRO

6.4.1.1. Antecedentes legales

En el expediente, deben adjuntarse los siguientes documentos legales, según corresponda:

a) Carta poder del fabricante o titular de registro: la siguiente información debe consignarse inequívocamente en este documento:

- i. Titularidad del registro.
- ii. Vigencia del poder o licencia. En caso de no contener la vigencia, se considera que su validez es indefinida.
- iii. Que la empresa registrante se encuentre autorizada para todo o parte de lo siguiente:
 - Realizar el trámite de registro ante el SENASA.
 - Establecer convenios de importación o distribución con terceras empresas, cuando corresponda.
 - Importar, distribuir y comercializar el producto farmacéutico.

Nota 1: *No es necesario suministrar este poder para cada producto en virtud de que el mismo fue presentado al momento de registrar el laboratorio fabricante, sin embargo, se debe hacer referencia a que éste ya fue aportado. La vigencia y la lista de productos autorizados (si procede) en el Poder son verificadas al momento de presentar la solicitud de registro.*

Nota 2: *Esta “carta poder” debe indicar claramente que es un Poder Especial para realizar los trámites a los que se autoriza al registrante, de lo contrario, no tiene validez legal*

b) Certificado de Libre Venta: solo se acepta como válido un certificado que no exceda en antigüedad un año desde su emisión, que sea original, emitido por el país de origen y que cuente con los trámites consulares respectivos.

Los países pertenecientes al CAMEVET deben cumplir con lo solicitado en el Anexo B del RTCA 65.05.51:08 (Decreto N° 38412-COMEX-MEIC-MAG).

Los CLV provenientes de países externos a CAMEVET deben contener como mínimo: (opcional al Anexo B para estos países)

- Nombre del fabricante y maquilador (cuando aplique)
- Dirección física
- Número de registro sanitario



- Nombre del producto
- Fórmula de principios activos
- Autoridad competente que lo emite
- Firma y sello de la autoridad oficial

Si el medicamento contiene solamente un ingrediente activo y no se comercializa en el país de origen, la Autoridad Competente de ese país debe emitir un **Certificado de Producto destinado a la Exportación** (conocido como Certificado de Exportación o de Producto Farmacéutico [formato OMS]), indicando que dicha condición no obedece a limitantes de riesgo sanitario. No obstante, el fabricante debe estar registrado en el país de origen y contar con un número de registro sanitario así como de controles oficiales. El mismo no es válido para el registro de un medicamento que contenga más de un principio activo (no aplica para combinaciones a dosis fijas).

En caso que el documento no declare el origen, el interesado debe presentar adicionalmente el Certificado de Origen emitido por la Autoridad Oficial correspondiente al país.

c) Contratos (de maquila, almacenamiento, importación y distribución, acondicionamiento secundario, prestación de servicios de control de calidad, entre otros) o documento legal que de fe de la existencia de dichos contratos, cuando corresponda: cuando sea de fabricantes extranjeros, debe contar con los trámites consulares respectivos. Cuando son nacionales deben estar debidamente notariados.

d) Formulario Armonizado DMV-PG-001-RE-001 (ver punto 6.3.1.)

6.4.2. Parte 2: CALIDAD

6.4.2.1. Declaración de la fórmula cualicuantitativa

6.4.2.1.1. Fórmula cualicuantitativa completa

Debe ser original, en español (si está en otro idioma, debe traducirse libremente al español).

Se deben señalar todos los principios activos y excipientes presentes en el producto, de acuerdo con la correcta DCI o INN en español o Farmacopeas oficialmente reconocidas en el país. Si los principios activos no poseen DCI o INN en español, y no aparece en Farmacopeas, se debe utilizar el nombre químico de la sustancia, indicando el nombre de la sustancia, cantidad o porcentaje y el número de registro CAS.

Versión:	01	Entrada en vigencia	01-01-15	Código	DMV-PG-001-IN-001
-----------------	-----------	----------------------------	-----------------	---------------	--------------------------



Cada unidad posológica, unidad de volumen o de peso del producto farmacológico debe ser expresada en unidades del sistema métrico decimal, actividad biológica expresada en Unidades Internacionales.

Cuando los principios activos están expresados en forma de sal o hidrato, debe incluir su equivalencia en base o sustancia anhidra, si corresponde.

Si el producto farmacológico debe ser reconstituido para su uso, la fórmula debe estar expresada tanto para el producto previo a su reconstitución, para el diluyente o disolvente y para el producto una vez reconstituido.

6.4.2.2. Descripción de los envases, que incluya todas las presentaciones a comercializar. Describir detalladamente:

- Las características de cada componente del material de envase y empaque primario y secundario.
- El sistema de inviolabilidad (método de cierre y de apertura).
- Enumerar las actividades del proceso de control de calidad de los envases primarios.
- Las especificaciones del empaque primario (Farmacopea y otras).
- Las presentaciones del producto.
- El contenido incluido en el empaque secundario.

6.4.2.3. Descripción del método de fabricación, debe incluir:

- Indicar el tamaño de lote o rango de tamaños de lote (nominal y máximo).
- Enumeración de los pasos del proceso de fabricación: las materias primas, los equipos y los controles efectuados.

6.4.2.4. Control de los principios activos, excipientes

Incluir las especificaciones de calidad para los principios activos y excipientes y citar la referencia metodológica.



6.4.2.5. *Medidas específicas con respecto a la prevención de encefalopatías transmisibles*

Incluir declaraciones y/o certificaciones que demuestren que el producto y sus materias primas han sido fabricados de conformidad con las recomendaciones para minimizar los riesgos de transmisión de los agentes causales de encefalopatías transmisibles a través de los productos farmacéuticos, cuando se utilicen materias primas de origen animal.

6.4.2.6. *Controles del producto terminado*

6.4.2.6.1. Para el desarrollo de los métodos de control del producto terminado deben ajustarse a las monografías de Farmacopeas y otras referencias oficiales de acuerdo con el tipo de producto y la forma farmacéutica. En su defecto, el fabricante debe desarrollar sus propios métodos, los cuales deben estar validados.

6.4.2.6.1.1. Incluir las especificaciones de calidad para el producto terminado y citar la referencia metodológica.

***Nota:** Las especificaciones de calidad del producto terminado deben coincidir con las indicadas en el Certificado de Análisis, el estudio de estabilidad, fórmula cualicuantitativa declarada por el fabricante y reportada en el CLV.*

Metodología analítica:

Deben ser descritos con el suficiente detalle para ser implementados por el LANASEVE o los laboratorios oficializados reconocidos. Se puede utilizar como guía lo solicitado en el Decreto N° 36638-COMEX-S-MEIC apartados 5.3 a 5.5. Como mínimo se debe incluir, según aplique:

- Pruebas fisico-químicas (pH [cuando no aplica especificar por qué], humedad residual, entre otras)
- Pruebas de identificación de los principios activos
- Determinación cuantitativa de los principios activos
- Otros (pureza, disolución, esterilidad, entre otras, de acuerdo con la forma farmacéutica), cuando corresponda.
- Referencia de la validación de las técnicas analíticas.
- Debe indicarse el peso de la tableta, cápsula, implante, collar, pellets, entre otros. Por ejemplo, si se menciona que la tableta contiene 10 mg, es necesario que se especifique el peso de la tableta, o sea, 10 mg en 2000 mg de tableta.



- En el caso de aerosoles, se debe explicar la forma exacta en la cual se toma la muestra para realizar el análisis.
- Si el producto viene en una presentación de jeringa cuyo contenido sea expresado en mililitros (ml), debe aportarse obligatoriamente la densidad.

- En las metodologías que se realicen por **Cromatografía Líquida de Alta Resolución** se debe indicar, según aplique:
 - La longitud de onda.
 - El tipo y las dimensiones de la columna para HPLC, no sólo la marca.
 - La temperatura de la columna.
 - Composición de la fase móvil. En caso de contener buffer, se debe especificar el nombre del reactivo y la molaridad así como explicar cómo se realiza el buffer.
 - La preparación del estándar, que incluya el nombre del estándar y del diluyente. Además, si la muestra posee otra forma diferente del estándar (ejemplo, alguna sal), se debe especificar los pesos moleculares para poder hacer la conversión.
 - La preparación de la muestra que incluya al diluyente y la forma exacta de extraer el principio activo.
 - El blanco utilizado.
 - El tiempo de retención del principio activo.
 - El tiempo de corrida.
 - Los puntos críticos del análisis.
 - Aportar los cromatogramas.

- En las metodologías que se realicen por **Cromatografía de Gases** se debe indicar, según aplique:
 - La temperatura de la columna.
 - La temperatura del puerto de inyección.
 - La temperatura del detector.
 - El nombre y flujo del gas de arrastre.
 - El tamaño de la muestra.
 - El tipo de columna.
 - El tipo de detector.
 - El blanco utilizado.
 - El tiempo de retención del principio activo.
 - La preparación del estándar, que incluya el nombre del estándar y del diluyente. Además, si la muestra posee otra forma diferente del estándar (ejemplo, alguna sal), se debe especificar los pesos moleculares para poder hacer la conversión.

- La preparación de la muestra que incluya al diluyente y la forma exacta de extraer el principio activo.
- Los puntos críticos del análisis.
- En las metodologías que se realicen por **Espectrofotometría Ultravioleta/Visible** se debe indicar, según aplique:
 - La longitud de onda.
 - El blanco utilizado.
 - La preparación del estándar, que incluya el nombre del estándar y del diluyente. Además, si la muestra posee otra forma diferente del estándar (ejemplo, alguna sal), se debe especificar los pesos moleculares para poder hacer la conversión.
 - La preparación de la muestra que incluya al diluyente y la forma exacta de extraer el principio activo.
 - Los puntos críticos del análisis.
- En las metodologías que se realicen por **Espectrofotometría por Absorción Atómica** se debe indicar, según aplique:
 - La longitud de onda.
 - Las condiciones del equipo (slit, low, high, etc.).
 - La preparación del estándar, que incluya el nombre del estándar y del diluyente. Además, si la muestra posee otra forma diferente del estándar (ejemplo, alguna sal), se debe especificar los pesos moleculares para poder hacer la conversión.
 - La preparación de la muestra que incluya al diluyente y la forma exacta de extraer el principio activo.
 - Los puntos críticos del análisis.
- En las metodologías que se realicen por **Titulación** se debe indicar, según aplique:
 - El peso o volumen que se debe tomar del producto.
 - La dilución de la muestra.
 - La ecuación para cuantificar el principio activo, explicando claramente lo que significa cada factor de la fórmula.
 - Nombre y molaridad del titulante.
 - Nombre del indicador y la forma de cómo realizarlo.
 - El volumen consumido esperado del titulante.
 - Los puntos críticos del análisis.
 - Si fuera por titulación potenciométrica, especificar el tipo de electrodo. Además, debe adjuntarse la curva realizada por el laboratorio fabricante.



6.4.2.7. *Estabilidad del producto terminado*

- 6.4.2.7.1.** La empresa registrante debe sustentar el periodo de vida útil propuesto con estudios de estabilidad del producto farmacológico. El resultado de este estudio debe reflejarse en el Formulario Armonizado y en el etiquetado del producto (fecha de vencimiento o vida útil del producto).
- 6.4.2.7.2.** Para la realización de estos estudios se debe utilizar como referencia el Decreto N° 36638 COMEX-S-MEIC “Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudio de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano”, de conformidad con la Resolución R-01-2013 SENASA-DMV publicada en La Gaceta N° 36 del 20 de febrero del 2013.
- 6.4.2.7.3.** Los datos del estudio de estabilidad deben ser presentados con nombre y firma del profesional del laboratorio de origen.
- 6.4.2.7.4.** El tiempo de vida útil estimado a partir de un estudio de estabilidad acelerado, tiene carácter provisional y debe, por lo tanto, ser respaldado en la renovación siguiente, mediante el estudio de estabilidad en tiempo real o natural bajo condiciones de zona climática IV.
- 6.4.2.7.5.** El tiempo máximo otorgado mediante estudios de estabilidad es de 5 años, para cualquier forma farmacéutica.
- 6.4.2.7.6.** En todos los casos debe indicarse en la etiqueta las condiciones de conservación (especificar temperatura y condiciones particulares) y de vida útil según el estudio de estabilidad.

6.4.3. **Parte 3: INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD Y RESIDUOS**

Se debe adjuntar información que demuestre que el producto no presenta riesgos potenciales para las especies de destino, para el ser humano, y para el medio ambiente.

Con respecto a la seguridad humana, se deben considerar tanto los posibles efectos en las personas que manipulan el producto al administrarlo a los animales, como en los consumidores de productos y subproductos alimenticios provenientes de los animales tratados.

6.4.3.1. *Información sobre seguridad*

- 6.4.3.1.1.** En el caso de los productos innovadores y para llevar a cabo estos estudios, se deben utilizar las guías de referencia mencionadas en la VICH, en sus versiones vigentes.
- 6.4.3.1.2.** Para los demás productos, el fabricante puede respaldar este requisito mediante literatura científica reconocida, la cual debe

Versión:	01	Entrada en vigencia	01-01-15	Código	DMV-PG-001-IN-001
-----------------	-----------	----------------------------	-----------------	---------------	--------------------------



corresponder a productos con los mismos principios activos o la misma asociación cuali-cuantitativa, misma forma farmacéutica y sus características (ejemplo: de larga acción (LA), ensayados en la misma especie de destino, indicaciones, dosis y vía de administración).

6.4.3.1.3. Se debe presentar un análisis y conclusiones de la información, señalando las citas bibliográficas y anexando copias de la literatura científica reconocida, según corresponda, para cada sección de esta parte del expediente.

6.4.3.1.4. Estudios toxicológicos (Aplica solo para innovadores), debe incluir:

- Toxicidad de dosis única
- Toxicidad de dosis repetida
- Seguridad en las especies de destino (efectos de sobredosis y otros) realizados en animales con las mismas características fisiológicas que se indican para el producto farmacológico que se desea registrar (edad, peso, sexo, etc.)
- Toxicidad reproductiva, incluyendo teratogenicidad, cuando corresponda.
 - Estudios sobre los efectos en la reproducción
 - Embriotoxicidad/fetotoxicidad
- Mutagenicidad, cuando corresponda
- Carcinogenicidad, cuando corresponda

6.4.3.1.5. Estudios de otros efectos, cuando corresponda (Aplica solo para innovadores).

Se debe incluir cualquier información relevante para evaluar la seguridad del producto farmacéutico, tales como:

6.4.3.1.5.1. Estudios especiales (inmunotoxicidad, pruebas de función endocrina, pruebas de función renal y hepática, efectos sobre enzimas, neurotoxicidad, sensibilización, irritación ocular y dérmica, etc.)

6.4.3.1.5.2. Estudios microbiológicos (ej., estudios sobre la flora intestinal humana y organismos utilizados en el procesamiento de alimentos) en humanos, animales e in vitro.

6.4.3.1.5.3. Estudios sobre metabolitos, impurezas, otras sustancias.

6.4.3.1.6. Seguridad del manipulador

6.4.3.1.6.1. Dependiendo del producto se debe incluir información relevante para evaluar la seguridad del producto farmacológico, que incluya los siguientes aspectos:

Versión:	01	Entrada en vigencia	01-01-15	Código	DMV-PG-001-IN-001
-----------------	-----------	----------------------------	-----------------	---------------	--------------------------



- 6.4.3.1.6.1.1.** Evaluación de la toxicidad inherente de la sustancia activa u otros componentes, considerando irritación de la piel, irritación ocular, toxicidad percutánea, toxicidad a la inhalación, reacciones adversas conocidas a productos farmacéuticos similares (Hojas de Seguridad).
- 6.4.3.1.6.1.2.** Evaluación de la exposición del manipulador u otras personas que puedan estar en contacto con el producto farmacéutico (Ej., niños), considerando el peor escenario, en relación con la forma farmacéutica del producto y su forma de administración:
- Ruta y grado de la exposición, por ejemplo, inhalación de vapores y polvo (información sobre análisis del tamaño de partícula y generación de polvo durante el uso normal); contacto con la piel (manipulación de los animales después de la aplicación); ingestión (ingestión accidental y mal uso deliberado) y auto inyección accidental.
 - Identificación del manipulador final, es decir, médico veterinario, operario o dueño de animal.
- 6.4.3.1.6.1.3.** Conclusiones y propuestas de manejo del riesgo, tales como:
- Contraindicaciones y frases de advertencia.
 - Técnicas de manipulación.
 - Otros métodos de control de la exposición del usuario, tales como extracción de gas, vapor o polvo o bien, tamaños de empaques apropiados y cierres especiales.
 - Uso de ropa protectora.
 - Acciones que deben ser tomadas ante la eventualidad de exposición accidental, tal como auto inyección, ingestión, etc.
- 6.4.3.1.6.1.4.** Recomendaciones para el médico tratante en atención de urgencia, tales como en caso de intoxicación o sobreexposición al producto farmacéutico.
- 6.4.3.1.6.1.5.** Información necesaria para que el manipulador pueda realizar su propia evaluación del riesgo (por ejemplo, pictogramas).
- 6.4.3.1.7. Evaluación del riesgo ambiental - Estudios de Impacto Ambiental (Aplica solo para innovadores) (Anexo C)**
- 6.4.3.1.7.1.** El estudio de la ecotoxicidad de un producto farmacológico tiene como objeto evaluar los efectos nocivos, asociados a la administración del producto sobre el medio ambiente (cursos de

agua, mar, tierra, aire, etc.), estimar el riesgo y definir las medidas que sean necesarias para reducir este riesgo.

6.4.3.1.7.2. El fabricante debe presentar un análisis de la información del riesgo ambiental, basado en la metodología VICH vigente, señalando las citas bibliográficas y anexando copia de la literatura científica reconocida, según corresponda.

6.4.3.1.7.3. Para aquellos productos farmacéuticos que sean potencialmente tóxicos para el medio ambiente, de acuerdo con el análisis según metodología VICH vigente referida a ecotoxicidad, el fabricante debe adjuntar estudios referidos a la evaluación de su ecotoxicidad bajo las condiciones de uso en Costa Rica.

6.4.3.2. Información sobre residuos (sólo para productos farmacológicos destinados a especies productoras de alimento para el consumo humano)

6.4.3.2.1. Estudios de depleción de residuos los cuales deben realizarse conforme a la guía VICH GL 48 o a la guía CAMEVET respectiva en su versión vigente. El informe del estudio debe identificar claramente al patrocinador, monitor e investigador del estudio, con nombre y firma de los responsables de éste, incluyendo los datos crudos. Para el caso de los productos similares a un producto original con estudios de residuos completo, se puede presentar un estudio de depleción de residuos o un estudio de comprobación de periodo de retiro y descarte, según la guía CAMEVET.

6.4.3.2.2. Límite Máximo de Residuos (LMR), utilizados en el estudio. Se reconocen los LMR de medicamentos, en orden de prioridad, establecidos por el Codex Alimentarius, FDA, EMA, FAO.

6.4.3.2.3. Periodo de retiro propuesto (carne, leche, huevos o miel), incluyendo el análisis de los resultados y su cálculo graficado.

***Nota 1:** Para asignar el periodo de retiro del producto cuando se realizan estudios completos de eliminación de residuos, el SENASA utiliza los datos otorgados por el fabricante y la herramienta estadística del EMA para estos efectos (MELK14 para leche y WT14 para tejidos comestibles) con un nivel de confianza del 95%.*

***Nota 2:** Para aprobar el periodo de retiro del producto cuando se realizan estudios de comprobación de periodo de retiro y descarte a un punto de medición, el SENASA utiliza el límite superior de tolerancia (UTL) a la media en el punto único de medición, basado en la fórmula $UTL = media \pm kSD_m$ (FDA).*

6.4.3.2.4. Descripción de los métodos analíticos, entregando antecedentes completos de la validación de éste (límite de cuantificación, límite de detección, entre otros).



- 6.4.3.2.4.1.** Para aquellos productos farmacológicos cuyos principios activos se encuentren incluidos en el Anexo II de la UE (Sustancias para las cuales no es considerado necesario establecer un LMR), de acuerdo con las normas de la Comunidad Europea, publicado por EMA, no requieren presentar el estudio de depleción o de comprobación de periodo de retiro del producto farmacéutico.
- 6.4.3.2.4.2.** El fabricante debe presentar un análisis y conclusión de la información sobre residuos, señalando las citas bibliográficas y anexando en esta parte del expediente, copia de la literatura científica reconocida, según corresponda.

6.4.4. Parte 4: INFORMACIÓN SOBRE EFICACIA

La eficacia del producto farmacológico debe demostrarse para cada especie de destino, indicación de uso, vía de administración, dosis, frecuencia y duración del tratamiento recomendado.

Para innovadores o casos en los cuales no existe respaldo bibliográfico, se deben considerar las Guías de referencia VICH vigentes.

Cuando la información esté respaldada por antecedentes bibliográficos, basta con presentar información de literatura científica reconocida completa (no resúmenes) y que correspondan a productos farmacológicos con los mismos principios activos o la misma asociación cuali-cuantitativa, misma forma farmacéutica y sus características (ejemplo: de larga acción (LA), ensayados en las mismas especies de destino, indicaciones de uso, dosis, frecuencia, duración del tratamiento y vías de administración propuesta).

El fabricante o el registrante (si está debidamente facultado en el Poder) deben sustentar la información aportada, mediante un resumen que señale las citas bibliográficas y anexe copia de la literatura científica reconocida, según corresponda, en cada sección de esta parte del expediente.

6.4.4.1. Estudios de laboratorio

6.4.4.1.1. Determinación de dosis (Aplica solo para innovadores)

- 6.4.4.1.1.1.** Se debe describir el modo de acción del producto farmacológico, referido al efecto terapéutico, detallando la dosificación óptima y las condiciones de administración.
- 6.4.4.1.1.2.** También se debe detallar la acción del producto en los diferentes órganos o funciones fisiológicas y los efectos no deseados en función de la dosis.

Versión:	01	Entrada en vigencia	01-01-15	Código	DMV-PG-001-IN-001
-----------------	-----------	----------------------------	-----------------	---------------	--------------------------



- 6.4.4.1.1.3.** Adjuntar los estudios de determinación de dosis, incluyendo la metodología y sus resultados.
- 6.4.4.1.1.4.** Debe presentar además, el perfil farmacocinético considerando los principios activos y sus metabolitos, cuando corresponda. Se deben incluir las siguientes características farmacocinéticas:
- Velocidad de absorción y su alcance, incluyendo en este punto además, información sobre la influencia de los alimentos en la absorción por vía oral, cantidad y dosis aplicada absorbida después de la administración tópica, entre otros.
 - Distribución, incluyendo el grado de unión a proteínas plasmáticas.
 - Metabolismo, incluyendo la formación de metabolitos activos e inactivos y porcentaje del principio activo metabolizado si se conoce.
 - Excreción del principio activo y/o sus metabolitos, incluyendo la vida media y principales rutas de excreción.
- 6.4.4.1.1.5.** Si existen interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre los principios activos y otros productos farmacológicos u otros principios activos, siendo éstas conocidas, deben ser descritas. En este caso, se debe considerar su relevancia clínica para establecerla explícitamente en el resumen de formulario armonizado y en el etiquetado del producto.

6.4.4.1.2. Concentración Mínima Inhibitoria (CMI)

En caso de productos antimicrobianos, se debe determinar o señalar la CMI para cada uno de los patógenos contra los cuales está indicado el producto y aportar toda la información generada en el estudio, cuando aplique.

6.4.4.1.3. Resistencia (Aplica solo para innovadores)

- 6.4.4.1.3.1.** Cuando se dispongan de antecedentes nacionales o internacionales respecto al desarrollo de resistencia a los principios activos, éstos deben adjuntarse al expediente.
- 6.4.4.1.3.2.** Se deben incluir las recomendaciones de uso del producto farmacológico, para disminuir el riesgo de resistencia, de conformidad con las directrices de Organismos Internacionales (OIE, FAO/OMS, CODEX).



6.4.4.1.4. Combinaciones a dosis fijas

- 6.4.4.1.4.1.** Además de los requisitos antes establecidos en esta guía, los medicamentos veterinarios con combinación de principios activos a dosis fijas deben cumplir con lo siguiente:
- 6.4.4.1.4.2.** En el caso de las ventajas que debe demostrar la combinación, se acepta literatura o estudios científicos completos que sustenten que son significativas con respecto a cada principio activo por separado, sin incrementar los riesgos para la salud animal, salud humana y el medio ambiente, ni promover factores de resistencia microbiológica.
- 6.4.4.1.4.3.** En caso de aportar estudios propios, éstos deben ajustarse a parámetros internacionalmente aceptados e indicar su referencia (por ejemplo, basarse en las Buenas Prácticas Clínicas establecidas en la Guía VICH GL 9).
- 6.4.4.1.4.4.** No se aceptan aquellas combinaciones que se amparan únicamente en ventajas zootécnicas.
- 6.4.4.1.4.5.** Dicha combinación debe cumplir con al menos una ventaja de las que a continuación se señalan:
- a) Efecto sinérgico, de sumación o potenciación:** los mecanismos de acción deben ser similares o actuar sobre un mismo receptor para mejorar la actividad terapéutica.
 - b) Ampliación del espectro:** los distintos principios activos deben incrementar el rango de acción y actuar para combatir el mismo proceso patológico.
 - c) Mejor tolerancia y seguridad:** la adición de uno o varios ingredientes activos demuestran que se disminuyen los efectos adversos o colaterales de los otros ingredientes. O se demuestra que a dosis inferiores de los principios activos por separado, el efecto terapéutico de la combinación es igual o mejor.
 - d) Mejor efecto clínico patológico:** cuando se demuestra, en casos de síndromes o enfermedades particulares (por ejemplo en casos de Mastitis Metritis Agalactia [MMA], mastitis), que la combinación de principios activos mejora la recuperación del animal.
 - e) Mejor perfil farmacocinético:** cuando se demuestra que la combinación de los ingredientes activos aumentan de manera significativa la intensidad y duración de la acción a través de la biodisponibilidad de la formulación.

6.4.4.1.4.6. Asimismo, debe cumplir con los siguientes requisitos:

- a) **Indicaciones de uso:** se aceptan únicamente como válidas las indicaciones donde se demuestre que la combinación es necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado, de manera que cada ingrediente activo contribuya a lograr tal efecto.
- b) **Dosificación:** se debe demostrar, mediante cálculos matemáticos, que la proporción de todos los ingredientes activos presentes en la formulación es correcta y se ajusta a las dosis de referencia de cada uno de los ingredientes por separado, la misma debe ser respaldada mediante el aporte de la literatura científica completa o monografía reconocida. En el caso de los productos innovadores, o cuando no se pueda demostrar esta proporción a través de literatura o monografía científica reconocida, se deben realizar estudios de determinación de dosis con la respectiva validación de la metodología.
- c) **Duración de la acción:** debe demostrarse que la duración de la acción de cada principio activo por separado se ajusta a la dosis terapéutica indicada, de acuerdo con la vida media establecida en la farmacocinética por la misma vía de administración y concentración similar de los ingredientes activos.
- d) **Controles de calidad:** este requisito se presenta en el apartado 6.4.2. Parte 2: CALIDAD. La metodología analítica para la identificación y cuantificación de los ingredientes activos combinados debe estar validada, asimismo, debe permitir la identificación y cuantificación de cada uno de los ingredientes.
- e) **Antagonismos:** se debe respaldar mediante literatura científica completa que no existe ningún tipo de antagonismo entre los ingredientes de la formulación. En el caso de los innovadores, los antagonismos deben demostrarse mediante el aporte de estudios científicos.
- f) **Periodos de retiro (aplica solo para productos destinados a especies productoras de alimento para el consumo humano):** se asigna con base en el principio activo de la formulación que posea el periodo de retiro más prolongado, de acuerdo con el estudio de eliminación de residuos o de comprobación de periodo de retiro efectuado para las distintas especies y tejidos para este producto. (Ver apartado 6.4.3.2. Información sobre residuos).



- g) Vías de aplicación:** se debe aportar literatura científica completa de fuentes reconocidas donde se compruebe que la vía de aplicación está aprobada para cada ingrediente activo por separado. Cuando se indique una nueva vía o cuando alguno de los ingredientes por separado no tenga aprobada esa vía de administración, deben realizarse estudios farmacológicos que demuestren esa nueva vía de aplicación, de acuerdo con parámetros internacionalmente aceptados.

Nota 1: los ingredientes, incluyendo los excipientes, que se utilicen en la formulación, deben ser compatibles desde el punto de vista químico, farmacológico y biofarmacológico, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Nota 2: las Fichas Técnicas CAMEVET son una guía de orientación para que el fabricante pueda realizar sus pruebas o estudios, no obstante, dichas fichas no tienen fundamento técnico ni científico reconocido, debido a que se realizaron de acuerdo con lo que cada país tenía aprobado en su legislación en el momento de establecerlas, razón por la cual, la información es muy variada entre autoridades oficiales. Para efectos de respaldo técnico, estas fichas no son tomadas en cuenta por el SENASA.

6.4.4.2. Estudios clínicos (cuando aplique)

- 6.4.4.2.1.** Los ensayos clínicos tienen por objeto mostrar o probar el efecto del producto farmacológico tras la administración de la dosis recomendada para cada especie de destino y subcategoría (si corresponde), en la vía de administración, frecuencia y duración del tratamiento propuesto. Además, establecen las indicaciones y contraindicaciones en función de la especie, edad, raza y sexo, las instrucciones de uso y cualquier posible efecto secundario, así como la inocuidad y tolerancia en condiciones normales de uso.
- 6.4.4.2.2.** Para realizar en el país ensayos clínicos en condiciones productivas o de campo, se debe solicitar autorización al SENASA con aprobación previa del protocolo, basado en el Acuerdo 7 del Decreto N° 38412- COMEX-MEIC-MAG y con la aplicación de las Buenas Prácticas Clínicas (VICH GL 9).
- 6.4.4.2.3.** Los ensayos clínicos deben realizarse utilizando al menos 2 grupos, uno tratado y otro control (Estudio de Casos y Controles) y un número estadísticamente representativo de animales, de conformidad con las directrices internacionales. En casos excepcionales y justificados, se pueden aceptar estudios sin grupo control.
- 6.4.4.2.4.** Se debe aportar un análisis de los resultados de los ensayos clínicos que incluya un resumen y conclusión de ellos, con el

Versión:	01	Entrada en vigencia	01-01-15	Código	DMV-PG-001-IN-001
-----------------	-----------	----------------------------	-----------------	---------------	--------------------------



suficiente detalle como para dar una imagen clara de la eficacia terapéutica del producto farmacológico. Se deben señalar las características principales de los ensayos, tales como título del estudio, objetivos, nombres y firmas de los responsables del estudio, el país en que se llevó a cabo, diseño, número de animales e identificación de los mismos, régimen de dosificación, ruta de administración, duración del tratamiento, manejos principales de los individuos incluidos en el estudio, producto farmacológico de referencia, resultados y criterio de evaluación de aceptación, entre otros. De los estudios más relevantes se debe aportar el informe completo.

6.4.4.2.5. Para productos farmacológicos destinados al control de garrapatas en bovinos, es necesario realizar la prueba de eficacia in vivo a ixodicidas (Prueba de Inmersión de Teleoginas, Directriz N° 13 del 17 de diciembre del 2009) la cual es efectuada por el SENASA. Para ello se requiere del aporte de muestras del producto así como de la cancelación por el servicio (código L.01). En caso de que se haya realizado esta prueba en otro laboratorio, debe aportar el informe completo de la misma.

6.4.4.2.6. En el caso de productos que se administran con un intervalo entre dosis prolongado o productos de larga acción, el fabricante debe demostrar, mediante estudios o literatura científica reconocida, el mantenimiento de la eficacia en el tiempo y la seguridad para este régimen de dosificación (ejemplo collares antipulgas, antigarrapatas, aretes con insecticidas, ivermectinas de larga acción, antibióticos de larga acción, implantes, entre otros).

6.4.4.2.7. Se deben presentar las conclusiones con respecto a la eficacia del producto, considerando todos los estudios realizados y los resultados obtenidos.

6.4.5. Parte 5: BIBLIOGRAFÍA

Si se considera necesario, se puede incluir información científica pertinente y disponible, que no haya sido cubierta en los puntos anteriores. Debe incluir, en este punto, una lista con las referencias bibliográficas que anexa.

6.5. Decisión sobre el análisis de requisitos presentados durante la recepción de documentos

Una vez que el funcionario encargado de la revisión de la solicitud haya verificado los requisitos presentados por el registrante debe definir la condición del expediente por lo que puede:



6.5.1. Aceptar la solicitud, en cuyo caso se notifica de oficio al registrante para que cancele el 50% restante del código E.02. (E.02.02) y presente la muestra del producto. El funcionario debe completar el Formulario de Recibo de Documentos para la Inscripción, Renovación y Ampliación de Origen de Medicamentos Veterinarios y Productos Afines, código DMV-PG-001-RE-005, entrega el original firmado al usuario y se anexa la copia al expediente de registro. A partir de este momento corre el tiempo institucional para el análisis técnico de la información contenida en el expediente y resolución del trámite de registro.

6.5.2. Mantenerla como pendiente. El funcionario realiza un oficio indicando los requisitos que se encuentran incompletos o erróneos, en cuyo caso, se le conceden 10 días hábiles para subsanar dichos requisitos contados a partir del día siguiente de la notificación del oficio. Si en el transcurso de los 10 días hábiles, el registrante aporta los requisitos corregidos o faltantes, se procede con el punto 6.5.1, de lo contrario, se aplica el punto 6.5.3. Antes del vencimiento de este plazo, el registrante puede solicitar por única vez, una prórroga debidamente justificada; en tal caso, se le puede otorgar un plazo por un término igual al otorgado. En caso de no aportar la documentación requerida, la administración archiva de oficio la solicitud, haciendo la devolución de los documentos adjuntos a la misma.

6.5.3. Rechazar la solicitud. El funcionario realiza un oficio indicando las causas legales o técnicas del rechazo de la solicitud. En este caso, todo el expediente es devuelto al usuario del servicio perdiendo el dinero invertido por el código E.02.01. Si el usuario desea registrar el producto debe iniciar el trámite desde el punto 6.1.

6.6. Evaluación del expediente de registro.

6.6.1. El funcionario asignado evalúa que la información contenida en el expediente se encuentre en conformidad con los requisitos legales y técnicos establecidos.

6.6.2. Si durante el proceso de evaluación, se detecta que los antecedentes son insuficientes para resolver el trámite de registro, mediante oficio, con respaldo legal o técnico y por única vez, se le debe solicitar al registrante aportar información adicional o bien, la aclaración de alguno de los antecedentes presentados.

6.6.3. La respuesta debe ser presentada mediante una carta, con numeración continua e indicar el número de oficio al que expresamente se da respuesta, el nombre del producto y del evaluador que lleva el caso.



- 6.6.4.** Los documentos adicionales o aclaraciones solicitadas de oficio sólo deben ser aportados cuando conformen la totalidad de lo requerido.
- 6.6.5.** En caso de duda, el registrante puede solicitar una audiencia con el evaluador para aclarar personalmente los puntos solicitados.
- 6.6.6.** Cuando el registrante no entregue la información requerida, se reitera por única vez lo solicitado de oficio.
- 6.6.7.** Si la nueva información es insatisfactoria y no permite resolver adecuadamente, se archiva el expediente de registro mediante Resolución. Por otro lado, si el registrante no se pronuncia con respecto a la información técnica solicitada en el oficio enviado, en un lapso de 6 meses calendario, la DMV envía de oficio una notificación de archivo del expediente, donde, en caso de mantener el interés de registrar el producto, debe tramitar la solicitud a partir del apartado 6.1 de esta guía.
- 6.6.8.** La DMV dispone de 9 meses calendario institucionales para resolver el trámite de registro, contados a partir de la fecha de ingreso según el Formulario de Recibo de Documentos para la Inscripción, Renovación y Ampliación de Origen de Medicamentos Veterinarios y Productos Afines, código DMV-PG-RE-001-RE-005.
- 6.6.9.** El plazo que demore la empresa registrante en responder, no es considerado dentro del tiempo de respuesta señalado en el párrafo anterior.
- 6.6.10.** En casos excepcionales, el funcionario considera si es oportuno enviar el expediente para recomendación, no vinculante, de la Comisión Nacional de Medicamentos Veterinarios. Además, el tiempo de resolución se amplía en 60 días naturales a los establecidos institucionalmente.

6.7. Aprobación de registro

- 6.7.1.** Si el resultado de la evaluación del expediente es favorable, la DMV procede a notificar al registrante el número de registro asignado para el aporte de la etiqueta final y le entrega el edicto para su publicación en el Diario Oficial La Gaceta.
- 6.7.2.** Una vez que el registrante aporte la etiqueta final o el arte final aprobado por control de calidad y el edicto publicado o su referencia, el funcionario procede a verificar su conformidad cuando el expediente cuente con ambos requisitos. Si esta última etapa es satisfactoria se da por concluido el proceso de registro.
- 6.7.3.** El producto se registra por un plazo de 5 años. En tal caso se emite un Certificado de Registro y se incorpora la información en la base de datos electrónica MEDIVET para que pueda ser consultado públicamente.

Versión:	01	Entrada en vigencia	01-01-15	Código	DMV-PG-001-IN-001
-----------------	-----------	----------------------------	-----------------	---------------	--------------------------



Para el retiro del certificado, el usuario debe completar el Libro de Entrega de Certificados.

6.8. Rechazo de registro y archivo de expediente

- 6.8.1.** Si el resultado de la evaluación del expediente es insatisfactorio, se rechaza la solicitud de inscripción de producto y se archiva el expediente mediante Resolución, emitida por el Director, en la cual se explican las razones del rechazo.
- 6.8.2.** Al usuario se le conceden los recursos ordinarios de revocatoria y apelación según lo establece la Ley General de Administración Pública.

6.9. Tiempo de resolución del trámite

El tiempo de resolución institucional del trámite es de 270 días (9 meses).

Nota: Se emite un certificado de registro.

6.10. PARA MÁS INFORMACIÓN

Funcionario	Correo electrónico	Teléfono
Luisa Campos	camposl@senasa.go.cr	2587-1728
Francisco Arana	farana@senasa.go.cr	2587-1732
Luis Zamora Chaverri	lzamora@senasa.go.cr	2587-1721

6.11. ANEXO 1. Diagrama de flujo de la inscripción de productos farmacológicos de uso veterinario

