

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades



**REQUISITOS PARA EL REGISTRO, CONTROL Y USO DE ASOCIACIONES O
COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS A DOSIS FIJAS PERMITIDAS EN
SALUD HUMANA Y ANIMAL EN GUATEMALA**

Tesis presentada por Andrea María Reyes Morales para optar al
grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala

2021

**REQUISITOS PARA EL REGISTRO, CONTROL Y USO DE ASOCIACIONES O
COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS A DOSIS FIJAS PERMITIDAS EN
SALUD HUMANA Y ANIMAL EN GUATEMALA**

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades



**REQUISITOS PARA EL REGISTRO, CONTROL Y USO DE ASOCIACIONES O
COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS A DOSIS FIJAS PERMITIDAS EN
SALUD HUMANA Y ANIMAL EN GUATEMALA**

Tesis presentada por Andrea María Reyes Morales para optar al
grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala

2021

Vo. Bo. :

(f) 

Doctor Elfege Rolando López García
Asesor

Tribunal Examinador:

(f) 

Licenciada Beatriz Batres de Jiménez

(f) 

Doctora María Eugenia Paz Díaz

(f) 

Doctor Elfege Rolando López García
Asesor
Director del Departamento de Química Farmacéutica

Fecha de aprobación: Guatemala, 26 de noviembre de 2021

PREFACIO

Este trabajo de investigación se realizó con la finalidad de elaborar una encuesta a los colaboradores y usuarios que registran combinaciones de medicamentos veterinarios; y diseñar un procedimiento de registro sanitario respecto a las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario para el Departamento de Registro de Insumos para uso en animales. Se elaboró una investigación previa nacional e internacionalmente de las combinaciones, se indagó sobre los requisitos del registro y se diseñó el trabajo final.

Estoy agradecida con Dios, por brindarme la oportunidad de alcanzar mis metas personales y profesionales; a la Virgen María por su apoyo y bendición en los momentos más complicados de mi vida.

Estoy agradecida inmensamente con mis padres y hermano, por el apoyo y el amor incondicional y grande que me han demostrado. De la misma manera estoy agradecida con las personas que fueron y son parte de mi vida, gracias por compartir buenos y malos momentos, por apoyarme y brindarme consejos.

Quiero agradecer principalmente al Doctor, director y asesor Élfego Rolando López, por su constante atención, apoyo y asesoría que me brindo durante toda mi formación profesional. Igualmente, a todo el Departamento de Química Farmacéutica por su gran atención y los conocimientos que utilizaré en el resto de mi carrera profesional. También agradezco a la Licenciada Beatriz Batres, por su cátedra, apoyo y sus conocimientos en este trabajo y a la Doctora María Eugenia Paz por su orientación, apoyo y comprensión en la finalización de la investigación.

ÍNDICE

PREFACIO	vi
LISTA DE CUADROS.....	xiv
LISTA DE GRÁFICAS	xiv
RESUMEN	xiv
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO CONCEPTUAL	3
A. Antecedentes	3
B. Justificación.....	5
C. Planteamiento del problema	6
D. Alcances y límites	6
1. Alcance.....	6
2. Límites.....	6
III. MARCO TEÓRICO	7
A. Asociaciones de medicamentos a dosis fijas (FDC) permitidas para consumo humano	7
B. Uso	7
C. Requisitos sanitarios que exigen en Centroamérica	8
1. Guatemala	8
2. El Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario.	9

D. Organización Mundial de la Salud, OMS	20
1. Escenarios	20
2. Ventajas y desventajas	21
E. Requisitos de las combinaciones de medicamentos a dosis fijas para salud animal	24
1. Costa Rica	24
2. Colombia	27
3. Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo	33
4. Estados Unidos	43
V. MARCO METODOLÓGICO	47
A. Objetivos	47
1. Generales	47
2. Específicos:	47
B. Población y muestra.....	48
1. Población.....	48
2. Muestra.....	48
C. Procedimiento o instrumentos	48
D. Diseño de investigación.....	49
E. Análisis estadístico	50
VI. MARCO OPERATIVO.....	51
A. Recolección y tratamiento de datos.....	51
B. Recursos	51
1. Recursos humanos	51

2. Recursos materiales	52
3. Equipo	52
VII. RESULTADOS	53
VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	77
IX. CONCLUSIONES.....	81
X. RECOMENDACIONES	83
XI. BIBLIOGRAFÍA	84
XII. ANEXOS	87
Anexo No 1. Listado de asociaciones de medicamentos a dosis fijas no permitidas y de retiro inmediato ¹	87
Anexo No. 2. Formulario F-AS-f-04 Solicitud de Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos ²	89
Anexo No. 3. Lista No. 21 de medicamentos esenciales en combinaciones fijas ³	97
Anexo No. 4. Glosario	100
Anexo No. 5. Símbolos y abreviaturas.....	104
Anexo No. 6. Encuesta de asociaciones o combinaciones de medicamentos para uso veterinario a dosis fijas.....	105
Anexo no. 7. Guía del procedimiento del registro sanitario de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario ..	110
Anexo no. 8. Organigrama del procedimiento del registro sanitario de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario	120

LISTA DE CUADROS

Cuadro	Página
Cuadro No. 1. Consideración de documentos en el registro nuevo de una combinación de productos veterinarios	53
Cuadro No. 2. ¿Conoce los procedimientos de cada trámite?	55
Cuadro No. 3. ¿Conoce los requisitos necesarios en la inscripción de un nuevo producto?	56
Cuadro No. 4. ¿Conoce el formulario de inscripción de un producto?.....	57
Cuadro No. 5. Rechazo de trámite	58
Cuadro No. 6. Requisito difícil de presentar en las combinaciones	59
Cuadro No. 7. ¿Realizó trámite de combinaciones de medicamentos?	61
Cuadro No. 8. Respuesta afirmativa. Ventaja demostrada de la combinación	62
Cuadro No. 9. Requisito difícil de presentar en un medicamento combinado.....	63
Cuadro No. 10. Estudios científicos que apoyan el uso de combinaciones.....	64
Cuadro No. 11. ¿Conoce documento para registrar una asociación o combinación de medicamento?	66
Cuadro No. 12. Si su respuesta es afirmativa, ¿cómo se llama y dónde lo adquirió?	67
Cuadro No. 13. Interés en elaborar o importar este tipo de combinaciones de medicamentos	68
Cuadro No. 14. Ventajas consideradas para uso y comercialización de las combinaciones	69
Cuadro No. 15. Desventaja considerada para uso y comercialización de las combinaciones	71

Cuadro No. 16. Tipos de combinaciones a utilizar y comercializar	73
Cuadro No. 17. Tipos de combinaciones que no se deben utilizar y comercializar	75
Anexo No 1. Listado de asociaciones de medicamentos a dosis fijas no permitidas y de retiro inmediato ¹ .	87
Anexo No. 2. Formulario F-AS-f-04 Solicitud de Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos ²	89
Anexo No. 3. Lista No. 21 de medicamentos esenciales en combinaciones fijas ³	97

LISTA DE GRÁFICAS

Gráficas	Página
Gráfica No. 1. Consideración de documentos en el registro nuevo de una combinación de productos veterinarios	54
Gráfica No. 2. ¿Conoce los procedimientos de cada trámite?	55
Gráfica No. 3. ¿Conoce los requisitos necesarios en la inscripción de un nuevo producto?	56
Gráfica No. 4. ¿Conoce el formulario de inscripción de un producto?	57
Gráfica No. 5. Rechazo de trámite	58
Gráfica No. 6. Requisito difícil de presentar en las combinaciones	60
Gráfica No. 7. ¿Realizó trámite de combinaciones de medicamentos?	61
Gráfica No. 8. Respuesta afirmativa. Ventaja demostrada de la combinación	62
Gráfica No. 9. Requisito difícil de presentar en un medicamento combinado	63
Gráfica No. 10. Estudios científicos que apoyan el uso de combinaciones	65
Gráfica No. 11. ¿Conoce documento para registrar una asociación o combinación de medicamento?	66
Gráfica No. 12. Si su respuesta es afirmativa, ¿cómo se llama y dónde lo adquirió?	67
Gráfica No. 13. Interés en elaborar o importar este tipo de combinaciones de medicamentos	68
Gráfica No. 14. Ventajas consideradas para uso y comercialización de las combinaciones	70
Gráfica No. 15. Desventaja considerada para uso y comercialización de las combinaciones	72

Gráfica No. 16. Tipos de combinaciones a utilizar y comercializar	74
Gráfica No. 17. Tipos de combinaciones que no se deben utilizar y comercializar	76
Anexo no. 8. Organigrama del procedimiento del registro sanitario de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario	120

RESUMEN

En el presente trabajo se desarrolla una investigación de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas, sus ventajas y desventajas, los estudios científicos que justifican su uso en el tratamiento de un ser vivo. El trabajo se presenta al ente regulador del registro, el Departamento de Registro de Insumos para uso en animales. Debido a que las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas (FDC por sus siglas en inglés) han demostrado un mayor efecto beneficioso en el tratamiento a diferencia de uno administrando los medicamentos por separado. Este efecto se regula y autoriza por el Departamento de Registro de Insumos para uso en animales y aseguran que estos productos cumplen con los estudios de calidad, seguridad y no ponen en riesgo la salud animal, ambiental y humana.

Se efectuó una encuesta por medio del formato Google. Se modificó y adaptó el manual procedimientos para apertura, traslado o renovación de inscripción sanitaria de productos afines, escrito y validado por Ana Lucia Robles el año 2012.

Los profesionales de salud animal que registran medicamentos para uso animal respondieron una encuesta para identificar los requisitos que conocen, han tramitado y se les ha dificultado al efectuar un trámite de registro de una asociación o combinación de medicamentos veterinarios a dosis fijas permitidas. La encuesta evalúa que los registrantes ingresan productos veterinarios en el país; sus desventajas, ventajas, beneficios y estudios científicos del registro de una combinación de medicamento a dosis fijas permitidas para la salud animal.

El estudio descriptivo de los resultados brindó la información necesaria y significativa para incluir en el registro de las asociaciones permitidas tanto en la salud humana y veterinaria del país. Posteriormente se elabora una guía operativa específica para los productos veterinarios en asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas.

Los profesionales de la salud utilizan los formularios en el portal del Departamento de Registro de Insumos para uso en animales respecto al cumplimiento de los requisitos en la gestión del registro de un producto veterinario en la región centroamericana. Una gran parte de los regentes y profesionales de la salud encuestados consultan el Reglamento Técnico Centroamericano de Medicamentos Veterinarios y Productos Afines RTCA 65.05.51:08 para revisar y cumplir las directrices. Dentro de los puntos críticos de capacitación se consideran los requisitos del periodo de retiro de la combinación y los estudios de seguridad y eficacia.

El registro de una asociación o combinación de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario indica que cumple con los efectos beneficios superiores en comparación de los componentes administrados individualmente. Además, el beneficio es mayor al riesgo. Las combinaciones han demostrado 26.9% las ventajas del efecto sinérgico o de potenciación y favorecer la recuperación del organismo con 30.8%.

Importante fue señalar cada una de las desventajas del producto indicadas en el registro para seguridad del organismo al que va a ir dirigido el producto. Las desventajas más destacadas del uso de combinaciones o asociaciones fueron la interacción farmacocinética no favorable con 19% y la aparición de reacciones adversas no existentes posteriormente del tratamiento con 19%. Respecto al tipo de combinaciones que previamente han demostrado que sus principios activos, uso y dosis establecida son las más utilizadas por asegurar la buena calidad a diferencia de presentar una combinación con agentes químicos nuevos y la necesidad de presentar nuevos estudios.

Con base en lo anterior se propone utilizar la encuesta para otros trabajos de investigación de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas en salud animal. Se recomienda al usuario o profesional de la salud interesado a utilizar el procedimiento descrito para sustentar y cumplir los requisitos del registro de una combinación a dosis fijas permitidas para uso veterinario.

I. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas (ADF), ha adquirido mayor importancia en la salud humana y animal en Guatemala. Debido a que las asociaciones son utilizadas en una población específica de pacientes, el tratamiento de la combinación de principios activos ha demostrado ser seguro, efectivo, aumenta la eficacia y reduce la incidencia de efectos adversos, avalado por evidencia científica (WHO, 2005).

Las asociaciones pueden producir un efecto superior y beneficioso en comparación a la administración de medicamentos por separado. Inclusive los estudios científicos han demostrado ventajas farmacológicas y los productos no deben representar un riesgo hacia la salud animal, salud humana y el medio ambiente (RTCA 65.05.51:08, 2008).

El Departamento de Registro de Insumos para uso en animales es el ente regulador nacional responsable del registro de estos productos en veterinaria y verificará que no pongan en riesgo la salud animal, ambiental y humana. Se encarga de elaborar normas de cumplimiento a nivel regional para facilitar el proceso del registro, su comercialización y exportación. Actualmente no cuenta con una guía operativa específica para los productos veterinarios de asociaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas. Por lo que mediante esta investigación se buscará la información que sustente científicamente los requisitos para el registro y uso de asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas tanto en el área de salud humana y veterinaria en Guatemala y otras organizaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO).

El propósito principal del presente estudio es diseñar una guía operativa que facilite a las autoridades de registro de medicamentos veterinarios del Ministerio de Agricultura,

Ganadería y Alimentación, así como a los usuarios del mismo, disponer de un procedimiento técnicamente elaborado, para facilitar el registro y uso de asociaciones de medicamentos a dosis fijas que puedan garantizar su eficacia y seguridad. Se incluye un organigrama desde el inicio y fin del proceso, indicando el puesto y tarea de los colaboradores del registro. Se demuestra el uso y ejemplos de formularios, autorizaciones y documentos importantes. Se detalla el equipo de oficina necesario (Robles, 2012).

El fin de la investigación es estandarizar y simplificar las operaciones, evitar la confusión y eliminar el trabajo innecesario para tener la información aceptable y confiable.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. Antecedentes

Los últimos años se ha dado más importancia al uso de asociaciones de medicamentos, haciendo referencia a sus ventajas terapéuticas, cuidando de no causar inconvenientes en la salud del organismo. El efecto de la sinergia de refuerzo o potenciación en la asociación de penicilina y probenecid, provoca prolongar la vida media de la penicilina, aumentar la concentración sérica y disminuir su dosis un 50% en la penicilina (Córdoba y Hernández, 1998).

La ventaja farmacológica más importante de las asociaciones de medicamentos a dosis fijas es la utilización de dosis inferiores y la mejora de la tolerancia del ser vivo. En el área de medicina hospitalaria las asociaciones a dosis fijas se utilizan cuando se presenta una serie de indicaciones para su uso terapéutico. Algunas indicaciones están consensuadas, otras son más controvertidas y algunas están en la etapa de investigación (Córdoba y Hernández, 1998).

En Ginebra 1 de diciembre de 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el ONUSIDA han expuesto la estrategia de tratar tres millones de personas con sida para el 2005. Se incluyeron los productos farmacéuticos con la combinación de dosis fijas de los fármacos de lamivudina, estavudina y nevirapina en la lista de medicamentos precalificados de VIH. El tratamiento constituye en un uso de regímenes simples, fáciles de tomar en un comprimido para ampliar el uso de los medicamentos en países pobres y afectados por el SIDA. Se reduce el número de comprimidos, permite una mayor observancia de los pacientes y garantiza la administración de dosis correcta de los medicamentos (OMS, 2003).

Las combinaciones a dosis fijas (FDC) en los tratamientos individuales o formas de dosificación que contienen una combinación de dos o más principios activos, son más comunes (EMA y CHMP, 2017). Frecuentemente estas son múltiples medicamentos para el tratamiento y control de ciertas condiciones, como las del VIH/SIDA, diabetes o hipertensión, y también existen pólipos que utilizan la combinación de medicamentos por ejemplo en una prevención cardiovascular (Huffman, Xavier y Perel, 2017).

En un estudio observacional retrospectivo de las combinaciones a dosis fijas (FDC), se tomaron en cuenta 307,833 recetas, un 67.0% que contenían una o más combinaciones antihipertensivas en la farmacia del Servicio de atención primaria de Irlanda. Los resultados fueron que 0.8% de las recetas presentaban duplicación terapéutica, como los bloqueadores de calcio. El 10.6% interacción de medicamentos potencialmente grave en el tratamiento, como amlodipino y simvastatina. Se concluyó que las FDC se asocian con un mayor riesgo de duplicación y se considera la seguridad en comparación con los beneficios (Moriarty, Bennett y Fahey, 2019).

En el año 2015 la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) señala en el capítulo 6.7 que se deberá respaldar científicamente la utilización de combinaciones de agentes antimicrobianos, debido a la importancia que está adquiriendo la propagación de diversas bacterias patógenas resistentes a los agentes antimicrobianos. El uso se da debido a que estas combinaciones pueden utilizarse por el efecto sinérgico, aumentar la eficacia terapéutica y ampliar el espectro la actividad antimicrobiana.

En Guatemala 2002, El Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos (CEGIMED) elaboró un listado de asociaciones de medicamentos a dosis fijas no permitidas. Se señalan 23 asociaciones de retiro inmediato (Ver Anexo No. 1). La mayoría de las asociaciones de medicamentos a dosis fijas no son permitidas, porque el índice de los beneficios es menor a los riesgos y es desfavorable su uso (CEGIMED, 2002).

B. Justificación

En la actualidad el Departamento de Registro de Insumos para uso en animales tiene la responsabilidad de emitir las disposiciones del registro de insumos, concientización de las buenas prácticas de su uso, acreditar establecimientos y capacitar a los regentes y usuarios de la aplicación de la normativa. También vela por la salud animal, humana y ambiental. Se busca actualizar los requisitos sanitarios del registro de las asociaciones o combinaciones de medicamentos veterinarios a dosis fijas para aumentar la comercialización de los productos y estandarizar el proceso. Por esto es fundamental conocer el proceso de inscripción del producto veterinario, generar mayor confianza en la gestión del trámite e incrementar la calidad del servicio.

La revisión bibliográfica de los requisitos para cualquier combinación o asociación de medicamentos a dosis fijas permitidas pretende dejar en claro los trámites actualizados en el sector salud humana y búsqueda de información en países extranjeros. Los requisitos son señalados para asegurar la calidad del servicio y tener un mayor control del registro de los productos veterinarios emitidos. Por lo tanto, el Departamento de Registro de Insumos para uso en animales hace necesario una elaboración actualizada de los requisitos para la inscripción, control y uso de asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas en salud animal, se demuestran los documentos legales y acreditados que tienen que presentar ante la Autoridad Competente. Se incluyen nuevos requisitos, información adecuada y necesaria para agilizar el proceso de inscripción de la combinación del producto y una mejora del servicio.

C. Planteamiento del problema

¿Es factible demostrar científicamente con información bibliográfica, a la que se tenga acceso, el diseño de una guía que actualice, establezca los requisitos y facilite el proceso de registro de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario en Guatemala?

D. Alcances y límites

1. Alcance

En la investigación se incluyeron los requisitos sanitarios que hacen referencia a los medicamentos de asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario. El trabajo será aplicable a los solicitantes, ya sean personas naturales o jurídicas que desean comercializar, importar y exportar medicamentos veterinarios en combinaciones a dosis fijas permitidas.

2. Límites

Las disposiciones de la investigación se pueden generalizar para los medicamentos veterinarios que son combinaciones a dosis fijas en el territorio nacional de Guatemala y se autoriza en el Departamento de Registro de Insumos para uso en Animales del Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación para uso en animales. No se toman en cuenta los productos biológicos, biotecnológicos, suplementos nutricionales y alimentos en este trabajo.

III. MARCO TEÓRICO

A. Asociaciones de medicamentos a dosis fijas (FDC) permitidas para consumo humano

Las asociaciones de medicamentos a dosis fijas también se les denominan medicamentos compuestos y poli fármacos. La asociación se define como un producto farmacéutico que contiene dos o más principios activos en cantidades determinadas y se administran en una sola unidad de forma farmacéutica, como un comprimido, gragea, ampolla, entre otros. Este tipo de medicamento no es recomendable utilizarlo, solo si la combinación permite obtener efectos terapéuticos que no se logran en la administración por separado de los principios activos, caso que ocurre pocas veces (Arias, 1999).

La asociación se refiere a una combinación de dos o más activos independientes de la formulación o marca. Los principios o agentes activos se administran simultáneamente como una entidad única o como un producto farmacéutico terminado (WHO, 2005).

B. Uso

El principio científico en el que se basa el uso de asociaciones de medicamentos a dosis fijas en la atención primaria es la sinergia farmacológica. Webster definió la sinergia como la “acción conjunta de distintos medicamentos, de tal forma que el efecto total de ellos es mayor que la suma de los efectos tomados independientemente”. La sinergia farmacológica se divide en dos tipos: la sinergia aditiva y la sinergia de potenciación. La sinergia aditiva es cuando se administran dos medicamentos, A y B, y su efecto es igual a los efectos de A

y B administrados por separado. En este caso de las combinaciones se utilizaban en el pasado por ser populares, pero actualmente no. A diferencia de la sinergia de potenciación, donde el efecto en conjunto entre A y B es superior a A y B administrados por separado. Estas combinaciones hacen referencia a la sinergia de refuerzo o de potenciación (Córdoba y Hernández, 1998).

Para obtener el efecto deseado de una sinergia de potenciación, se puede dar cuando la acción del agente B aumenta el efecto máximo del agente A administrado independientemente y cambia la curva dosis-efecto. Un ejemplo de asociación sinérgica de potenciación refuerzo es la penicilina más el probenecid produce la prolongación de la vida media de la penicilina y aumenta su concentración sérica por medio del bloqueo de eliminación en la secreción tubular. Su consecuencia es una acción sinérgica, se logra disminuir en un 50% la dosis de penicilina (Córdoba y Hernández, 1998).

En 1971 se estableció la política actual de la FDA sobre las combinaciones a dosis fijas de fármacos. La política establece que “dos o más fármacos pueden combinarse en una sola forma de dosificación cuando cada uno de los componentes contribuye con los efectos deseados, y la dosis de cada uno de los componentes (cantidad, frecuencia, duración) es tal que la combinación es segura y eficaz para un número de pacientes determinados que requieren este tipo de tratamiento combinado” (Hennekens, 2008).

C. Requisitos sanitarios que exigen en Centroamérica

1. Guatemala

Según el Acuerdo Gubernativo Número 712-99: “Reglamento para el control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines” señala en el Artículo No. 29:

“En el caso de sustancias medicinales asociadas a dosis fijas, se debe exigir la presentación de pruebas de que la especialidad ofrece ventajas respecto a la utilización aislada de cada uno de sus componentes. Las asociaciones reconocidas ya experimentadas,

deben cumplir con todos los requerimientos del registro sanitario de referencia simplificado”. (Departamento de Regulación y Control de Producto Farmacéuticos y Afines, 2019).

El ente regulador del país hace referencia al Acuerdo Ministerial No. 869-2013 que demuestra la Resolución No. 333-2013 (COMIECO-LXVI) y aprobó:

2. El Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario.

a. Generalidades

La importación, distribución, comercialización, prescripción y promoción de todo medicamento necesita un registro sanitario previo ante la Autoridad Reguladora. El registro tendrá una vigencia por cinco años y la Autoridad Reguladora tiene el derecho de suspender o cancelar el mismo (RTCA 11.03.59:11., 2014).

Cualquier certificado o documento oficial está vigente y se presenta a la Autoridad Reguladora. En el caso de no presentarse la vigencia, se le asigna 2 años de vigencia a partir de la fecha de emisión. El formato de los documentos oficiales es original o copia legalizada según la legislación de cada Estado parte. Si el producto no se comercializa en el país de origen o de procedencia, se evaluará la razón dada. En el registro sanitario se incluye diferentes presentaciones comerciales de medicamentos con la misma concentración, igual forma farmacéutica, o fórmula cuali-cuantitativa y diferente sabor o color (RTCA 11.03.59:11., 2014).

Los métodos de análisis para el producto terminado deben estar descritos en la versión de pruebas y especificaciones recientes para verificar la calidad del medicamento. Se declara la farmacopea y edición que cumplan con el Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad vigente y con los libros oficiales. Entre los libros oficiales se encuentran:

- | | |
|---|-------------------------------|
| 1) Farmacopea Alemana. | 8) Farmacopea Helvética |
| 2) Farmacopea Argentina. | 9) Farmacopea Internacional. |
| 3) Farmacopea Británica. | 10) Farmacopea Japonesa. |
| 4) Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y Formulario Nacional de los Estados Unidos (USP/NF). | 11) Farmacopea Mexicana. |
| 5) Farmacopea Española. | 12) Farmacopea China. |
| 6) Farmacopea Europea. | 13) Food Chemical Codex (FCC) |
| 7) Farmacopea Francesa. | 14) AOAC |

La literatura para consultar en una evaluación farmacológica es la siguiente:

- 1) Drug Information for the Health Care Professionals (USPDI).
- 2) Drug Information (AHFS).
- 3) Martindale. The Extra Pharmacopeia.
- 4) Normas Farmacológicas de Centroamérica y República Dominicana.
- 5) Libros de farmacología que estén fundamentados científicamente.
- 6) Artículos completos de revistas fundamentadas científicamente (RTCA 11.03.59:11., 2014).

El nombre del medicamento a registrar no debe causar confusión con otro producto registrado (escrito o pronunciado). El nombre debe cumplir las siguientes condiciones:

- No se permite el mismo nombre de marca comercial y diferentes principios activos. Ni que se haya usado antes en productos con indicaciones diferentes.
- Se acepta el mismo nombre de marca comercial, cuando son medicamentos de venta libre con indicaciones terapéuticas similares y pese a que tiene principios activos diferentes.
- Se acepta el registro de productos poli fármacos de venta libre que utiliza una acción terapéutica como parte del nombre.

- El nombre, logo o frase del medicamento no debe generar confusión en las indicaciones de su uso.
- Una marca comercial no debe confundirse con una denominación común internacional, ni que induzca un error a las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento (RTCA 11.03.59:11., 2014).

En el caso de un medicamento co-empacado se registra cada medicamento por separado, posteriormente se solicita una modificación del registro para el co-empaque. La fecha de vencimiento corresponde al registro que vence primero. Por lo tanto, varios productos en un empaque se solicitan para comercializarse en un tratamiento específico (RTCA 11.03.59:11., 2014).

El etiquetado de los medicamentos cumple con el Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano. La información del documento, etiqueta o prospecto es dirigido a profesionales y/o pacientes. La información permitida es la que está aprobada en el registro (RTCA 11.03.59:11., 2014).

La calidad de los medicamentos se garantiza cuando la Autoridad Reguladora verifica el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Se evalúa la inspección de instalaciones de los laboratorios fabricantes bajo los regímenes del Reglamento Técnico Centroamericano de Productos Farmacéuticos Medicamentos de Uso Humano Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica.

Inclusive la Autoridad Reguladora evalúa la materia de propiedad intelectual, estudios de equivalencia terapéutica y el procedimiento administrativo para la presentación del registro sanitario según las normativas vigentes en cada estado parte (RTCA 11.03.59:11., 2014).

b. Requisitos para Registro Sanitario

- 1) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable.
- 2) Poderes acreditados de la representación legal y/o técnica del titular a la persona/s natural/les o jurídica/s. Se presentan en forma original o copia autenticada.
- 3) Certificado de producto farmacéutico tipo OMS. Se presenta en forma original o fotocopia autenticada. Al no presentar el certificado de producto farmacéutico se permite la presentación de:
 - Certificado de Libre Venta para dos o más productos. Se presenta en forma de fotocopia autenticada o certificado legal.
 - Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de cada establecimiento que fabrica el producto y emitido por Autoridad Reguladora del país correspondiente. El documento legalizado o fotocopia autenticada cumple con la normativa de buenas prácticas de manufactura (RTCA 11.03.59:11., 2014).
- 4) Contrato de fabricación puede presentarse en forma original, fotocopia autenticada, o certificado legal, y cumple con las siguientes condiciones:
 - Firmado por el titular y el fabricante.
 - Compromiso de cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura.
 - Condiciones de producción, análisis u otro proceso relacionado.
 - Descripción del manejo de materias primas, material de acondicionamiento, material a granel, producto terminado; y el caso de rechazos.
 - Ingreso del contratante a las instalaciones para auditorías.
 - Ingreso del contratista a las instalaciones.
 - Listado de los productos o servicios de análisis en el contrato (RTCA 11.03.59:11., 2014).

5) Fórmula cuantitativa y cualitativa del producto por unidad de dosis. Se presenta en forma original firmada y sellada por el profesional responsable, declarando los componentes del medicamento con su denominación común o genérica aceptada, no presentarse con siglas, y las unidades se dan según el Sistema Internacional (SI). Se incluye la descripción de:

- Composición del sistema de liberación para los productos de liberación modificada.
- Composición cualitativa de las cápsulas vacías y de las tintas de impresión en las cápsulas, grageas y tabletas recubiertas.
- Declaración cualitativa de los disolventes orgánicos clase 2 o 3 y son indicados en USP de la edición 31.
- Exceso de principios activos utilizados.
- La concentración de cremas y ungüentos se expresa por cada g, 100g o en porcentaje. Las lociones, colirios, sesiones tópicas e infusiones parenterales expresan la concentración por mL, 100mL o en porcentaje (RTCA 11.03.59:11., 2014).

6) La monografía del producto está basada en los libros oficiales. En el caso de que no está indicado el medicamento, se debe presentar la información científica justificada a la Autoridad Reguladora. Toda monografía corresponde a la forma farmacéutica del medicamento y se puede incluir otras presentaciones o concentraciones. Está debe indicar lo siguiente:

- Denominación común o genérica y concentración del medicamento.
- Forma farmacéutica.
- Estructura, nombre químico del principio activo o presentar la ficha técnica.
- Farmacología clínica.
- Indicaciones y contraindicaciones.
- Precauciones y advertencias.
- Interacciones.

- Efectos adversos.
 - Dosis y administración.
 - Recomendación en casos de sobredosificación con el perfil toxicológico.
 - Abuso y adicción.
 - Fecha de revisión de monografía.
 - Lista de referencias bibliográficas.
 - Categoría terapéutica, según Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC) y subgrupo farmacológico.
 - Forma de preparación.
- 7)** El informe de los métodos de análisis está validado según el Reglamento Técnico Centroamericano de Validación de Métodos Analíticos para la evaluación de la calidad del producto farmacéutico.
- 8)** Las especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto farmacéutico terminado cumplen con el Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad. Los medicamentos con concentraciones mayores del 30% de alcohol están exentos de presentar las especificaciones microbiológicas.
- 9)** Las etiquetas del envase o empaque primario, secundario e inserto cumplen el Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano.
- 10)** El informe del Estudio de Estabilidad cumple el Reglamento Técnico Centroamericano de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano.
- 11)** Los informes de los estudios clínicos de seguridad y eficacia se han llevado a cabo en un período de 10 años o menos. Los informes se refieren al mismo medicamento en los siguientes casos:
- Los medicamentos que no han documentado la seguridad y eficacia deben presentar:

- Informes concluyentes de los resultados de los estudios preclínicos.
- Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fase I, II y III.

Los estudios se aceptan en formato electrónico, solo si la Autoridad Reguladora tiene acceso libre a la información.

- Los medicamentos que contienen entidades químicas previamente registradas y el principio activo es un nuevo polimorfo, isómero o derivado que forman una sal.
- Los medicamentos que tienen principios activos previamente registrados y presentan una o más de las siguientes características:
 - Nuevas combinaciones fijas de principios activos.
 - Nueva forma farmacéutica con una vía de administración registrada.
 - Nueva forma farmacéutica con una nueva vía de administración.
 - Nueva forma farmacéutica con una nueva forma de liberación.
 - Nuevas potencias o concentraciones de principios activos previamente registrados.
 - Nuevas potencias o concentraciones de principios activos registrados con la misma vía de administración, forma farmacéutica y posología.
 - Nueva forma de liberación con la misma vía de administración de un medicamento registrado.
 - Nuevas vías de administración con una forma farmacéutica registrada.

Los informes concluyentes de los estudios clínicos cumplen con los objetivos planteados y demuestran la calidad, seguridad y eficacia del producto (RTCA 11.03.59:11., 2014).

- La Autoridad Reguladora solicita los estudios clínicos complementarios cuando la documentación presentada no es concluyente. En el caso que la información científica no proceda, el solicitante debe presentar la justificación para la evaluación por parte de la Autoridad Reguladora (RTCA 11.03.59:11., 2014).

- En el caso del registro de un producto farmacéutico multiorigen se autoriza cuando:
 - Es un equivalente farmacéutico y la Autoridad Reguladora tiene los datos previos de seguridad y eficacia. Se otorgó un registro sanitario previo en el Estado parte y no se encuentra protegido por patentes o datos de prueba.
 - Es un producto farmacéutico que cumple las siguientes condiciones: el producto innovador no es registrado en el país, se considera una excepción por las necesidades médicas. El producto presenta un documento emitido y autorizado por cualquier país, donde se demuestra un plazo mínimo de la relación riesgo beneficio favorable del producto y los datos de prueba que aplica la legislación nacional. Y la información es internacionalmente reconocida, tanto en libros oficiales o autoridades reguladoras estrictas, garantizando la seguridad y eficacia del producto.

12) Se presentan los estándares primarios o estándares de las sustancias relacionadas y/o de los productos de degradación según la metodología. La trazabilidad se demuestra por medio de una fotocopia del certificado de análisis.

13) Las muestras de producto terminado con la cantidad armonizada se presentan para realizar los análisis según el Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad de los Medicamentos. Si el laboratorio oficial no cuenta con la capacidad para realizar los análisis, los laboratorios externos nacionales o extranjeros son acreditados por las autoridades correspondientes de su país.

14) Se presenta comprobante de pago (RTCA 11.03.59:11., 2014).

c. Requisitos para productos co-empacados

- 1) Comprobante de pago
- 2) Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable presentando la siguiente información:

a) Datos del producto.

- Nombre del producto.
- Nombre de los principios activos.
- Forma farmacéutica.
- Vía de administración.
- Presentación del producto.
- Vida útil y condiciones de almacenamiento.
- Grupo terapéutico.
- Modalidad de venta.
- Tipo de producto (innovador, multiorigen, etc).
- Categoría de registro.
- Metodología analítica.
- Estándar de referencia, solo si es necesario.

b) Datos del fabricante y acondicionador.

- Nombre del laboratorio o laboratorios que llevan a cabo la fabricación.
- Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.
- Etapa de fabricación.
- País de laboratorio correspondiente a la fabricación.
- Número de licencia sanitaria o permiso sanitario de funcionamiento y fecha de vencimiento (solo nacional).

c) Datos del titular del producto:

- Nombre
- Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.
- País.

d) Datos del distribuidor o los distribuidores:

- Nombre/s
- Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.
- Número de licencia sanitaria o permiso sanitario de funcionamiento y fecha de vencimiento (solo nacional).

e) Datos del representante legal:

- Nombre.
- Número de documento de identidad.
- Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.

f) Datos del profesional responsable

- Nombre.
- Número de documento de identidad.
- Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.
- Número de colegiado o inscripción del químico farmacéutico.

g) Leyenda de Declaración Jurada de la solicitud

- Proyecto de etiquetas del co-empaque y su inserto que cumple el Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Producto Farmacéuticos para Uso Humano.
- Información científica que justifique el tratamiento y su dosis (RTCA 11.03.59:11., 2014).

d. Se recomienda consultar las normativas:

- 1) RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos.
- 2) RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano.
- 3) RTCA 11.01.4:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano.
- 4) RTCA 11.03.56:09 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad.
- 5) RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica.

e. Productos registrados

En el sistema de registro sanitario de medicamentos del Departamento de Regulación y Control de productos farmacéuticos y afines se encuentra 188 asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas en Guatemala (Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, 2020).

f. Formulario

Para registrar medicamentos en el Departamento de Regulación y Control de productos farmacéuticos y afines se completa el formulario F-AS-f-04. Ver Anexo No. 2.

D. Organización Mundial de la Salud, OMS

El uso de asociaciones/combinaciones a dosis fijas de medicamentos es importante en el área de la salud pública. Se utilizan en el tratamiento de las condiciones específicas como el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH y SIDA). Las asociaciones a dosis fijas tienen ventajas y beneficios clínicos en un tipo de población, donde la combinación de principios activos demuestra que es segura y eficaz en un tratamiento específico. Estas contribuyen al aumento de la eficacia y la reducción de incidencia de los efectos adversos. Siempre y cuando las asociaciones estén respaldadas por evidencia científica y demostrable (WHO, 2005).

Para registrar una asociación o combinación de producto farmacéutico terminado la OMS ha descrito cuatro escenarios, donde se describen los requisitos diferentes de cada escenario (WHO, 2005).

1. Escenarios

- Escenario 1. Los productos de múltiples fuentes son genéricos a una asociación o combinación existente. Donde la nueva asociación o combinación del producto farmacéutico terminado contiene los mismos principios activos en las mismas dosis de una asociación/combinación existente. La calidad, seguridad y eficacia del producto existente ha sido establecida.

- Escenario 2. La nueva asociación/combinación de producto farmacéutico terminado contiene los mismos principios activos en la misma dosis que un régimen establecido de productos de entidad única, y el régimen de dosificación es el mismo. En todos los casos, el régimen establecido tiene un Perfil de seguridad y eficacia bien caracterizado, y la evidencia clínica de los productos farmacéuticos ha demostrado ser bueno en calidad.
- Escenario 3
 - La nueva asociación o combinación del producto farmacéutico terminado combina activos con seguridad y eficacia establecida de cada uno, pero que no se han utilizado previamente en combinación para esta indicación.
 - La nueva asociación/combinación del producto farmacéutico terminado comprende una combinación para la cual la seguridad y eficacia se han demostrado, pero la combinación se utilizará en un régimen diferente de dosificación.
- Escenario 4. La nueva asociación o combinación del producto farmacéutico terminado contiene uno o más entidades químicas nuevas (WHO, 2005).

2. Ventajas y desventajas

Para determinar si es racional combinar los principios activos en un solo producto, existen consideraciones médicas, de calidad y biodisponibilidad.

- Los problemas de calidad utilizan el mismo criterio que se aplica a los productos farmacéuticos terminados de un solo componente.
- Las consideraciones médicas son más complejas y a veces contradictorias. Los escenarios 3 y 4 de una nueva asociación o combinación de dosis fijas están basados en la perspectiva médica del balance de ventajas y desventajas del producto.

- La interpretación de los resultados de las pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia implica consideraciones médicas y de calidad. La interacción entre dos activos que demuestre una mayor biodisponibilidad puede ser una de las ventajas terapéutica (WHO, 2005).

Una asociación o combinación a dosis fijas de producto farmacéutico terminado está formado por un componente principal. En los escenarios 2, 3 y 4 se incluyen el costo de la combinación en comparación al costo individual de cada componente, y la mejora del paciente que demuestre una mejor biodisponibilidad que cada uno de los componentes por separado (WHO, 2005).

Desde una perspectiva científica y médica, las asociaciones y combinaciones a dosis fijas se le aplican los siguientes factores:

- a. Justificación médica para el uso de la asociación de los principios activos.
- b. Grupo identificable de pacientes que utilicen adecuadamente la combinación de activos y la dosis.
- c. La asociación tiene una mayor eficacia que cualquier componente administrado individualmente en la misma dosis.
- d. Las reacciones adversas son menores con el tratamiento de la combinación de principios activos.
- e. Para los antimicrobianos se reduce la incidencia de resistencia.
- f. Un componente funciona como un refuerzo de otro, como los medicamentos antivirales.
- g. Los principios activos tienen una farmacocinética o farmacodinámica compatible (WHO, 2005).

Nota: Los productos farmacéuticos combinados deben estar respaldados por trabajos científicos, en los que se demuestre la compatibilidad farmacéutica y farmacocinética de sus principios activos, así como los estudios clínicos que evalúan las ventajas de las asociaciones frente a la de cada componente individual (Ministerios de Salud de Chile, 2010).

- h. La terapia se simplifica, cuando existe una terapia compleja, como una carga alta administrada de tabletas.
- i. Un ingrediente de la combinación está destinado a minimizar el abuso de otro componente.
- j. Los principios activos son química y físicamente compatibles o se demuestra una técnica de formulación especial usada para cualquier incompatibilidad (WHO, 2005).

Estos son factores importantes, pero es más significativo la evidencia específica disponible para apoyar cada caso que puede presentar un activo con un índice terapéutico estrecho y/o una curva de respuesta pronunciada. Por lo que hay que verificar la severidad de las reacciones adversas del paciente a la combinación, existen reacciones adversas no conocidas en respuesta a los componentes individuales. Se demuestra las interacciones no favorables farmacocinéticas entre los ingredientes, como un cambio alterado en el metabolismo, absorción y excreción de otro componente (WHO, 2005).

Tomar en cuenta el ajuste de dosis en poblaciones con condiciones especiales y que el producto es difícil de tomar o administrar (WHO, 2005).

En la Lista No. 21 de medicamentos esenciales que ha publicado la Organización Mundial de la Salud. Ver Anexo No.3 de las combinaciones a dosis fijas permitidas.

E. Requisitos de las combinaciones de medicamentos a dosis fijas para salud animal

1. Costa Rica

a. Registro sanitario

Para fabricar, importar, exportar o comercializar un medicamento veterinario se registra ante la Autoridad Competente. El medicamento veterinario se registra por un nombre comercial único y no es igual a otro en un registro sanitario. La Autoridad Competente tiene el poder de solicitar los documentos de apoyo para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos veterinarios y los productos afines. También el medicamento presenta pruebas de eficacia con las condiciones ambientales de la región que corresponde el producto (RTCA 65.05.51:08, 2008).

El plazo dado a un registro sanitario tiene validez de cinco años a partir de su emisión (RTCA 65.05.51:08, 2008).

b. Clasificación de los medicamentos veterinarios

El registro sanitario se clasifica según su nivel de riesgo en cuatro grupos:

- 6) Medicamentos de uso restringido en la lista de Estupefacientes y Psicotrópicos por la Junta Internacional de Fiscalización, y de venta exclusiva en los establecimientos aprobados por medio de receta médica retenida.
- 7) Medicamentos de uso restringido y de venta exclusiva en los establecimientos aprobados por medio de receta médica veterinaria (RTCA 65.05.51:08, 2008).

- 8) Medicamentos veterinarios y productos afines de venta exclusiva en establecimientos aprobados por la Autoridad Competente.
- 9) Medicamentos veterinarios y productos afines de venta libre en establecimientos aprobados (RTCA 65.05.51:08, 2008).

c. Documentación del registro sanitario común

- 1) Solicitud de registro sanitario llena, firmada y sellada por el propietario/representante legal y por el regente.
- 2) Carta poder del fabricante o titular a favor del registrante autorizándolo a realizar actividades.
- 3) Se presenta el Certificado de libre venta cuando el medicamento contiene más un ingrediente activo. Su validez es un periodo no mayor a un año desde su fecha de emisión.
- 4) Fórmula de composición cuali-cuantitativa completa que incluya el nombre del producto, los principios activos y los excipientes utilizando el sistema internacional de unidades de medida.
- 5) Métodos y metodología de análisis físico, químico y biológico. Los cuales determinan la calidad del medicamento.
- 6) Certificado de análisis de un lote comercial del producto terminado, dado por el fabricante.
- 7) Proyecto de etiqueta, etiqueta e inserto tienen que estar autorizados, cumpliendo las disposiciones de la Autoridad Competente.
- 8) Estándar analítico.
- 9) El medicamento fabricado por una empresa distinta al titular del registro sanitario debe presentar el contrato entre las partes involucradas.
- 10) El comprobante de pago por el servicio de registro sanitario (RTCA 65.05.51:08, 2008).

d. Combinaciones de principios activos a dosis fijas.

Se cumple los requisitos de Registro sanitario común y requisitos de las combinaciones:

1) Ventajas de la combinación.

Los estudios científicos demuestran que las combinaciones de ingredientes activos tienen ventajas farmacológicas significativas juntas y por separado. No aumenta los riesgos para la salud animal, salud humana y el medio ambiente, ni promueve los factores de resistencia. Las combinaciones demuestran las siguientes ventajas:

- a) Efecto sinérgico de suma o de potenciación: la combinación mejora la actividad terapéutica.
- b) Ampliación del espectro: la combinación de ingredientes activos incrementa el rango de acción contra agentes causales de enfermedades o agentes etiológicos causales de síndromes.
- c) Mejor tolerancia y seguridad: un ingrediente activo de la combinación disminuye los efectos adversos o colaterales, indica dosis inferiores a diferencia de las normales y se obtiene un efecto terapéutico mejor.
- d) Mejora el efecto clínico-patológico para favorecer la recuperación del animal.
- e) Mejor perfil farmacocinética: al agregar un ingrediente se mejora la biodisponibilidad en la intensidad y duración de la acción (RTCA 65.05.51:08, 2008).

2) Requisitos sanitarios de las combinaciones

- a) Indicaciones de uso. Finalidad de lograr el efecto terapéutico deseado.
- b) Dosificación. Los ingredientes activos tienen la proporción correcta y están justificados por estudios científicos.
- c) Duración de la acción. Los ingredientes cumplen con los usos recomendados.
- d) Control de calidad. Se presenta la metodología analítica y estándares de calidad validados por principio activo de la combinación.
- e) La combinación no presenta antagonismo entre los ingredientes de la formulación.
- f) Periodos de retiro. Se establece periodo de retiro más prolongado durante el estudio de eliminación de residuos de la combinación.
- g) Vías de aplicación. La vía de administración de la combinación es la que corresponde y es aprobada para cada ingrediente por separado (RTCA 65.05.51:08, 2008).

2. Colombia

La Resolución No. Resolución 62542 establece en el artículo 4 el registro sanitario de medicamentos de uso veterinario y en el artículo 5 demuestra:

a. Requisitos para el registro de los medicamentos de uso veterinario.

Se solicita un registro ICA para todo medicamento veterinario que se produzca o importe en el territorio nacional. El encargado de presentar el registro es toda persona natural o jurídica que produzca medicamentos para uso veterinario. El cual cumple los siguientes requisitos:

1) La persona natural o jurídica presenta la Forma ICA vigente de “Solicitud de registro de medicamentos de uso veterinario” llena y firmada por el representante legal. La solicitud cumple con la siguiente información:

- a) Nombre o razón social del solicitante del registro.
- b) Número del documento de identificación, dirección, teléfono y correo electrónico del solicitante.
- c) Nombre o razón social del titular del registro.
- d) Número del documento de identificación, dirección, teléfono y correo electrónico del solicitante del titular del registro.
- e) Número de registro ICA de empresa productora o productora por contrato que será el titular del medicamento veterinario.
- f) Nombre o razón social de la/s empresa/s donde se fabrica el producto.
- g) Dirección, teléfono y correo electrónico de la/s empresa/s donde se fabrica el producto.
- h) Nombre o razón social del o los importador/es, cuando aplique.
- i) Número de registro ICA de la/s empresa/s importadora/s, cuando aplique.
- j) Dirección, teléfono y correo electrónico del o los importador/es, cuando aplique.
- k) Nombre o razón social del o los semielaborador/es, cuando aplique.
- l) Número de registro ICA de la/s empresa/s semielaboradora/s, cuando aplique.
- m) Dirección, teléfono y correo electrónico del o los semielaborador/es, cuando aplique (ICA, 2020).

2) Información general del medicamento veterinario a registrar:

- a) Nombre del producto.
- b) Principio/s activo/s.

- c) Indicación del producto. En el caso de los productos antimicrobianos y antiparasitarios, es necesario señalar el nombre científico vigente de los agentes etiológicos susceptibles, y cuando aplique las etapas de desarrollo.
- d) Forma farmacéutica.
- e) Clasificación anatómica, terapéutica y química veterinaria (ATCVet).
- Especies animales y etapas productivas a las que es destinado el medicamento veterinario.
 - Vía/s de administración.
 - Dosis farmacológica y dosis práctica del producto.
 - La dosis farmacológica en unidades de Sistema Internacional para cada uno de los ingredientes activos por kg de peso vivo o biomasa.
 - Dosis práctica del producto correspondiente.
 - Especificar la dosis del producto según sus indicaciones de uso por peso vivo, especie y etapa productiva.
 - Tiempo entre las dosis y duración del tratamiento.
 - Modo de uso del producto en los animales (ICA, 2020).
- f) Instrucciones de almacenamiento, manejo y conservación del producto.
- g) Información sobre precauciones, contraindicaciones, interacciones y tiempo de retiro. El tiempo de retiro se acepta la información de estudios comprobación de tiempo de retiro o de bioequivalencia. Se incluye la información completa de la composición cualicuantitativa del medicamento evaluado y del de referencia. También se aceptan artículos científicos publicados en revistas o estudios científicos que demuestren que son productos equivalentes farmacéuticos (mismos principios activos, misma forma farmacéutica, misma dosis y vías de administración). Cuando aplique los productos innovadores tienen estudios de depleción y se otorga el máximo tiempo de retiro (ICA, 2020).

- h) Presentaciones comerciales, ficha técnica del material de envase primario y del material de empaque junto con el sistema de cierre. En caso de contar con otro dispositivo se anexa tipo y material del mismo.
- i) País de origen. Se acepta más de un país de origen cuando el/los fabricante/s cumple con las BPM certificadas por la autoridad competente. Inclusive se presenta análisis de riesgos, el método de elaboración del producto y las especificaciones de calidad del producto terminado.

3) Fórmula cuali-cuantitativa que cumple:

- a) Los principios activos y excipientes se nombran como la denominación química internacional con cantidades expresadas en unidades del Sistema Internacional (peso a peso o peso a volumen). Se incluye equivalencia.
- b) El principio activo de sales, ésteres o hidratos se expresa en la cantidad de la base que corresponde y el equivalente de estos.
- c) Fichas técnicas de las materias primas empleadas en la fabricación de medicamentos para uso veterinario. Estas cumplen las especificaciones de calidad farmacéutica.
- d) Función de cada componente de la fórmula (ICA, 2020).

4) Método de elaboración: Descripción de los pasos del procedimiento para fabricar un medicamento. Se adjunta el lote, tamaño del lote, áreas, equipos, condiciones y controles de calidad según la forma farmacéutica.

- a) Se justifica cualquier exceso de los principios activos en la fabricación y los ajustes por potencia.
- b) Incluir los auxiliares de fabricación que formaron parte del proceso, como la sustancia de ajuste de pH, solventes, gases.
- c) Método de esterilización solo cuando se realizan productos estériles.

5) Metodología de análisis:

- a) Especificaciones de control de calidad (físicoquímica, biológica o microbiológica).
- b) Descripción de los métodos analíticos para la liberación del producto terminado (cantidad, manejo y preparación de la muestra). Incluir referencia de farmacopea.
- c) Para medicamentos parenterales presentar endotoxinas y pruebas de esterilidad.
- d) Validación de las metodologías analíticas no farmacopeicas de los principios activos y las condiciones microbiológicas del producto terminado (ICA, 2020).

6) Protocolo e informe de estudio de estabilidad, acelerado o largo plazo que corresponde a la normativa:

a) Protocolo del estudio de estabilidad:

- Versión del estudio de estabilidad seleccionado.
- Cantidad e identificación de lotes.
- Número de muestras analizadas. Adjuntando información de tipo de envase.
- Condiciones de humedad y temperatura.
- Certificados primarios o secundarios de calidad para la valoración de los principios activos.
- Material de envase con el sistema de cierre.
- Especificaciones de calidad del producto de uso veterinario terminado.
- Métodos de análisis.

b) Informe del estudio de estabilidad:

- Certificado de análisis de los lotes de tiempos de muestreo.
- Cuadro de resumen de los resultados de los lotes.

- Tablas de los resultados de los cuadros de resumen.
 - Análisis estadístico de los datos de tiempo de vida útil del producto.
 - Conclusiones con el tiempo de vida útil.
- c) Rotulado de los requisitos establecidos.
- d) Certificado de marca emitidos por la autoridad competente en Colombia
- e) Autorizaciones de cesión o uso de marca firmadas por las partes o expedidas por la autoridad competente en Colombia.
- f) Los productos de principio activos novedosos que no se tiene conocimiento de su uso y eficacia, para tener nuevas indicaciones o regímenes de dosificación, se presentan artículos científicos y estudios científicos disponibles que indiquen la utilidad terapéutica. Los estudios científicos cumplen con las Buenas Prácticas Clínicas vigentes establecidas por VICH, International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (ICA, 2020).
- g) Comprobante de pago expedido por el ICA del registro de producto.
- h) Los medicamentos importados de uso veterinario deben presentar:
- Certificado de libre venta (CLV). Si no se presenta CLV, se presenta el certificado de exportación e indique que el producto se fabrica con fines de exportación o el documento oficial que es emitido por autoridad competente.
 - Documento que certifique el laboratorio fabricante y cumple las Buenas Prácticas de Manufactura. Se adjunta la fecha de la última verificación y vigencia del producto.
 - Documento donde el titular autoriza los importadores para comercializar los medicamentos veterinarios en el país (ICA, 2020).

Los documentos presentados en idioma castellano para la inscripción del registro ante el ICA. Los documentos oficiales emitidos por las entidades deben estar apostillados o

consularizados con traducción oficial al castellano. Esta información presentada es de carácter confidencial para la evaluación de la Autoridad Competente.

Para el registro de los productos que en su composición tiene ingredientes activos y sus combinaciones o sustancias biológicas no se tienen el conocimiento de su uso, seguridad y eficacia en el país o para nuevas indicaciones o regímenes de dosificación, se adjuntan estudios científicos que apoyen las indicaciones, dosis, uso en las especies animales, estudios de toxicidad aguda, crónica, teratogenicidad y embriotoxicidad, residuos en carne, órganos, leche, huevo, tiempo de retiro y efectos sobre el ambiente. Se incluye las técnicas analíticas, parámetros farmacológicos que sustenten el uso del producto, estudios que se desarrollan de acuerdo a los referentes internacionales (ICA, 2020).

Se pueden aceptar dos laboratorios fabricantes para la elaboración de un producto, siempre al cumplir con las buenas prácticas de manufactura certificadas por una autoridad competente y demuestre el análisis de riesgos por un procedimiento. Además, se presenta el método de fabricación del producto con cada fabricante y especificaciones de calidad para el producto terminado de uso veterinario (ICA, 2020).

3. Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo

El inciso 43 considera que el uso de una combinación o asociación de varios principios activos antimicrobianos puede presentar un riesgo en la resistencia. La resistencia se evalúa para justificar el uso del producto combinado (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 2019).

El artículo 20 señala que los medicamentos veterinarios en combinación de principios activos cumplen lo dispuesto en el artículo 8, apartado 1, letra b del Reglamento. Excepto que no será necesario facilitar los datos sobre seguridad y eficacia en relación con cada uno de los principios activos cuando los medicamentos contienen principios activos utilizados y autorizados previamente. La documentación técnica necesaria del medicamento para demostrar la calidad, seguridad y eficacia lleva a cabo los requisitos del anexo II (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 2019).

Las combinaciones o asociaciones de los medicamentos a dosis fijas se pueden usar por necesidades farmacológicas y o indicaciones clínicas. Los estudios farmacodinámicos o farmacocinéticos evidencian las interacciones para la asociación recomendable en uso clínico. Inclusive la experimentación clínica de la asociación debe comprobar científicamente los efectos esperados en animales, estudiar las reacciones adversas y su importancia. Si la asociación incluye un nuevo o más principios activos, se realiza un estudio minucioso previo (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 2019).

En la solicitud de la combinación fija se presenta los datos de cada principio activo con los estudios de seguridad para el usuario, los estudios de eliminación de residuos y los estudios clínicos del medicamento en combinación fija. Estos se consideran la justificación necesaria para omitir datos y evitar estudios innecesarios con animales. Aunque si se sospecha de una interacción que provoque una toxicidad, se presenta la información de las instalaciones de fabricación y evaluar a los agentes extraños. (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 2019).

a. Introducción y principios generales

- 1) Los datos y los documentos acompañan a una solicitud de autorización conforme el volumen 6B.
- 2) Reporte del estado actual de los conocimientos veterinarios y las directrices científicas sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos publicados por la Agencia Europea de Medicamentos.
- 3) La parte de calidad de los medicamentos no inmunológicos (farmacéutica: análisis fisicoquímicos, biológicos y microbiológicos) del expediente aplica las monografías pertinentes. Se indica la calidad, seguridad y eficacia de medicamentos inmunológicos.
- 4) El proceso de fabricación cumple los requisitos de la Directiva 91/412/CEE de la Comisión, establece los principios y directrices.

- 5) Incluir la información útil para la evaluación del medicamento ya sea favorable o no, los datos de toda prueba o ensayo incompleto o retirado.
- 6) Pruebas farmacológicas, toxicológicas, de residuos y de seguridad según directrices de buenas prácticas de laboratorio.
- 7) Los Estados velan por los experimentos con animales.
- 8) Evaluación de la relación beneficio-riesgo y datos sobre farmacovigilancia. Después se realiza cualquier cambio y se presenta ante las autoridades competentes.
- 9) Riesgo medioambiental con los medicamentos veterinarios o sobre organismos modificados genéticamente.
- 10) Solicitud flexible de autorización cuando el medicamento está destinado a determinadas especies animales o son sectores pequeños en el mercado (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 2019).

b. Título I Requisitos relativos a medicamentos veterinarios no inmunológicos

Parte 1 Resumen del expediente

1) Información administrativa

- a) Nombre del medicamento, nombre de sus principios activos con la concentración, forma farmacéutica, vía y modo de administración, descripción de la presentación final del producto, acondicionamiento, etiquetado y el prospecto.
- b) Nombre y domicilio del solicitante, nombre y dirección de los fabricantes de las fases de producción e importador.
- c) Información: documento que acredita al fabricante, lista de países que autoriza y no el medicamento.

2) Resumen de características del medicamento, etiquetado y prospecto

- a) Texto propuesto para el etiquetado del acondicionamiento primario y embalaje exterior, texto para el prospecto. Se presenta una o varias muestras del medicamento ya sea en modelo blanco, negro o electrónico.

3) Resúmenes exhaustivos y críticos

- a) Resultados de las pruebas farmacéuticas, pruebas de seguridad, de residuos, estudios preclínicos, estudios clínicos, pruebas de riesgos medioambientales.
- b) Evaluación de la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.
- c) Se presenta apéndice, resultados en forma de cuadros o gráficos.
- d) Los resúmenes irán firmados, fechados, información sobre la formación académica y experiencia profesional (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 2019).

Parte 2 Información farmacéutica, fisicoquímica, biológica o microbiológica, calidad

1) Composición cualitativa y cuantitativa

- a) Composición cualitativa
 - Principios activos, excipientes (colorantes, conservantes, adyuvantes, etc.), componentes de la cobertura exterior de medicamentos que son ingeridos por los animales y el embalaje secundario como el tipo de cierre y los dispositivos para usar el medicamento.

b) Terminología usual

- Designación de los componentes de medicamentos para uso animal.
- Indicar la farmacopea de los componentes, denominación común internacional (DCI). Los colorantes tienen su propia designación.

c) Composición cuantitativa

- Especifica la masa o el número de unidades de actividad biológica en unidad de masa o volumen de cada principio activo.
- Indica la actividad biológica por unidad de masa o volumen.
- Principios activos en forma de compuestos o derivados se coloca su masa total o la masa de las fracciones.

d) Desarrollo farmacéutico

- Explicación de la composición, los componentes, acondicionamiento primario, otros envases. Se indica y justifica la posible sobredosificación.

2) Descripción del método de fabricación

- a) Referencia de las diferentes fases del proceso de fabricación para producir la forma farmacéutica.
- b) Precauciones de la homogeneidad del producto terminado.
- c) Fórmula real de fabricación con cantidades cuantitativas.
- d) Análisis de control durante el proceso con límites para el control de calidad.
- e) Procesos de esterilización o asépticos.

3) Control de los materiales de partida

a) Requisitos generales. Los componentes del medicamento veterinario, envase e incluido cierre.

- Principios activos
 - Nombre, dirección y responsabilidad del fabricante
 - Descripción del proceso de fabricación, control de calidad, validación del proceso
 - Impurezas
 - Principios activos descritos en las farmacopeas.
 - Principios activos no descritos en una farmacopea.
 - Características fisicoquímicas que pueden modificar la biodisponibilidad. Describir la forma cristalina, coeficientes de solubilidad, tamaño de partículas tras pulverización, estado de hidratación, coeficiente de reparto aceite/agua, valores pK/pH
- Excipientes
- Envases
 - Principio activo. Envase y el sistema de cierre del principio activo
 - Producto terminado. Envase y el sistema de cierre el producto terminado.
- Sustancias de origen biológico

- 4) Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia del proceso de fabricación**
- 5) Pruebas de control del producto terminado.** Lote de un producto terminado sometido a una misma serie de operaciones.
 - a) Características generales del producto terminado: Determinación de las masas medias, estudios mecánicas, físicas o microbiológicas, caracteres organolépticos y características físicas (densidad, pH), por vía oral son estudios *in vitro*.
 - b) Identificación y determinación de los principios activos. Estudios de estabilidad, límites de desviación máxima.
 - c) Identificación y determinación de los excipientes.
 - d) Pruebas de seguridad. Pruebas toxifarmacológicas, pormenores de las pruebas de seguridad como esterilidad y endotoxinas bacterianas.
- 6) Estudios de estabilidad de principio activo y del producto terminado**
- 7) Otra información de calidad de medicamento** (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 2019).

Parte 3 Estudios de seguridad y de residuos

1) Pruebas de seguridad

Capítulo 1 desarrollo de pruebas

- e) Posible toxicidad del medicamento veterinario y efectos peligrosos y no deseados.
- f) Posibles efectos nocivos para las personas de los residuos del medicamento veterinario o sustancias en los alimentos que proceden de animales tratados.
- g) Posibles riesgos de las personas expuestas al tratar los animales con el medicamento veterinario.
- h) Posibles riesgos medioambientales.

- Algunos metabolitos del compuesto original se someten a pruebas de los residuos
- i) Identificación exacta del medicamento y su principio activo
- Denominación común internacional (DCI), nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA),
 - número CAS (Chemical Abstract Service), clasificación terapéutica, farmacológica y química,
 - sinónimos y abreviaturas,
 - fórmula estructural y molecular, peso molecular,
 - grado de impurezas,
 - composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas,
 - descripción de las propiedades físicas, punto de fusión y de ebullición,
 - presión de vapor, solubilidad en el agua y en los solventes orgánicos (g/l), con indicación de la temperatura, densidad,
 - espectros de refracción, rotación, etc.,
 - formulación del producto
- j) Farmacología. Los mecanismos en que el medicamento veterinario produce los efectos terapéuticos. Los estudios farmacológicos destinados a especies animales y de experimentación.
- Farmacodinamia: mecanismo de acción de los principios activos, y sobre los efectos farmacodinámicos primarios y secundarios,
 - Farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción): Resultados de la relación dosis-efecto en los estudios farmacológicos y toxicológicos.

- k) Toxicología. Los estudios se realizan en el principio activo y con el medicamento formulado se utiliza en determinados estudios
- Toxicidad por dosis única. Posibles efectos en la especie animal después de una sobredosis aguda, administración accidental a las personas y administración repetida. Efectos tóxicos agudos de la sustancia y el tiempo en aparecer y remitir.
 - Toxicidad por administración repetida. Revelar las alteraciones fisiológicas por la administración repetida del principio activo o de la asociación de principios activos y establecer la relación de las alteraciones con la posología. Frecuencia y la vía de administración, la duración del estudio, las condiciones previstas de uso clínico. Dosis máxima y mínima.
 - Tolerancia en la especie animal de destino. Signos de intolerancia, tipo de estudio, especie y raza.
 - Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad.
 - Estudio de los efectos en producción. Efectos en la fertilidad. Utiliza 3 dosis, máxima, mínima y otra.
 - Estudio de la teratogenicidad. Estudios en la hembra, feto o embrión. Mínimo una especie y estudios estándares para la persona.
- l) Genotoxicidad. Sustancia que puede modificar el material genético. Estudios de una sustancia nueva en el medicamento.
- m) Carcinogenicidad. Se toma en cuenta los resultados de las de genotoxicidad. Se llevan a cabo en una sola especie de roedores
- n) Excepciones. Omitir las pruebas de toxicidad por administración repetida, las de toxicidad sobre la función reproductora y las de carcinogenicidad cuando se prevé la ingestión y exposición por diferentes vías.

o) Otros requisitos. Estudios especiales. estudios de sensibilización o ensayos de neurotoxicidad diferida. Estos se realizan con el producto terminado.

- Propiedades microbiológicas de los residuos.
- Estudios de sensibilización o ensayos de neurotoxicidad diferida. Riesgo microbiológico posible de los residuos de compuestos antimicrobianos
- Posibles efectos sobre los microorganismos utilizados en la transformación industrial de productos alimenticios. Pruebas de los residuos microbiológicos pueden provocar pueden interferir con los procesos industriales.
- Observaciones sobre el uso terapéutico en personas. Posibles efectos en las personas si son terapéuticos o no.
- Aparición de resistencia. Mecanismo de aparición de la resistencia y medidas para limitar la aparición.

p) Seguridad para el usuario. Comentar los efectos anteriores, escribir las advertencias para el usuario y las medidas de gestión de riesgos.

q) Evaluación del riesgo ambiental

- Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que no contienen organismos modificados genéticamente. Determinar los posibles riesgos y las medidas preventivas. Después se estudia el efecto en ecosistemas particulares.
- Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que contienen organismos modificados genéticamente (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 2019).

4. Estados Unidos

CVM GFI #24 Combinaciones de Medicamentos para Uso en Animales

La Regulación 514.1 (b) (8) (v) de 21 CFR establece los requisitos para la eficacia de las combinaciones de medicamentos como: “Cada ingrediente designado como activo en cualquier combinación nueva de medicamentos para animales debe contribuir al efecto deseado o sugerido en el etiquetado, si falta entonces se afirman las ventajas de la combinación del producto para ser un tratamiento mejor que el de los componentes administrados solos por lo que se establece la eficacia del nuevo medicamento para uso animal”.

Esta guía interpreta el reglamento por la Oficina de Medicina Veterinaria. La aprobación de un medicamento depende que el responsable presente la información y datos que demuestran el beneficio de la combinación y que no se obtiene por el uso de los activos individualmente. Se utilizan combinaciones de 3 o más medicamentos. El beneficio contribuye al efecto general de seguridad y eficacia en la combinación (Food and Drug Administration, 1983).

La eficacia se indica con las siguientes calificaciones y restricciones:

a. No interferencia

Los efectos de las acciones de cada medicamento en combinación deben ser tan iguales o superiores a las acciones al usarlos solos. Las excepciones se consideran solo cuando los beneficios de la combinación superen la reducción en la potencia de la eficacia por un componente del medicamento. Cualquier disminución de la eficacia, se justifica.

b. Justificación

Cuando las solicitudes de medicamentos o las acciones no son las mismas, el responsable provee información y datos para demostrar un conjunto fácil de identificar de animales que requieren o se benefician de la combinación.

c. Titulación

El nivel de cada medicamento utilizado en la combinación tiene que ser suficiente para producir el efecto reclamado y se administra con su régimen apropiado. La eficacia óptima se define como el nivel único del medicamento (administrado según su régimen), más allá del cual cualquier aumento adicional del nivel del fármaco no produce ninguna mejora significativa en la eficacia deseada.

La cantidad y tipo de datos de titulación sobre cada medicamento individual usados en la combinación, provenientes de los estudios de combinación depende:

- 1) La calidad de los datos de titulación de los componentes individuales.
- 2) Si se solicita una aprobación de punto fijo o de rango en los componentes en la combinación.
- 3) Tipo y alcance de las posibles interacciones entre las acciones de los componentes individuales de la combinación.

Sin embargo, si la combinación tiene uno o más medicamentos nuevos para animales con declaraciones de producción, no es necesario proporcionar datos de titulación, solo cuando los medicamentos hayan sido previamente autorizados con una dosis particular o un rango determinado (Food and Drug Administration, 1983).

d. Rangos

Los rangos en los niveles de dosis para los medicamentos terapéuticos o profilácticos en combinación se permiten cuando se utilizan instrucciones adecuadas para que el usuario. Se identifican las condiciones, los rangos son aprobados previamente, se reivindica el efecto a un nivel seleccionado dentro de un rango autorizado. Y también el solicitante presenta estudios con la combinación utilizando niveles más altos al rango y evaluar los efectos en la seguridad de los animales.

e. Eficacia general

La combinación debe ser más eficaz que la ausencia del tratamiento (o placebo) para todas las justificaciones asociadas con la combinación.

f. Combinaciones de medicamentos revisadas por DESI

Las combinaciones de medicamentos consideradas eficaces por el programa de Implementación de Estudios de Eficacia de Medicamentos (DESI) no están sujetas a esta directriz.

g. Reclamaciones de combinaciones y comparaciones de tratamiento

Diversas situaciones para demostrar la eficacia:

- 1) Las combinaciones son diferentes para cada ingrediente del medicamento. Después se demuestra que la combinación A+B es superior al medicamento B y al medicamento A al momento de administrar cada uno.

$$(A+B) > B$$

$$(A+B) > A$$

- 2) Declaración misma para cada ingrediente del medicamento para uso animal. Se demuestra que la combinación es superior a cada uno de los medicamentos. Si más de un efecto reclamado es el mismo para componente de la combinación.
- 3) Un reclamo de acción se sobrepasa y el otro no. La combinación es superior al fármaco B para la declaración X y superior al fármaco A para la declaración Y que no se sobrepone. Cada componente tiene su declaración.

$$(A+B) > B \text{ para la demanda X}$$

$$(A+B) > A \text{ para la demanda Y.}$$

(Food and Drug Administration, 1983).

V. MARCO METODOLÓGICO

A. Objetivos

1. Generales

- a. Diseñar un procedimiento del registro sanitario de asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario.
- b. Generar información identificable que permita el uso adecuado de las asociaciones para uso veterinario en el Departamento de Registro de Insumos para uso en animales.

2. Específicos:

- a. Revisar información bibliográfica para sustentar los requisitos de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas.
- b. Evaluar los requisitos necesarios que apliquen a las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas para generar mayor confianza en la gestión de la calidad de los servicios profesionales.
- c. Identificar los puntos críticos del procedimiento y dar seguimiento a la gestión de inscripción de combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas.
- d. Elaborar un organigrama de los pasos a seguir del proceso de registro de asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas en salud animal.

B. Población y muestra

1. Población

Usuarios y regentes que inscriben cualquier asociación o combinación de medicamentos a dosis fijas para uso veterinario.

2. Muestra

Colaboradores, usuarios y regentes de cualquier asociación o combinación de los medicamentos veterinarios en el Departamento de Registro de Insumos para uso en Animales del Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación para uso en animales (MAGA).

a. Diseño de muestreo

Se seleccionaron a los usuarios y colaboradores que realizaron el instrumento facilitado por vía email en el horario de 7:00 am a 18:00 horas hasta cumplir con 27 participantes.

C. Procedimiento o instrumentos

Se inició la elaboración de la guía con una revisión bibliográfica sobre el tema de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas, y los requisitos de inscripción del registro de estos productos a nivel nacional e internacional. Después se elaboró el plan de la investigación y el instrumento de consulta.

Se modificó el instrumento para el manual de procedimientos para apertura, traslado o renovación de inscripción sanitaria de productos afines, escrito y validado por Ana Lucia Robles el año 2012 de la Universidad San Carlos de Guatemala.

El instrumento de consulta consistió en 17 preguntas para identificar los puntos críticos en la realización del trámite de registro de una asociación de medicamentos a dosis fijas permitidas. La primera parte funcionó para identificar a los usuarios que han ingresado productos veterinarios. La segunda parte demostró las dificultades que ha presentado el registro de una combinación de medicamento a dosis fijas permitidas para la salud animal.

El instrumento se validó cuando los asesores que leyeron y comprendieron sin dificultad las preguntas de la encuesta. Luego del proceso de validación, se envió el instrumento a 27 usuarios y colaboradores para la identificación de puntos críticos y tomar en cuenta en la elaboración de los requisitos de registro de los productos veterinarios y el informe final de la investigación.

La recolección de datos se empezó cuando las autoridades del Departamento de Registro de Insumos para uso en Animales y la Facultad de Ciencias y Humanidades de la Universidad del Valle de Guatemala aprobaron el estudio y el instrumento.

D. Diseño de investigación

El tipo de estudio es exploratorio y se clasifica de riesgo mínimo. Debido a que el investigador no interviene psicológica o socialmente en los sujetos del estudio.

E. Análisis estadístico

Los datos obtenidos en el instrumento se analizaron a través de la estadística descriptiva. La estadística descriptiva fue basada en la recolección, análisis y descripción de un grupo de datos. Se realizan tablas de frecuencia acumulada y porcentajes de los datos obtenidos. Los gráficos describieron el comportamiento de los datos y se identificó el porcentaje mayor y menor de las respuestas en el instrumento.

Se utilizó la herramienta del programa Excel versión 2010 y el programa de SPSS21(Statistic Package for the Social Sciences) para el análisis estadístico.

VI. MARCO OPERATIVO

A. Recolección y tratamiento de datos

La recolección de datos consistió en responder una encuesta dirigida a los usuarios (profesionales farmacéuticos, médicos veterinarios) y colaboradores. Las respuestas se analizaron para obtener recomendaciones y comprensión de los requisitos actualizados del registro de las combinaciones de medicamentos veterinarios a dosis fijas permitidas.

B. Recursos

1. Recursos humanos

- a. Autora: Andrea María Reyes.
- b. Asesor de Universidad del Valle de Guatemala: Doctor Élfego Rolando López García.
- c. Revisora Departamento de Registro de Insumos para uso en animales: Doctora María Eugenia Paz Díaz.
- d. Revisora de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines: Licenciada Beatriz Batres

2. Recursos materiales

- a. Servicio de Internet disponible.
- b. Hojas de papel bond.
- c. Lapiceros.
- d. Folder.

3. Equipo

- e. Computadora.
- f. Teléfono.
- g. Impresora.

VII. RESULTADOS

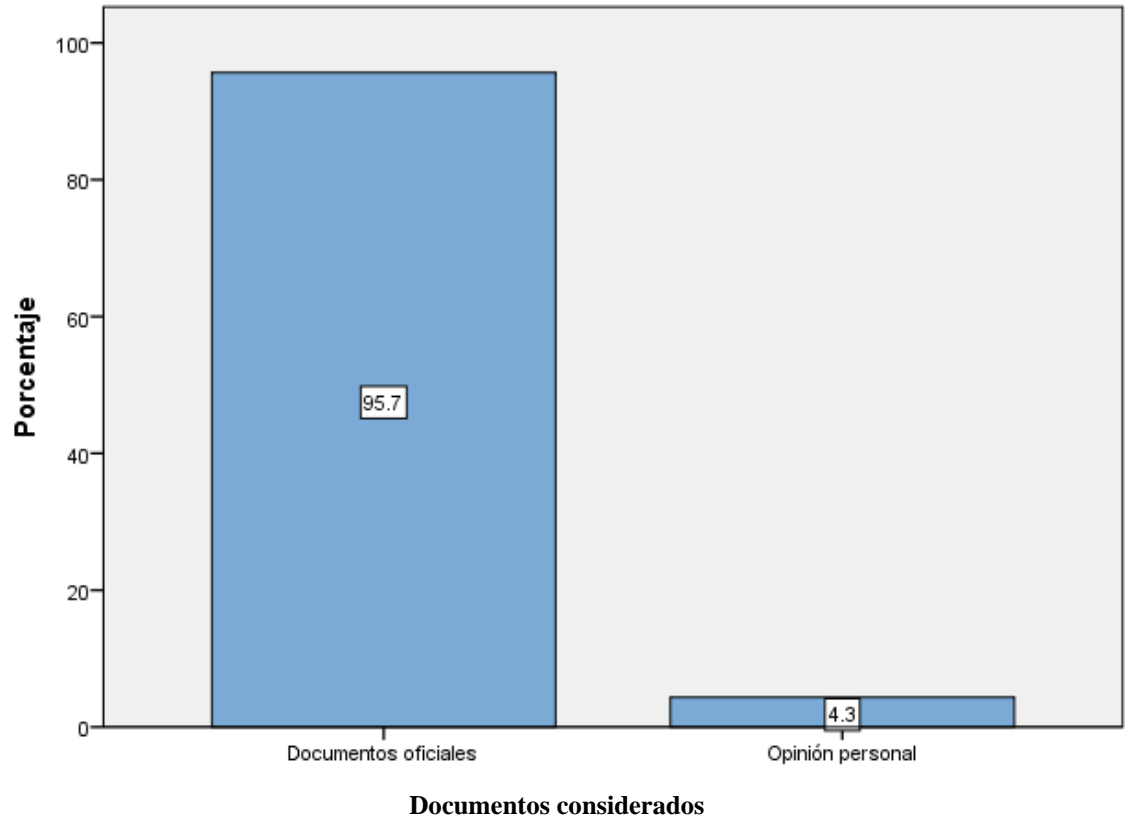
En el estudio se recolectaron 27 respuestas del instrumento, respecto a los usuarios y colaboradores que efectúan los trámites de registro sanitario, control y uso de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas en el Departamento de Registro de insumos para uso en animales. Los usuarios y colaboradores son profesionales de la salud humana, veterinaria y animal. Las respuestas son anónimas y se identificó los puntos críticos a mejorar en los requisitos de combinaciones sobre dichos medicamentos veterinarios, renovaciones, nuevas dosis y nuevos principios activos.

Cuadro No. 1. Consideración de documentos en el registro nuevo de una combinación de productos veterinarios

Documentos considerados	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Documentos oficiales	22	95.7	95.7
Opinión personal	1	4.3	100.0
Total	23	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 1. Consideración de documentos en el registro nuevo de una combinación de productos veterinarios



Fuente: Instrumento de recolección de datos

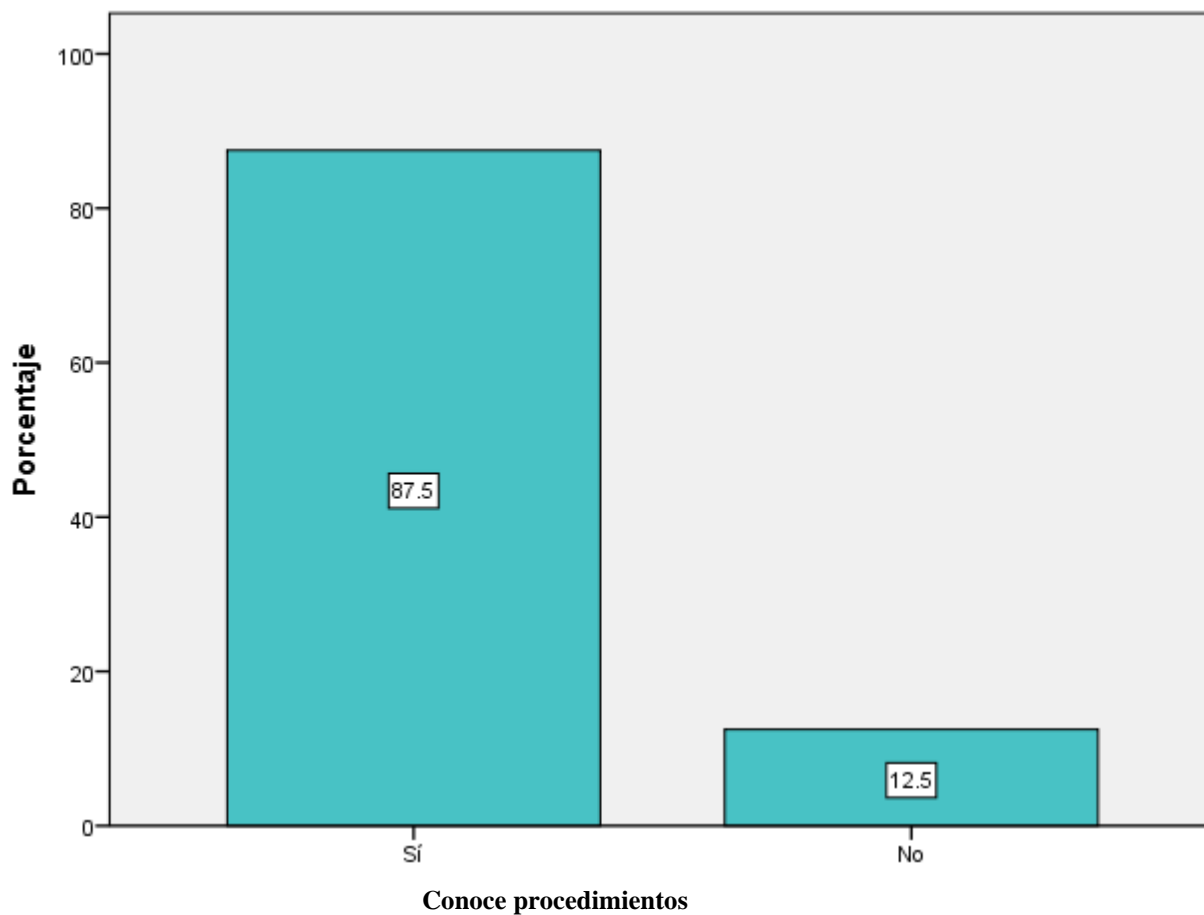
Los documentos oficiales son considerados por los profesionales de salud, con un 95.7%, seguido con un mínimo de 4.3% de opinión personal (Ver Cuadro No. 1., Gráfica No. 1.).

Cuadro No. 2. ¿Conoce los procedimientos de cada trámite?

Conoce procedimientos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sí	21	87.5	87.5
No	3	12.5	100.0
Total	24	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 2. ¿Conoce los procedimientos de cada trámite?



Fuente: Instrumento de recolección de datos

Cuadro No. 3. ¿Conoce los requisitos necesarios en la inscripción de un nuevo producto?

Conoce requisitos de inscripción	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sí	24	100.0	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 3. ¿Conoce los requisitos necesarios en la inscripción de un nuevo producto?



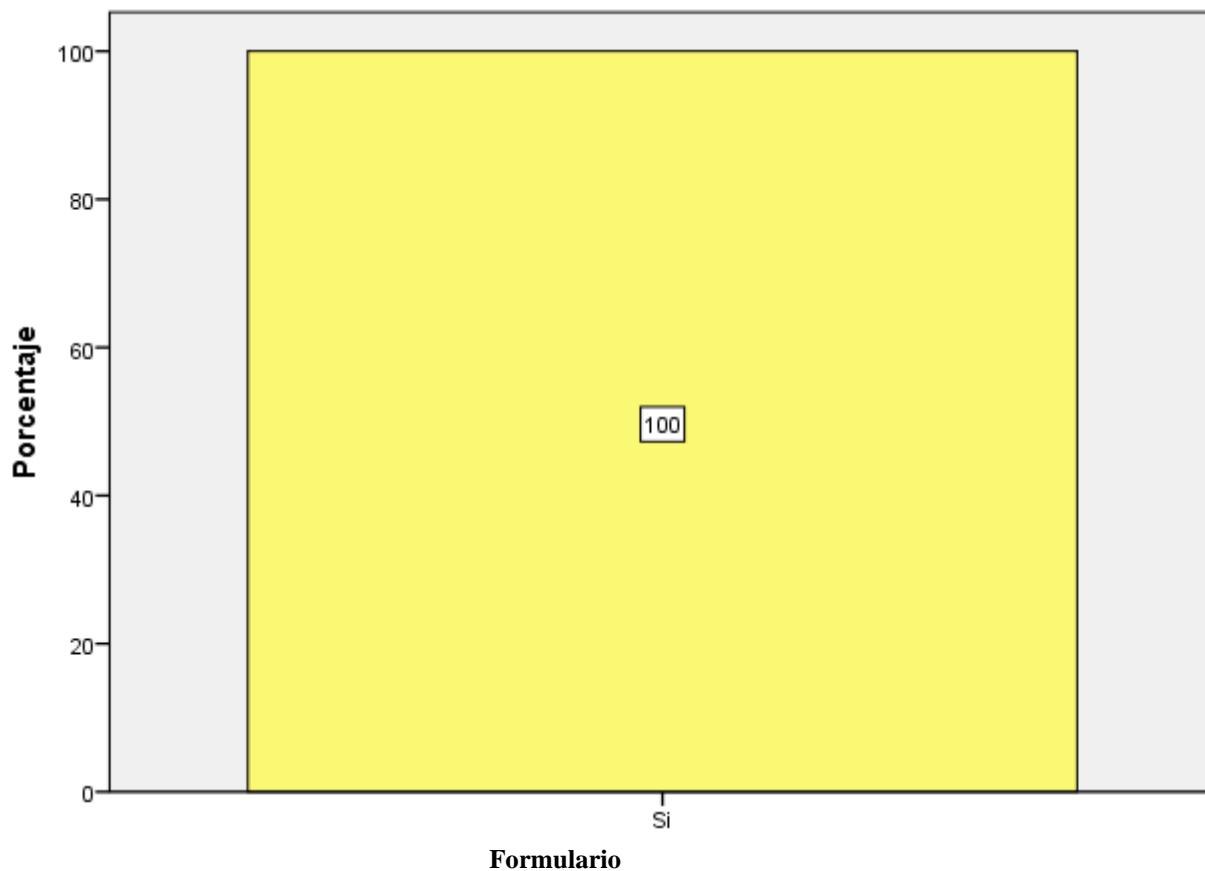
Fuente: Instrumento de recolección de datos

Cuadro No. 4. ¿Conoce el formulario de inscripción de un producto?

Formulario	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sí	24	100.0	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 4. ¿Conoce el formulario de inscripción de un producto?



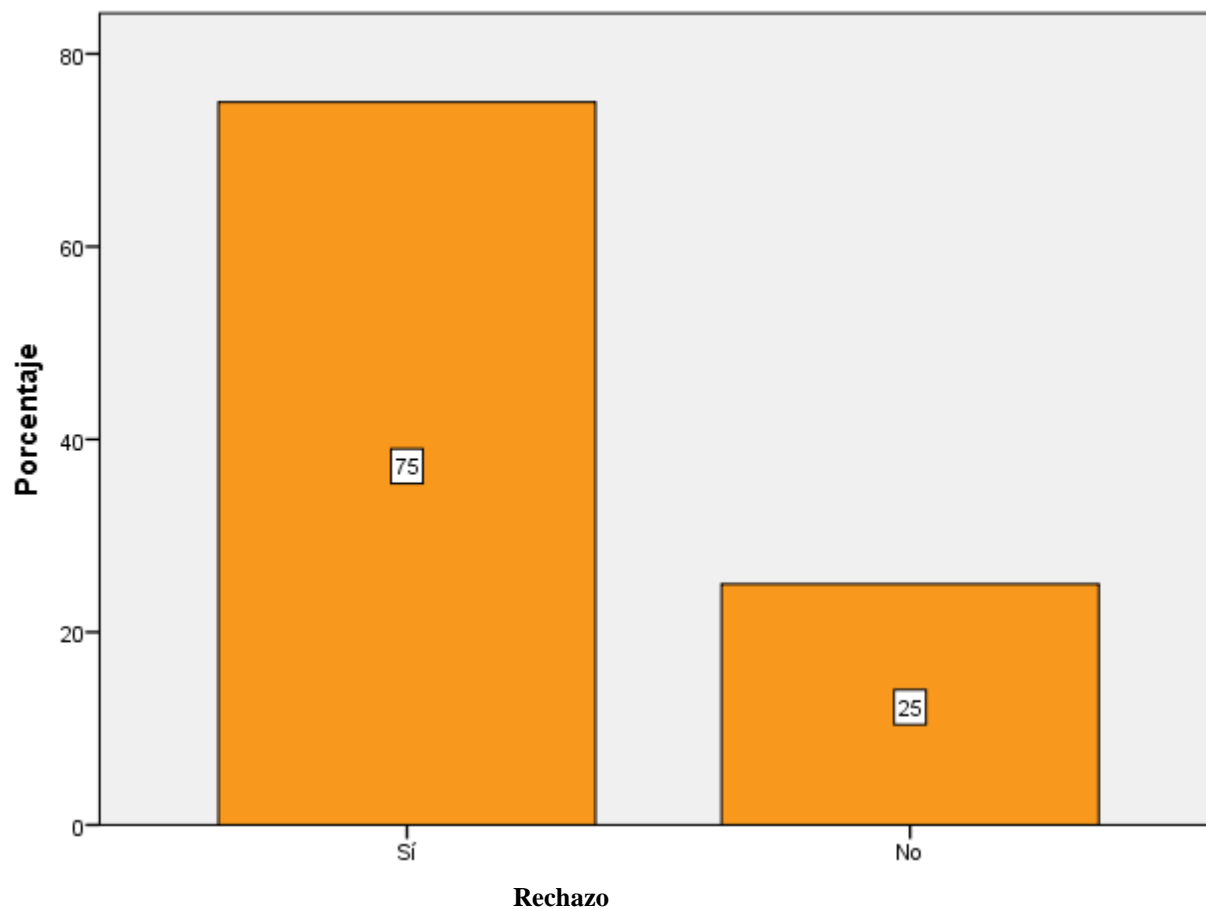
Fuente: Instrumento de recolección de datos

Cuadro No. 5. Rechazo de trámite

Rechazo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sí	18	75.0	75.0
No	6	25.0	100.0
Total	24	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 5. Rechazo de trámite



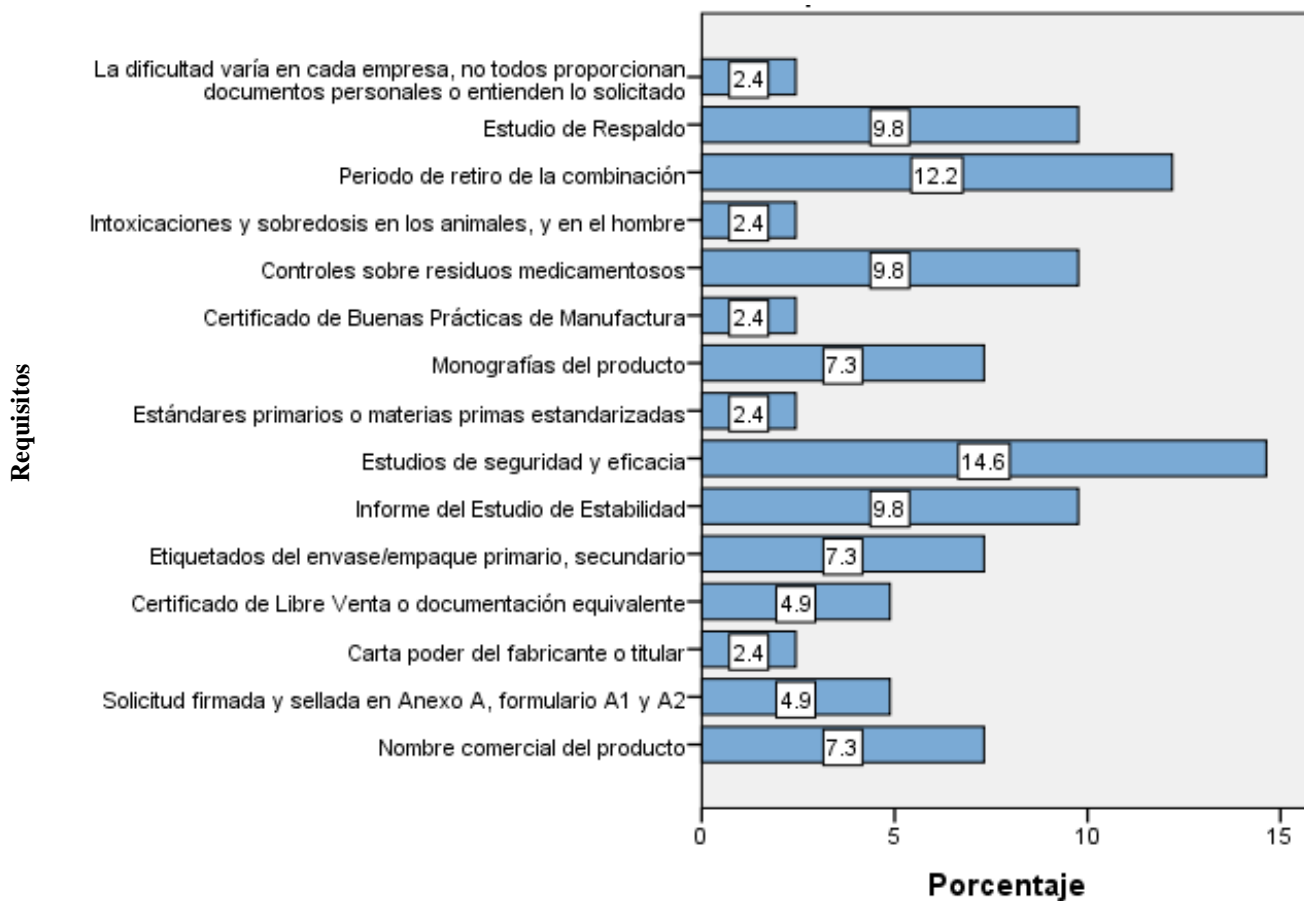
Fuente: Instrumento de recolección de datos

Cuadro No. 6. Requisito difícil de presentar en las combinaciones

Requisitos	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Nombre comercial del producto	3	7.3	7.3
Solicitud firmada y sellada en Anexo A, formulario A1 y A2	2	4.9	12.2
Carta poder del fabricante o titular	1	2.4	14.6
Certificado de Libre Venta o documentación equivalente	2	4.9	19.5
Etiquetados del envase/empaque primario, secundario	3	7.3	26.8
Informe del Estudio de Estabilidad	4	9.8	36.6
Estudios de seguridad y eficacia	6	14.6	51.2
Estándares primarios o materias primas estandarizadas	1	2.4	53.7
Monografías del producto	3	7.3	61.0
Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura	1	2.4	63.4
Controles sobre residuos medicamentosos	4	9.8	73.2
Intoxicaciones y sobredosis en los animales, y en el hombre	1	2.4	75.6
Periodo de retiro de la combinación	5	12.2	87.8
Estudio de Respaldo	4	9.8	97.6
La dificultad varía en cada empresa, no todos proporcionan documentos personales o entienden lo solicitado	1	2.4	100.0
Total	41	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 6. Requisito difícil de presentar en las combinaciones



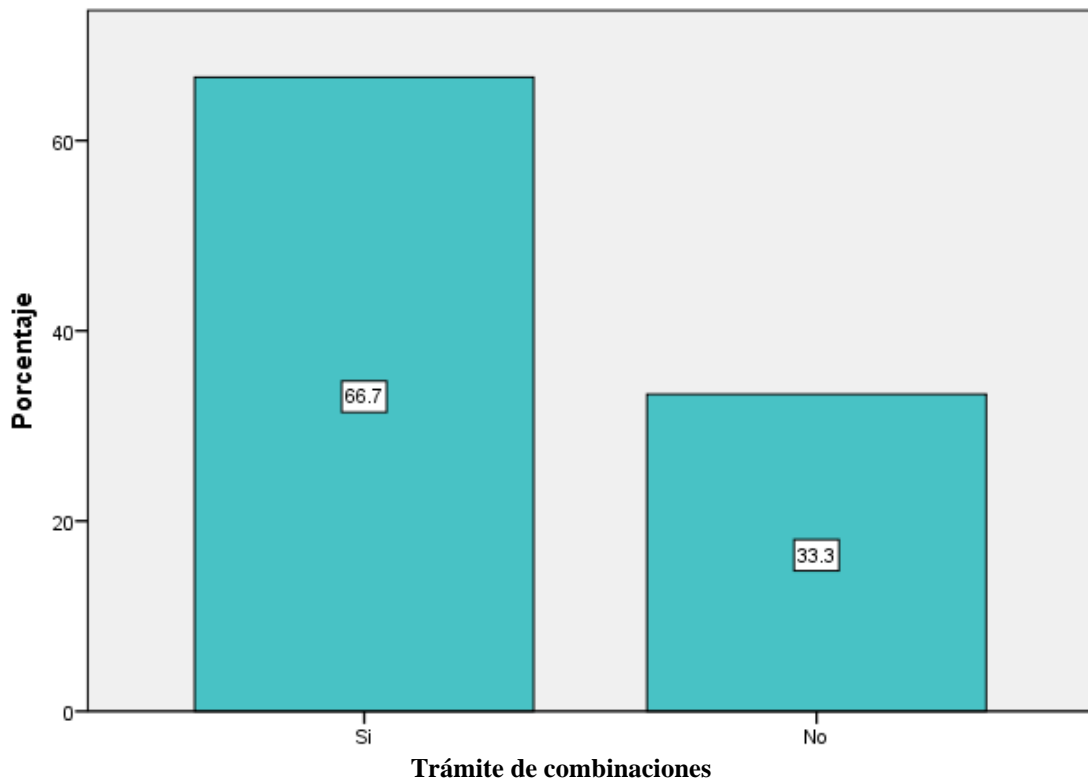
Fuente: Instrumento de recolección de datos

Cuadro No. 7. ¿Realizó trámite de combinaciones de medicamentos?

Trámite de combinaciones	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sí	16	66.7	66.7
No	8	33.3	100.0
Total	24	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 7. ¿Realizó trámite de combinaciones de medicamentos?



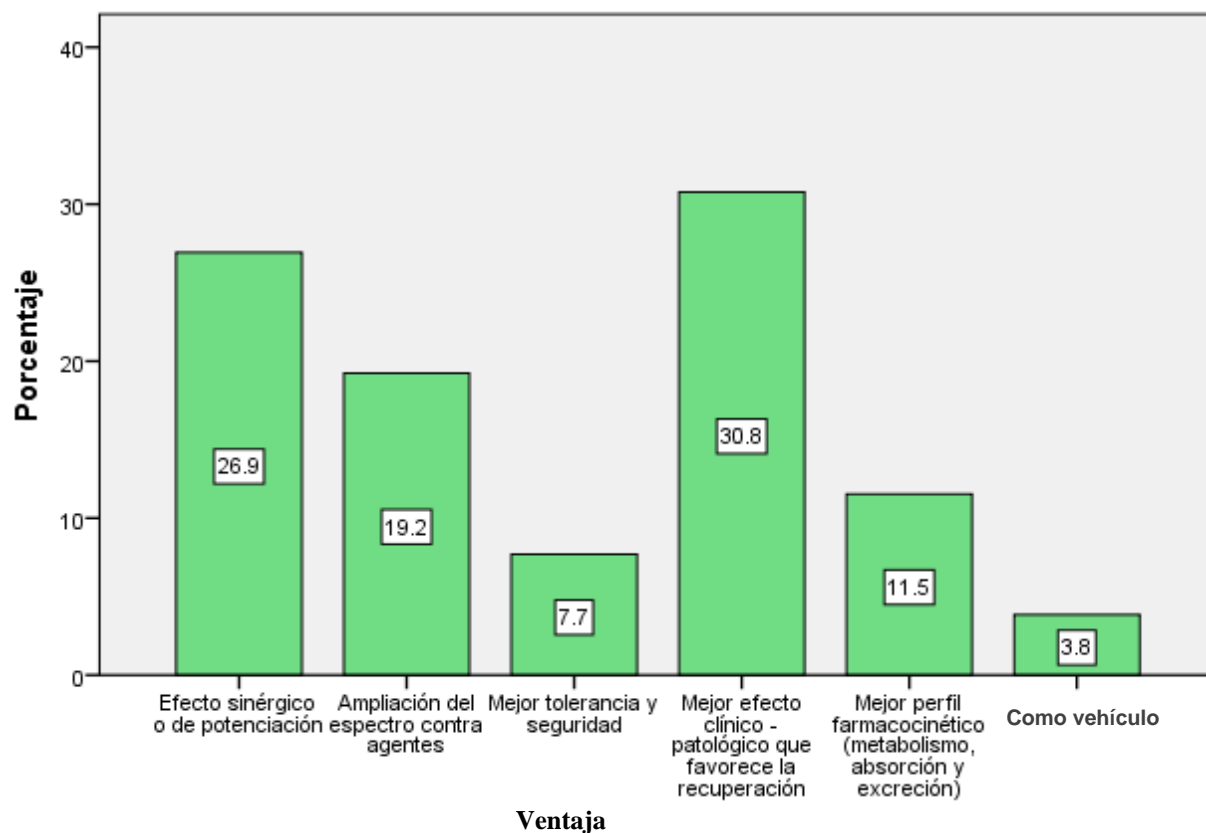
Fuente: Instrumento de recolección de datos

Cuadro No. 8. Respuesta afirmativa. Ventaja demostrada de la combinación

Ventaja	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Efecto sinérgico o de potenciación	7	26.9	26.9
Ampliación del espectro contra agentes	5	19.2	46.2
Mejor tolerancia y seguridad	2	7.7	53.8
Mejor efecto clínico - patológico que favorece la recuperación	8	30.8	84.6
Mejor perfil farmacocinético (metabolismo, absorción y excreción)	3	11.5	96.2
Como vehículo	1	3.8	100.0
Total	26	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 8. Respuesta afirmativa. Ventaja demostrada de la combinación



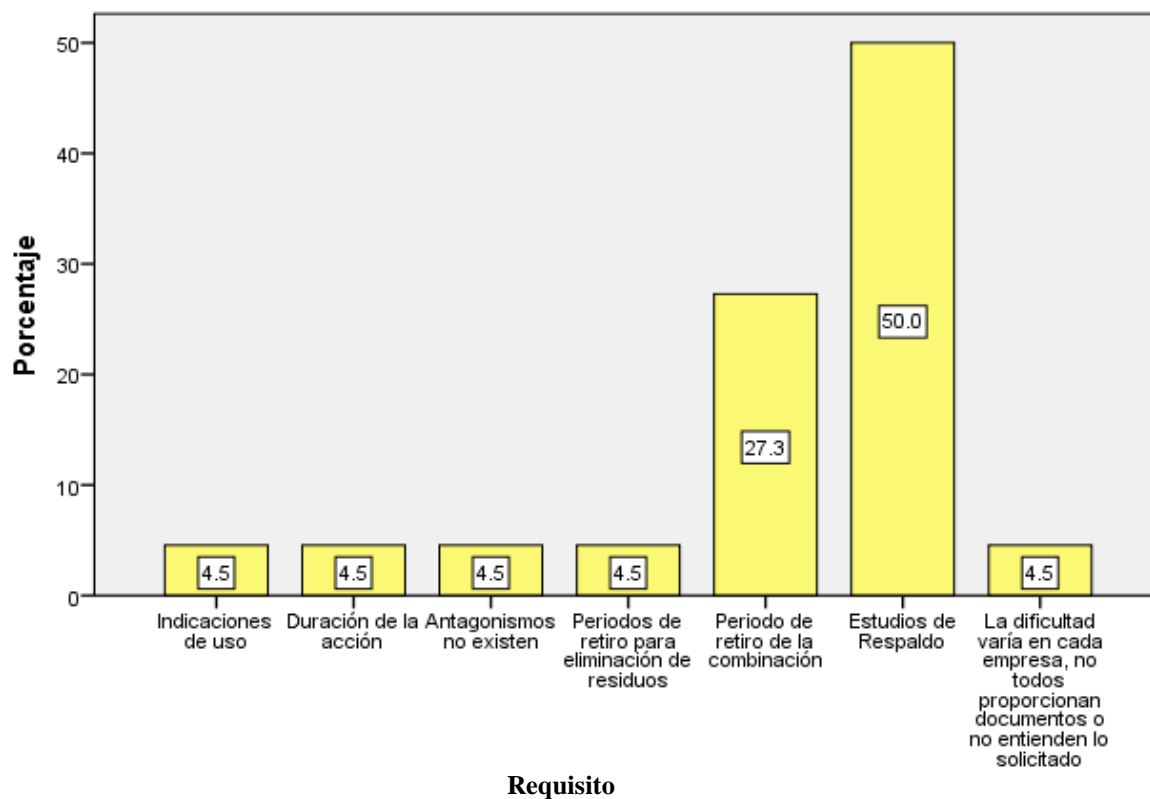
Fuente: Instrumento de recolección de datos

Cuadro No. 9. Requisito difícil de presentar en un medicamento combinado

Requisito	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Indicaciones de uso	1	4.5	4.5
Duración de la acción	1	4.5	9.1
Antagonismos no existen	1	4.5	13.6
Periodos de retiro para eliminación de residuos	1	4.5	18.2
Periodo de retiro de la combinación	6	27.3	45.5
Estudios de Respaldo	11	50.0	95.5
La dificultad varía en cada empresa, no todos proporcionan documentos o no entienden lo solicitado	1	4.5	100.0
Total	22	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 9. Requisito difícil de presentar en un medicamento combinado



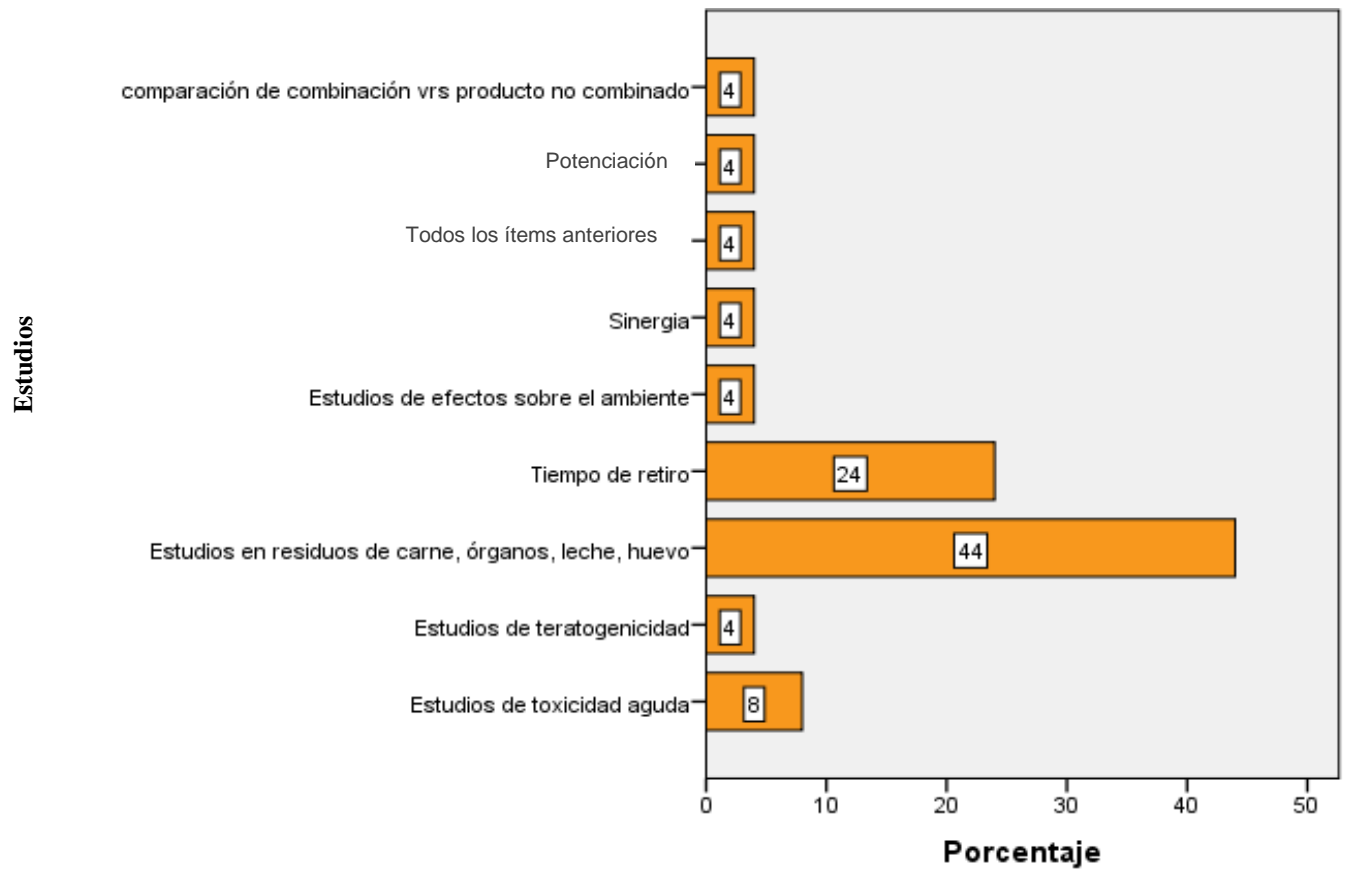
Fuente: Instrumento de recolección de datos

Cuadro No. 10. Estudios científicos que apoyan el uso de combinaciones.

Estudios	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Estudios de toxicidad aguda	2	8.0	8.0
Estudios de teratogenicidad	1	4.0	12.0
Estudios en residuos de carne, órganos, leche, huevo	11	44.0	56.0
Tiempo de retiro	6	24.0	80.0
Estudios de efectos sobre el ambiente	1	4.0	84.0
Sinergia	1	4.0	88.0
Todos los ítems anteriores	1	4.0	92.0
Potenciación	1	4.0	96.0
comparación de combinación vrs producto no combinado	1	4.0	100.0
Total	25	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 10. Estudios científicos que apoyan el uso de combinaciones.



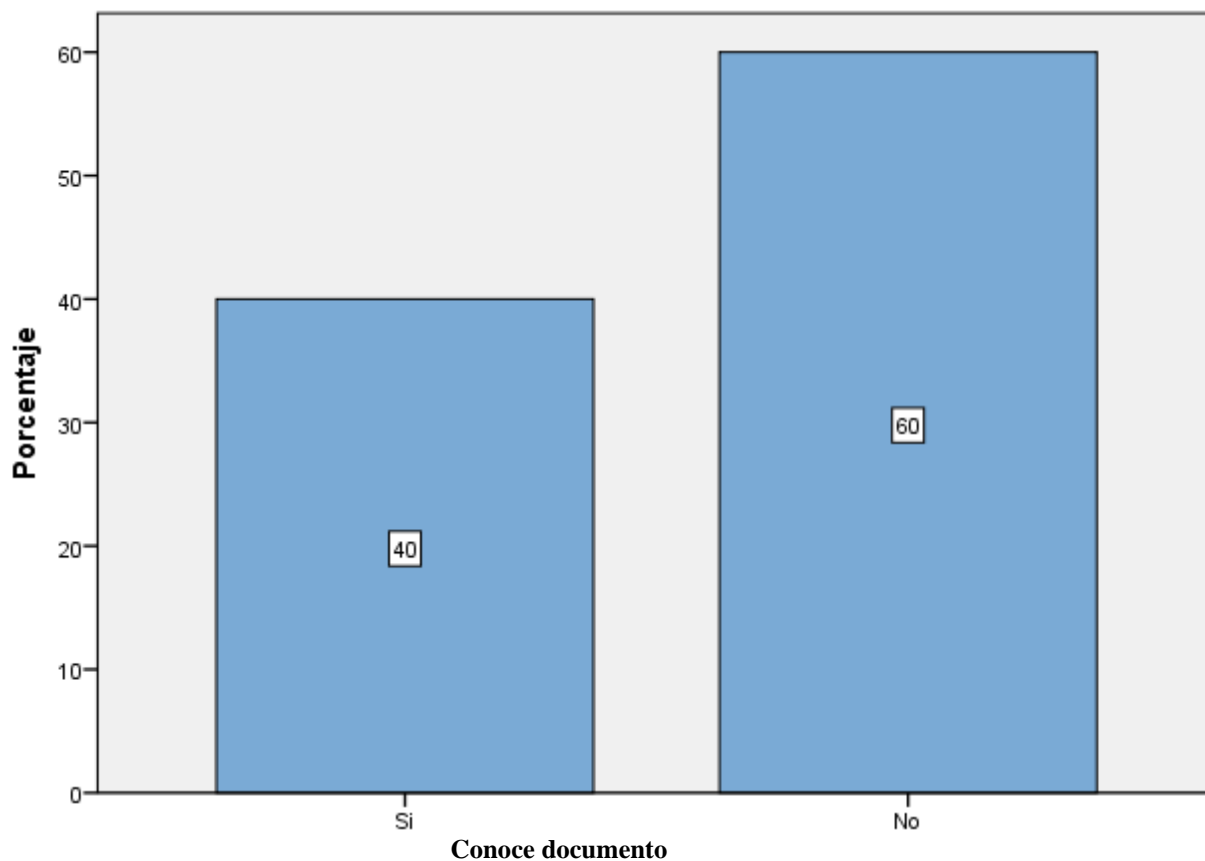
Fuente: Instrumento de recolección de datos

Cuadro No. 11. ¿Conoce documento para registrar una asociación o combinación de medicamento?

Conoce documento	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sí	8	40.0	40.0
No	12	60.0	100.0
Total	20	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 11. ¿Conoce documento para registrar una asociación o combinación de medicamento?



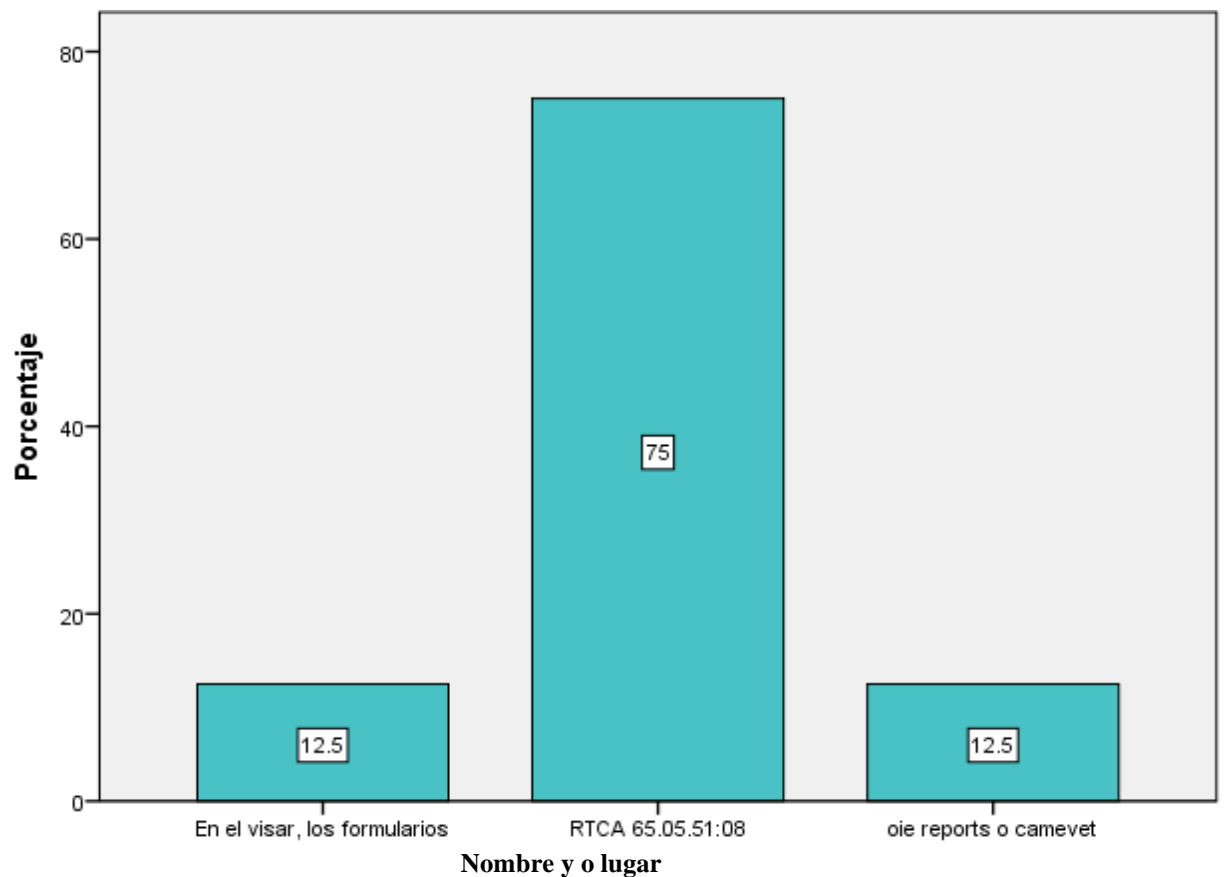
Fuente: Instrumento de recolección de datos

Cuadro No. 12. Si su respuesta es afirmativa, ¿cómo se llama y dónde lo adquirió?

Nombre y o lugar	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
En el visar, los formularios	1	12.5	12.5
RTCA 65.05.51:08	6	75.0	87.5
oie reports o camevet	1	12.5	100.0
Total	8	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 12. Si su respuesta es afirmativa, ¿cómo se llama y dónde lo adquirió?



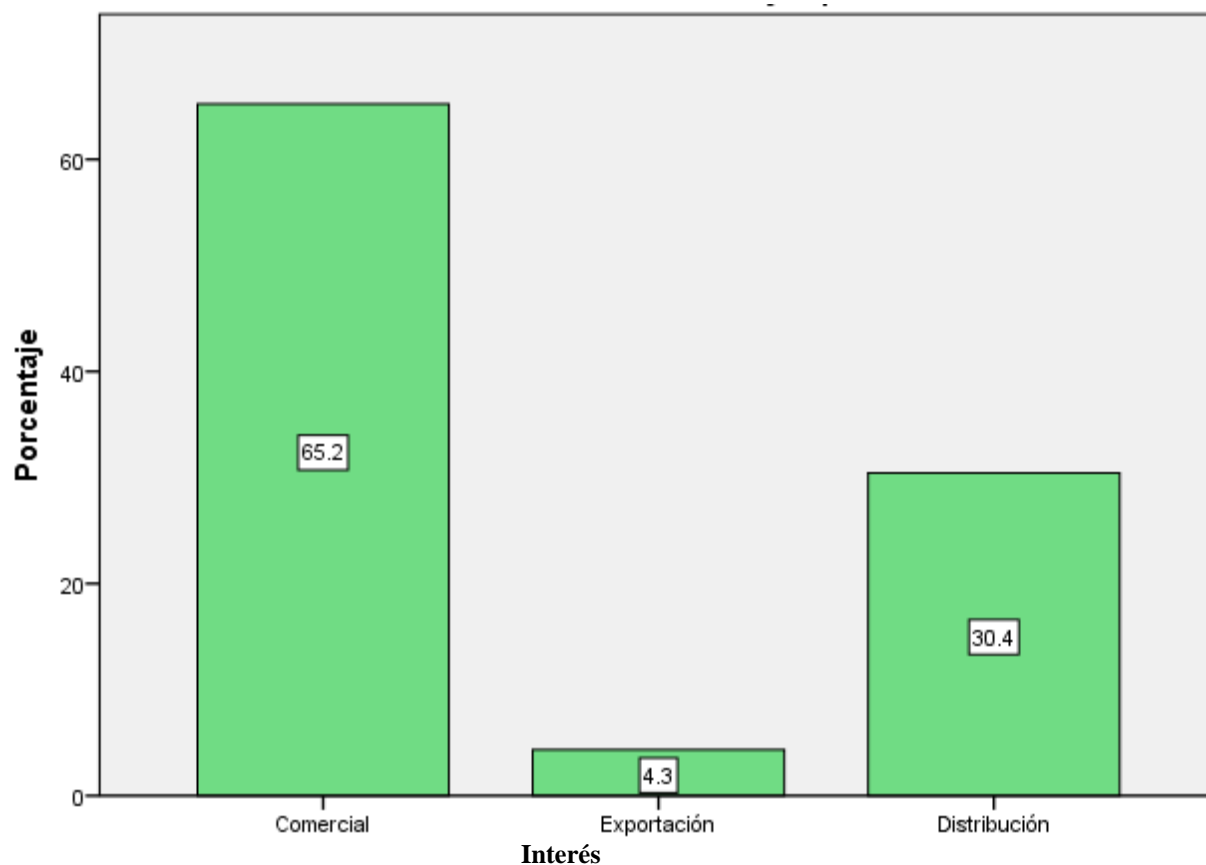
Fuente: Instrumento de recolección de datos

Cuadro No. 13. Interés en elaborar o importar este tipo de combinaciones de medicamentos

Interés	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Comercial	15	65.2	65.2
Exportación	1	4.3	69.6
Distribución	7	30.4	100.0
Total	23	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 13. Interés en elaborar o importar este tipo de combinaciones de medicamentos



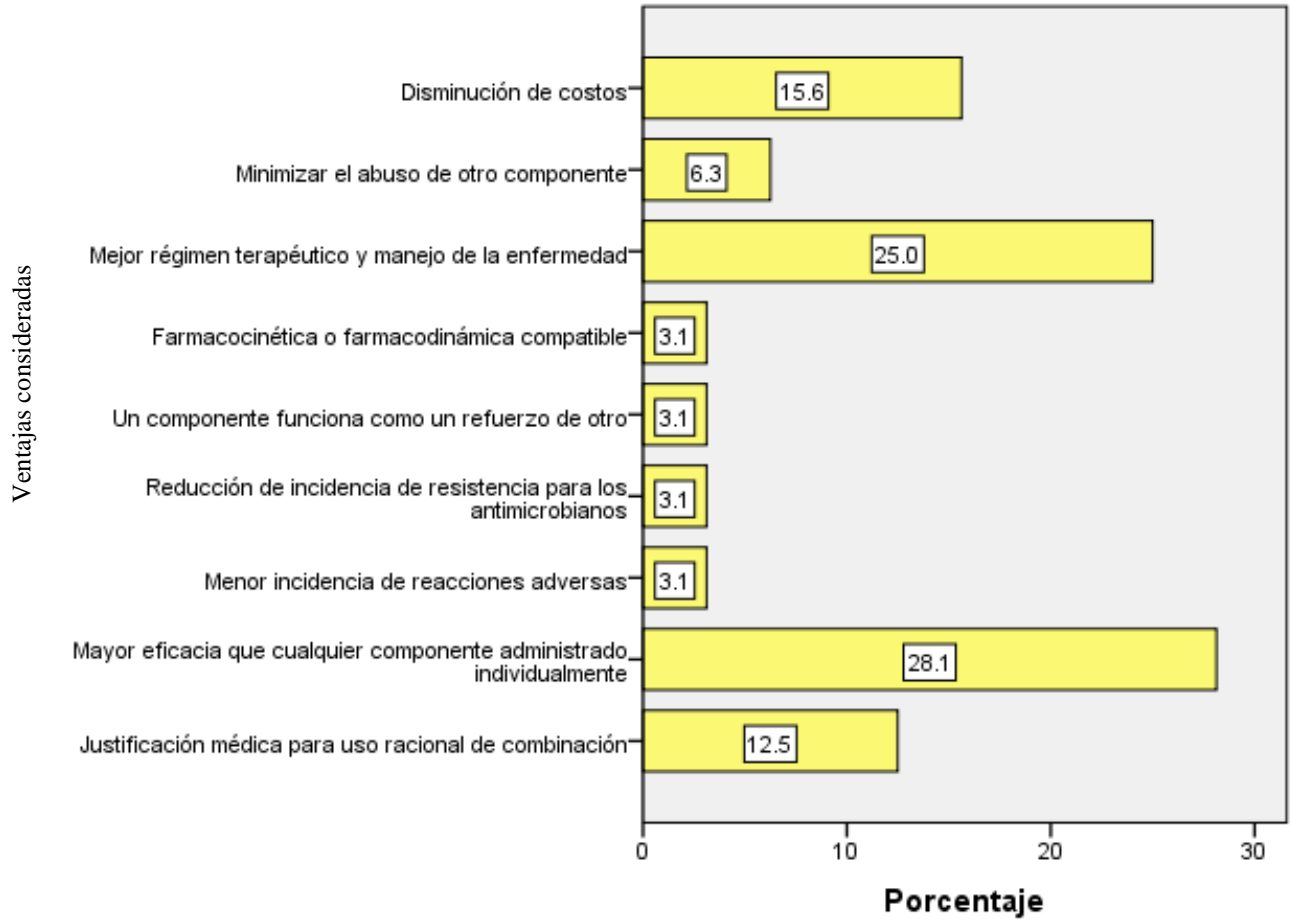
Fuente: Instrumento de recolección de datos

**Cuadro No. 14. Ventajas consideradas para uso y
comercialización de las combinaciones**

Ventajas consideradas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Justificación médica para uso racional de combinación	4	12.5	12.5
Mayor eficacia que cualquier componente administrado individualmente	9	28.1	40.6
Menor incidencia de reacciones adversas	1	3.1	43.8
Reducción de incidencia de resistencia para los antimicrobianos	1	3.1	46.9
Un componente funciona como un refuerzo de otro	1	3.1	50.0
Farmacocinética o farmacodinámica compatible	1	3.1	53.1
Mejor régimen terapéutico y manejo de la enfermedad	8	25.0	78.1
Minimizar el abuso de otro componente	2	6.3	84.4
Disminución de costos	5	15.6	100.0
Total	32	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 14. Ventajas consideradas para uso y comercialización de las combinaciones



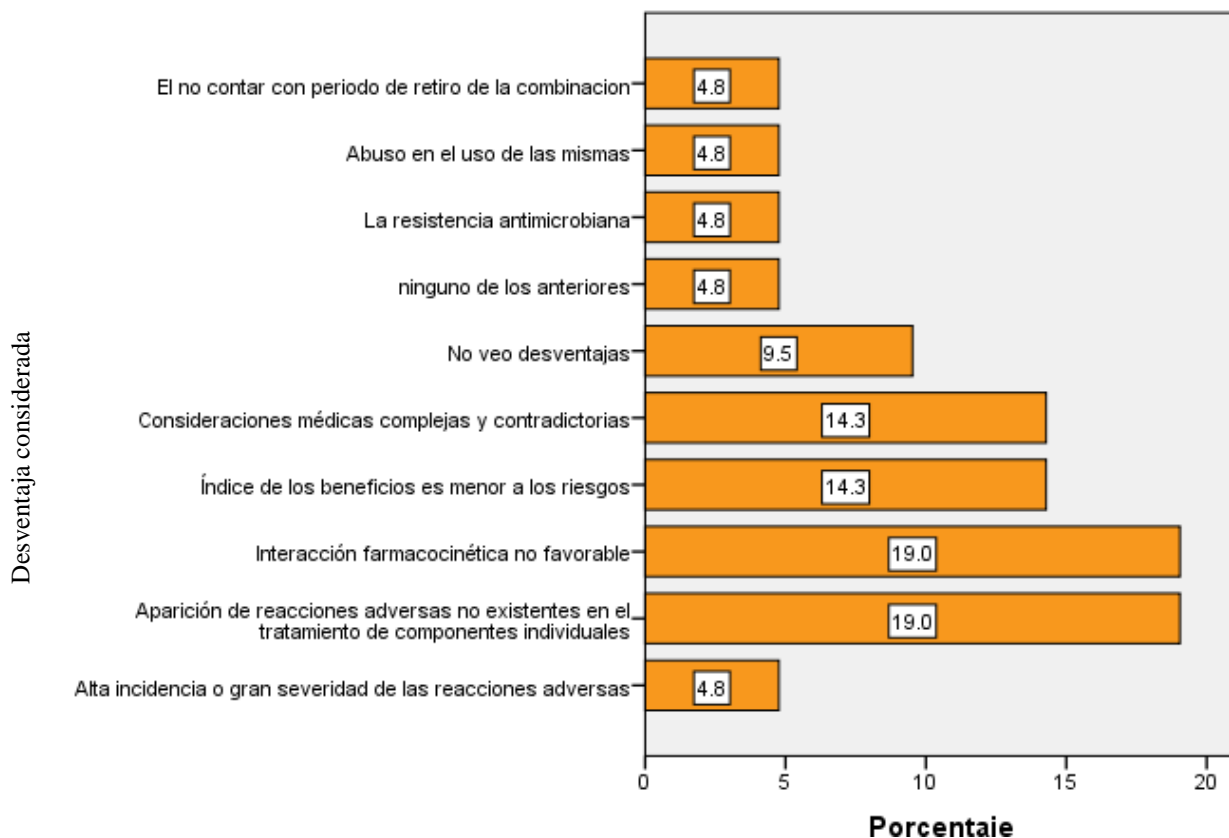
Fuente: Instrumento de recolección de datos

**Cuadro No. 15. Desventaja considerada para uso y
comercialización de las combinaciones**

Desventaja considerada	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Alta incidencia o gran severidad de las reacciones adversas	1	4.8	4.8
Aparición de reacciones adversas no existentes en el tratamiento de componentes individuales	4	19.0	23.8
Interacción farmacocinética no favorable	4	19.0	42.9
Índice de los beneficios es menor a los riesgos	3	14.3	57.1
Consideraciones médicas complejas y contradictorias	3	14.3	71.4
No veo desventajas	2	9.5	81.0
ninguno de los anteriores	1	4.8	85.7
La resistencia antimicrobiana	1	4.8	90.5
Abuso en el uso de las mismas	1	4.8	95.2
El no contar con periodo de retiro de la combinación	1	4.8	100.0
Total	21	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 15. Desventaja considerada para uso y comercialización de las combinaciones



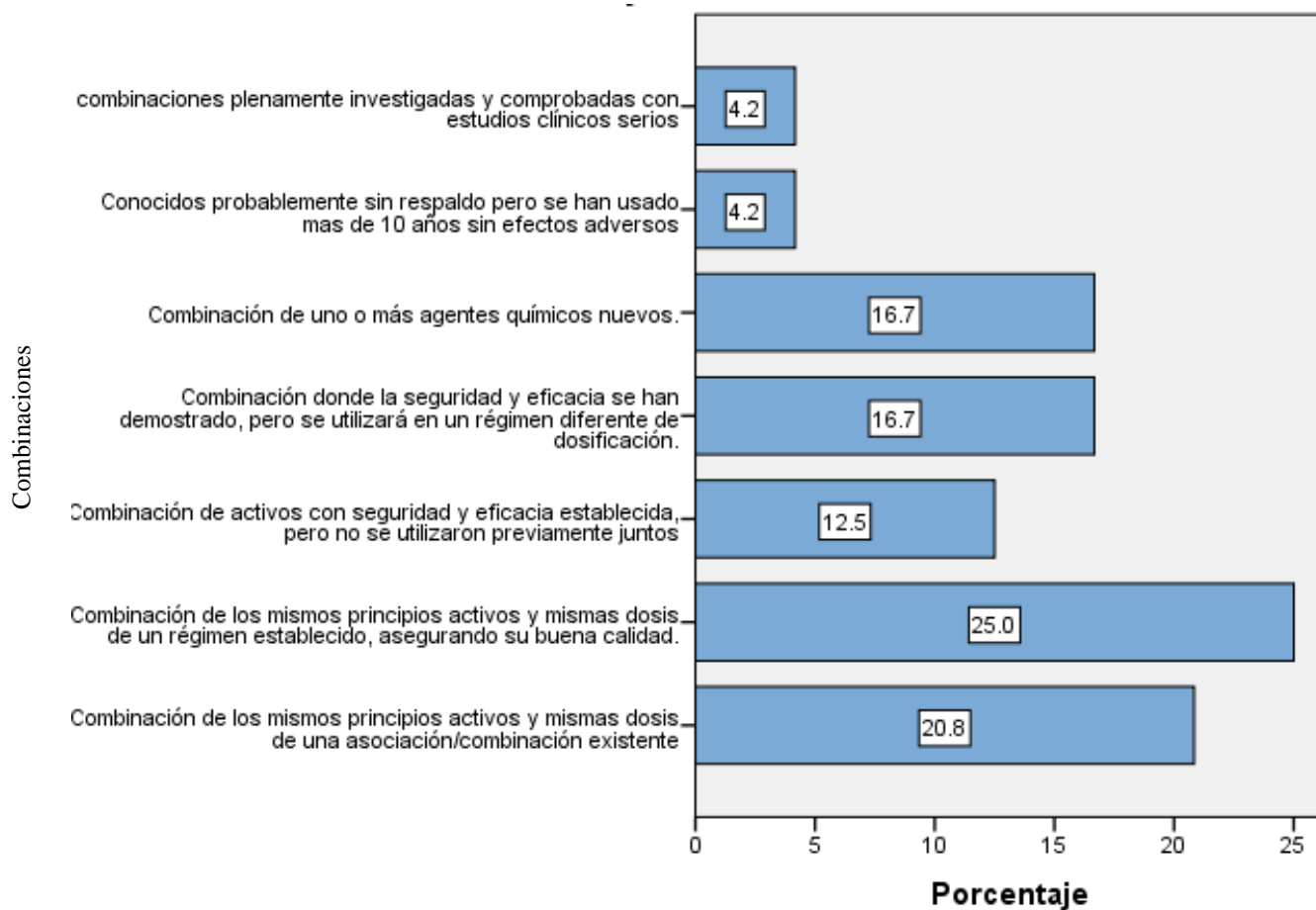
Fuente: Instrumento de recolección de datos

Cuadro No. 16. Tipos de combinaciones a utilizar y comercializar

Combinaciones	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Combinación de los mismos principios activos y mismas dosis de una asociación/combinación existente	5	20.8	20.8
Combinación de los mismos principios activos y mismas dosis de un régimen establecido, asegurando su buena calidad.	6	25.0	45.8
Combinación de activos con seguridad y eficacia establecida, pero no se utilizaron previamente juntos	3	12.5	58.3
Combinación donde la seguridad y eficacia se han demostrado, pero se utilizará en un régimen diferente de dosificación.	4	16.7	75.0
Combinación de uno o más agentes químicos nuevos.	4	16.7	91.7
Conocidos probablemente sin respaldo, pero se han usado más de 10 años sin efectos adversos	1	4.2	95.8
combinaciones plenamente investigadas y comprobadas con estudios clínicos serios	1	4.2	100.0
Total	24	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 16. Tipos de combinaciones a utilizar y comercializar



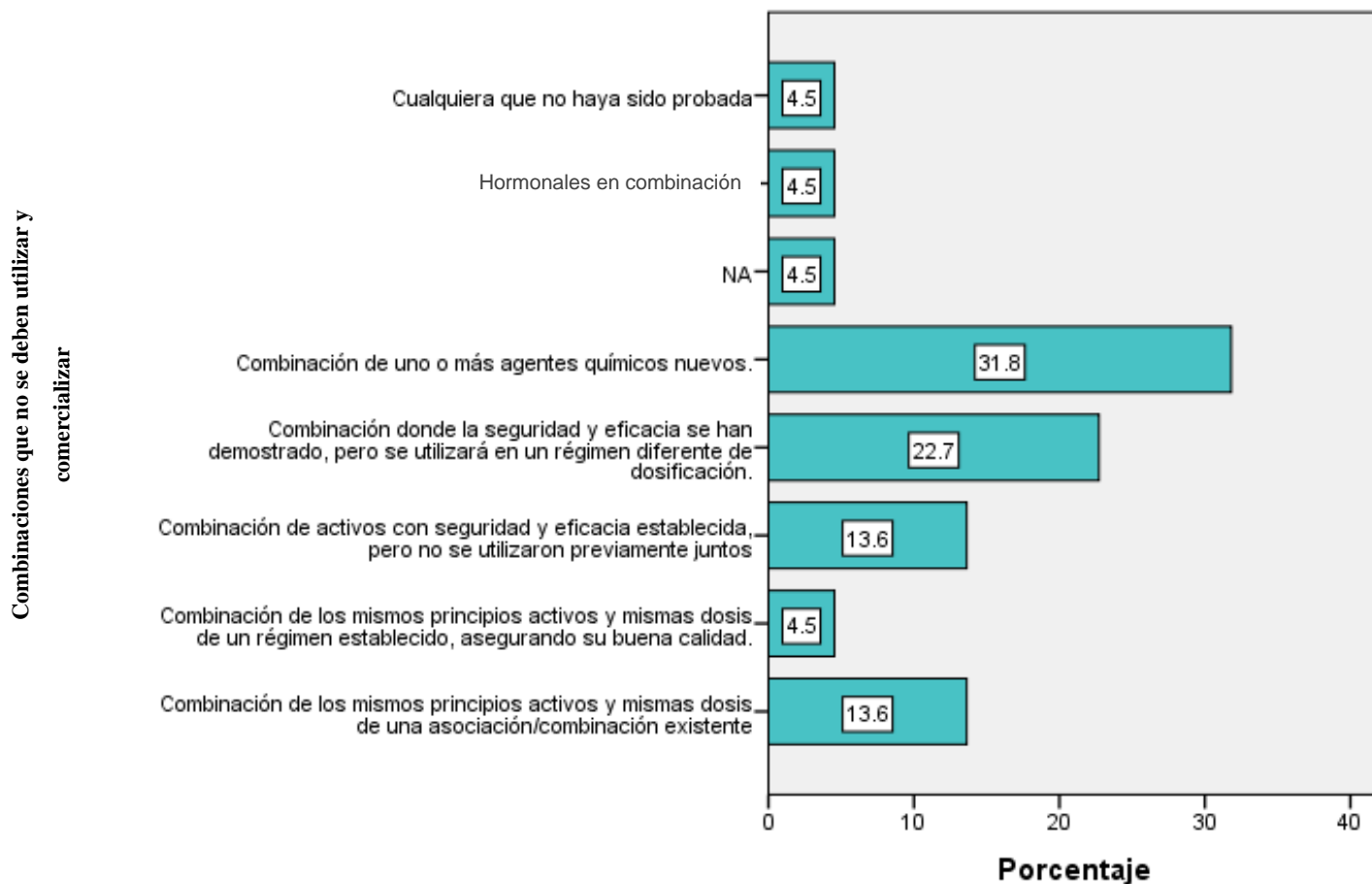
Fuente: Instrumento de recolección de datos

Cuadro No. 17. Tipos de combinaciones que no se deben utilizar y comercializar

Combinaciones que no se deben utilizar y comercializar	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Combinación de los mismos principios activos y mismas dosis de una asociación/combinación existente	3	13.6	13.6
Combinación de los mismos principios activos y mismas dosis de un régimen establecido, asegurando su buena calidad.	1	4.5	18.2
Combinación de activos con seguridad y eficacia establecida, pero no se utilizaron previamente juntos	3	13.6	31.8
Combinación donde la seguridad y eficacia se han demostrado, pero se utilizará en un régimen diferente de dosificación.	5	22.7	54.5
Combinación de uno o más agentes químicos nuevos.	7	31.8	86.4
NA	1	4.5	90.9
Hormonales en combinación	1	4.5	95.5
Cualquiera que no haya sido probada	1	4.5	100.0
Total	22	100.0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica No. 17. Tipos de combinaciones que no se deben utilizar y comercializar



Fuente: Instrumento de recolección de datos

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este estudio se diseñó una guía del procedimiento respecto al registro sanitario de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas al Departamento de Registro de Insumos para uso en animales. Se efectuaron un total de 27 encuestas a los colaboradores, usuarios o registrantes profesionales de la salud que participaron y llenaron la encuesta (Ver Anexo No. 6).

Los resultados de las encuestas demuestran que el 95.7% de los usuarios y profesionales de la salud consultan los documentos oficiales a diferencia del 4.3% de la opinión o criterio personal en el trámite del registro de una nueva combinación o asociación de medicamentos (Cuadro No. 1. y Gráfica No. 1.). Dentro de los documentos oficiales a los que hacen referencia son el Reglamento Técnico Centroamericano de Medicamentos Veterinarios y Productos Afines RTCA 65.05.51:08, reportes OIE, Organización Mundial de Sanidad Animal, entre otros.

El 87.5% de los usuarios sí conocen los procedimientos respecto al trámite del registro de un producto en combinación para uso animal y el 12.5% no los conocen. Estos medicamentos en combinación han demostrado un mayor efecto beneficioso para el tratamiento del organismo en comparación a la administración por separado de cada uno de los medicamentos o agentes activos (Cuadro No. 2. y Gráfica No. 2.).

Se observa que el 100% de los usuarios o colaboradores profesionales conocen cada uno de los requisitos en la inscripción o registro sanitario de un nuevo producto veterinario (Ver Cuadro No. 3. y Gráfica No. 3.). Además, se confirma que el 100% del grupo de estudio tienen en cuenta el formulario de inscripción respecto al registro sanitario de un producto veterinario (Cuadro No. 4. y Gráfica No. 4.).

El ejercicio del trámite de un nuevo producto veterinario en el Departamento de Registro de Insumos para uso en animales ha presentado un 75% de rechazo de los 27 encuestados que respondieron y el 25% no ha tenido rechazos del mismo trámite de parte de la autoridad competente (Gráfica No. 5. y Cuadro No. 5.).

El 9.8% de los usuarios indican que se les dificultó presentar los requisitos de los estudios de respaldo, igualmente 12.2% de éstos se les complica en el estudio del periodo de retiro de la combinación o asociación de los medicamentos, los controles que se llevan a cabo respecto a los residuos medicamentosos con un 9.8% de dificultad, otro 14.6% de dificultad son los estudios de seguridad y eficacia, y el 9.8% del informe de estudio de estabilidad fue otro estudio que no se cumple. Se toma en cuenta que los requisitos son específicos para el tratamiento, el régimen determinado y la especie a la que se destina el producto. (Cuadro No. 6. y Gráfica No. 6.).

Los requisitos previos que eran complicados de cumplir son importantes para el registro del producto combinado a dosis fijas permitidas y su autorización en el país. Por otra parte, los trámites de combinaciones o asociaciones de medicamentos a dosis fijas se han efectuado con mayor frecuencia con 66.7% que no con 33.3% (Ver Cuadro No. 7. y Gráfica No. 7.). Por lo que se presentan más casos de medicamentos en combinación de dos o más principios activos a los medicamentos de un principio activo. Este tipo de producto veterinario ha demostrado en mayor proporción las ventajas del efecto sinérgico o de potenciación con 26.9%, la ampliación del espectro contra agentes con 19.2%, el mejor perfil farmacocinético que administrado individualmente la combinación con 11.5% y la mayor ventaja es la mejora del efecto clínico que favorece la recuperación del organismo con 30.8% (Ver Cuadro No. 8. y Gráfica No. 8.). Las ventajas se utilizan como justificación de su uso combinado para mejora del diagnóstico del organismo y su recuperación sin que el animal sufra de estrés al colocar el tratamiento una vez demostrada su seguridad y eficacia.

También es importante presentar los estudios de respaldo en los medicamentos combinados o asociados a dosis fijas permitidas, que se les dificulta a los usuarios de

presentar con un 50%, seguido del 27.3% de presentar el periodo de retiro de la combinación del medicamento en combinación (Ver Cuadro No. 9. y la Gráfica No. 9).

Para que una combinación o asociación a dosis fijas sea justificado su uso, es necesario desarrollar los estudios científicos. Según los encuestados los estudios más importantes son el tiempo de retiro con 24% y los estudios en residuos de carne, órganos, leche y huevo con 44% (Cuadro No.10. y Gráfica No. 10.).

Los usuarios no conocen un documento como guía para registrar una asociación o combinación de medicamento con 60% y el 40% afirma conocer uno o más documentos (Ver Cuadro No. 11. y Gráfica No. 11.). Los usuarios que afirman conocer han nombrado 3 documentos, donde encuentran información del registro de medicamentos en combinación. Los documentos son los formularios que aparecen en la página Visar, el Reglamento Técnico Centroamericano 65.05.51:08, reportes OIE o de Camevet (Ver Cuadro No. 12. y Gráfica No. 12.).

El interés de elaborar las combinaciones o asociaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario es el comercial con 65.2% y la distribución de este tipo de productos con 30.4% (Ver Cuadro No.13 y Gráfica No. 13.).

Las ventajas seleccionadas en las combinaciones o asociaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas son la disminución de costos con 15.6%, mejorar el régimen terapéutico y manejo de la enfermedad con 25% y la mayor eficacia que tiene la combinación a diferencia de los componentes administrados individualmente con 28.1% (Cuadro No. 14 y Gráfica No. 14). Así como hay ventajas también se seleccionaron desventajas para su comercialización. Las desventajas son 14.3% de las consideraciones médicas complejas y contradictorias, 14.3% de los índices de beneficios es menor a los riesgos, 19% de la interacción farmacocinética no favorable y 19% de la aparición de reacciones adversas no existentes en el tratamiento de los componentes administrados individualmente al organismo (Ver Cuadro No. 15 y Gráfica No. 15.). Y un conjunto de los usuarios no ven desventajas significativas, el 9.5%, dentro del registro para la comercialización de las combinaciones de medicamentos para uso animal a dosis fijas

permitidas, importante que ellos declaren y justifiquen por qué por medio de estudios de eficacia y seguridad.

Se analizaron los tipos de combinaciones de los medicamentos permitidos a dosis fijas, los usuarios tuvieron preferencia por realizar combinaciones de los mismos principios activos y mismas dosis de un régimen establecido que asegura su buena calidad con 25%, le antecede las combinaciones de los mismos principios activos y las mismas dosis de una asociación o combinación existente con 20.8%, sigue 16.7% de las combinaciones de uno o más agentes químicos nuevos junto con el 16.7% de las combinaciones donde la seguridad y eficacia se ha demostrado pero con un régimen diferente de dosificación (Ver Gráfica No. 16 y Cuadro No. 16.). Pero al evaluar la respuesta de las combinaciones que no se deben utilizar o comercializar según los usuarios, escogieron en gran porcentaje de 31.8% de no utilizar la combinación de uno o más agentes químicos nuevos que conllevan más estudios científicos y más respaldo que justifica su uso. También aparece que no se deberían utilizar las combinaciones donde se demuestra la seguridad y eficacia, usando un régimen diferente de dosificación con 22.7%, la combinación de activos con seguridad y eficacia establecida, pero no se han utilizado previamente en un tratamiento con 13.6% y la combinación de los mismos principios activos, mismas dosis de una asociación o combinación existente con 13.6% (Ver Gráfica No. 17. y Cuadro No. 17).

IX. CONCLUSIONES

1. Se revisó la información previa y obtenida de la encuesta y se diseñó un procedimiento del registro de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario que se presenta al Departamento de Registro de Insumos para uso en animales.
2. Los formularios encontrados en el portal del Departamento de Registro de Insumos para uso en animales son una herramienta que se debe llenar y afirmar los conocimientos del usuario respecto a los requisitos necesarios para gestionar el registro de un producto veterinario.
3. La mayoría de los usuarios y profesionales de la salud consultan el Reglamento Técnico Centroamericano de Medicamentos Veterinarios y Productos Afines RTCA 65.05.51:08 para revisar y cumplir las directrices de un producto asociado o combinado a dosis fijas permitidas para uso veterinario.
4. Los requisitos del periodo de retiro de la combinación o asociación del medicamento y los estudios de seguridad y eficacia fueron los requisitos más complicados y críticos para cumplir por sus estudios específicos de eficacia y seguridad tanto en farmacología como farmacocinética.
5. Los estudios de respaldo justifican el uso de las combinaciones o asociaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas, es importante cumplirlos y el 50% de las personas interesadas en registrar los productos se les dificulta.

6. Las combinaciones han demostrado en mayor proporción las ventajas del efecto sinérgico o de potenciación (26.9%) y mayor ventaja es la mejora del efecto clínico, que favorece la recuperación del organismo (30.8%) justificación necesaria para comercializar el producto.

7. Las desventajas más destacadas del uso de combinaciones o asociaciones a dosis fijas permitidas para uso veterinario fueron la interacción farmacocinética no favorable con 19% y la aparición de reacciones adversas no existentes posteriormente del tratamiento con 19%.

8. Las combinaciones o asociaciones a dosis fijas permitidas para uso veterinario que han demostrado el uso y dosis establecidas de los principios activos se registran en mayor proporción que las de principios químicos nuevos.

X. RECOMENDACIONES

1. El procedimiento diseñado se utilizará para desarrollar otro estudio con una muestra más grande respecto al trámite del registro de combinación de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario.
2. La información recopilada se compartió al Departamento de Registro de Insumos para uso animal, a los usuarios y profesionales de forma escrita para facilitar la consulta de cumplir las directrices que dicta el reglamento respecto a las combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas.
3. El procedimiento diseñado evalúa los puntos críticos necesarios para el registro sanitario de asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario.
4. Al leer el procedimiento, el usuario debe comprometerse en presentar de forma ordenada cada requisito del producto en combinación con la base del organigrama propuesto en este trabajo de investigación.
5. El usuario o profesional de la salud interesado se motiva en registrar una combinación a dosis fijas permitidas y utiliza el procedimiento para sustentar y cumplir los requisitos del registro de una combinación a dosis fijas permitidas para uso veterinario.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Arias, T. (1999). *Glosario de Medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. Organización Panamericana de la Salud*. Washington. 312 pp.
2. Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos CEGIMED. (Octubre, diciembre, 2002). *Regulaciones*. Boletín Informativo. Universidad de San Carlos de Guatemala. 10 (2): 1-4.
3. Córdoba García, R., A. Hernández Moreno. (1998). *Utilidad de las asociaciones farmacológicas a dosis fijas*. Centro de Salud Delicias Sur. Zaragoza. Vol. 21 (4), 186-255 pp.
4. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines Unidad de Autorizaciones Sanitarias. (2019). *F-AS-f-04: Solicitud de Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos*. Versión 19 2019. Guatemala.
5. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. (2019). *Legislación Vigente. Acuerdo Gubernativo 712-99. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social*. En la World Wide Web: <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/legislacion-vigente/acuerdos> [Consultado 09/07/2019].
6. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. (2020). *Registros sanitarios vigentes de productos farmacéuticos*. En la World Wide Web <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/consultas/registros-vigentes> [Consultado 22 de septiembre del 2020].
7. El Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea. (2019). *Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo de 11 de diciembre de 2018 sobre*

- medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE (Texto pertinente a efectos del EEE)*. Diario Oficial de la Unión Europea. L 4: 43 - 167pp.
8. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (2017) *Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products*. London, United Kingdom. 12pp.
 9. Food and Drug Administration (Octubre,1983). *CVM GFI #24 Drug Combinations for Use in Animals*. Center for Veterinary Medicine. FDA-2021-D-0627.
 10. Hennekens, C.H. (2008). *Fixed-dose combination therapy with statins: strength, limitations, and clinical and regulatory considerations*. 8(3): 60-155. En la World wide web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18533736> [Consultado 09/07/2019]. DOI: 10.2165/00129784-200808030-00002
 11. Huffman, M., D. Xavier, P. Perel. (2017). *Uses of polypills for cardiovascular disease and evidence to date*. The Lancet. Vol 389: 1055-65
 12. Instituto Colombiano Agropecuario ICA. (2020). Resolución No. Resolución 62542 de 2020 "Por medio de la cual se establecen los requisitos y el procedimiento para el registro de los medicamentos de uso veterinario ante el ICA". Bogotá, Colombia. 32pp.
 13. La Organización Mundial de Sanidad Animal, OIE. (2015). Normas, directrices y resolución de la OIE en materia de resistencia de los antimicrobianos y del uso de agentes antimicrobianos. Francia. 137pp. En www.oie.int [05 de Agosto del 2020].
 14. Ministerio de Salud de Chile. (2010). *Manual de Selección de Medicamentos: Metodología para la selección de medicamentos de formularios y arsenales farmacoterapéuticos de los establecimientos de salud*. 2da edición. Chile. 116 pp.
 15. Moriarty F., K. Bennett, T. Fahey. (2019). *Fixed-dose combination antihypertensives and risk of medication errors*. Irlanda. Heart 2019; Vol 105:204-209.
 16. Organización Mundial de la Salud. (1 de diciembre de 2003). *La OMS añade nuevas combinaciones de dosis fijas a su lista de medicamentos de calidad para el tratamiento del SIDA*. <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr90/es/> [27 de julio del 2020].
 17. Robles Morán, Ana Lucia. (2012). *Propuesta de un Manual de Procedimientos para apertura, traslado o renovación de Establecimientos Farmacéuticos e Inscripción*

- Sanitaria de Productos Afines*. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala. 57pp.
18. RTCA 11.03.59:11. (2014). Reglamento Técnico Centroamericano: Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario.
 19. RTCA 65.05.51:08 (2008) Reglamento Técnico Centroamericano: Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Establecimientos que los Fabrican, Comercializan, Fraccionan o Almacenan. Requisitos de Registro Sanitario y Control.
 20. World Health Organization, WHO. (2019). Model List of Essential Medicines. 21 List. En la World Wide Web <https://apps.who.int/> [Consultado 22 de septiembre del 2020].
 21. World Health Organization WHO. (2005). *Who Technical Report Series. No. 929: Annex 5 Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products*. 142pp.

XII. ANEXOS

Anexo No 1. Listado de asociaciones de medicamentos a dosis fijas no permitidas y de retiro inmediato¹.

No.	Asociaciones	Justificación
1	Antidiarreicos con antimicrobianos	Los antimicrobianos requieren manejo individual y la asociación no ofrece ventajas terapéuticas.
2	Con fenacetina, acetanilida de uso sistémico	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.
3	Con aminofenazona, antipirina, fenilbutazona, oxifenbutazona, propifenazona de uso sistémico	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.
4	Con cisaprida	Porque requiere manejo individual y por su margen de seguridad.
5	Con tartrato de potasio y antimonio	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.
6	Con uso sistémico de alcanfor, cloroformo, bromoformo y iodoformo	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.
7	Corticosteroides con AINES	Por falta de evidencia científica que lo respalde y no ofrece ventajas terapéuticas.

¹Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos CEGIMED. (Octubre, diciembre, 2002). *Regulaciones*. Boletín Informativo. Universidad de San Carlos de Guatemala. 10(2): 1-4.

No.	Asociaciones	Justificación
8	Con estricnina	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.
9	Con yohimbina	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.
10	Con creosota para uso sistémico	Por falta de evidencia científica que lo respalde.
11	Con buclizina como estimulante del apetito	Por falta de evidencia científica que lo respalde.
12	Fenazopiridina con antimicrobianos genitourinarios	Los antimicrobianos requieren manejo individual y la asociación no ofrece ventajas terapéuticas.
13	Con fenolflaleina	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.
14	Con ácido pangámico	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.
15	Con dipirona en formulas antigripales	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.
16	Con fenilpropanolamina	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.
17	Expectorante con ipecacuana	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.
18	Con citrato de sodio como expectorante	Evidencia de ineficacia del citrato de sodio.
19	Con alcanfor o salicilato de metilo para inhalaciones	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.
20	Antimicrobianos con anticolinérgicos	Los antimicrobianos requieren manejo individual y la asociación no ofrece ventajas terapéuticas.
21	Con eucaliptol gomenol para vía inyectable	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.
22	Con bálsamo de tolú y terpinol	Pruebas documentadas de ineficacia.
23	Con bromuros de potasio o sodio	El índice riesgo y beneficio es desfavorable.

Anexo No. 2. Formulario F-AS-f-04 Solicitud de Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos²

Solicitud de Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos			
LLENAR EL FORMULARIO A MÁQUINA O EN FORMA ELECTRÓNICA.			
Categoría de Registro: Molécula nueva, Nuevo de principio activo conocido, Fabricación alterna y Transferencia de producción			
1. TIPIFICACIÓN DE TRAMITE			
1.1 Fecha de Presentación		1.2 No de 63-A	
1.3 Timbre Farmacéutico			
1.4 Origen ⇒	<input type="checkbox"/> Nacional	<input type="checkbox"/> Extranjero	
1.5 Ente que registra ⇒	<input type="checkbox"/> Distribuidor <input type="checkbox"/> Representante legal	<input type="checkbox"/> Fabricante <input type="checkbox"/> Droguería <input type="checkbox"/> Droguería <input type="checkbox"/> Representante legal	
1.6 Modalidad de fabricación ⇒	<input type="checkbox"/> FL <input type="checkbox"/> FLT FL: Fabricación Local FLT: Fabricación Local por Terceros	<input type="checkbox"/> IPT <input type="checkbox"/> IPS <input type="checkbox"/> IGE <input type="checkbox"/> FET IPT: Importación Producto Terminado IPS: Importación Producto Semiprocesado IGE: Importación a Granel Para Envasar FET: Fabricación Extranjera por Terceros	
1.7 Información suministrada con carácter confidencial: Ver página 4 (sección 1.7).		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
<p>2. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines Unidad de Autorizaciones Sanitarias. (2019). <i>F-AS-f-04: Solicitud de Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos</i>. Versión 19 2019. Guatemala</p>			

Solicitud de Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos		
2. IDENTIDAD TÉCNICA		
2.1 NOMBRE DEL PRODUCTO:		
2.2 TIPO DE PRODUCTO:		2.3 MODALIDAD DE VENTA:
<input type="checkbox"/> Especialidad farmacéutica	<input type="checkbox"/> Suplemento farmacéutico dietético	<input type="checkbox"/> Venta libre
<input type="checkbox"/> Oficial	<input type="checkbox"/> Biológico	<input type="checkbox"/> Receta médica
<input type="checkbox"/> Homeopático	<input type="checkbox"/> Radiofármaco	<input type="checkbox"/> Receta retenida
<input type="checkbox"/> Biotecnológico	<input type="checkbox"/> Alérgico	<input type="checkbox"/> Receta Oficial
<input type="checkbox"/> Gases Medicinales		
2.4 MONOFÁRMACO / ASOCIACIÓN:		2.5 FORMA FARMACÉUTICA (CÓDIGO Y NOMBRE):
<input type="checkbox"/> Monofármaco <input type="checkbox"/> Asociación de Fármacos		
2.6 VÍA DE ADMINISTRACIÓN (CÓDIGO Y NOMBRE):		2.7 GRUPO QUÍMICO TERAPEÚTICO (CÓDIGO Y NOMBRE):
2.8 PRESENTACIÓN Y ENVASE:		
2.9 VIDA ÚTIL EN MESES:	2.10 ESTÁNDAR: <input type="checkbox"/> Si aplica <input type="checkbox"/> No aplica	2.11 No DE ESTÁNDAR
3. IDENTIDAD ADMINISTRATIVA		
3.1 LABORATORIO FABRICANTE		
3.1.1 NOMBRE:		3.1.2 NIT:
3.1.3 PAÍS DE FABRICACIÓN:	3.1.4 PAÍS DE ORIGEN:	3.1.5 DIRECCIÓN EXACTA:
3.1.6 TELÉFONOS:	3.1.7 FAX:	3.1.8 CORREO ELECTRÓNICO:
3.1.9 No LICENCIA SANITARIA: LS -		3.1.10 FECHA VENCIMIENTO LICENCIA:
3.2 TITULAR DE LA SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO EN EL PAÍS		
3.2.1 NOMBRE:		3.2.2 PAÍS:
3.3 ACONDICIONADOR		
3.3.1 NOMBRE:		3.3.2 NIT:
3.3.3 PAÍS:	3.3.4 DIRECCIÓN EXACTA:	
3.3.5 No LICENCIA SANITARIA: LS -		3.3.6 FECHA VENCIMIENTO LICENCIA:
3.4 DISTRIBUIDOR(ES): Si existe más de un distribuidor adjuntar listado consignando la misma información.		
3.4.1 NOMBRE:		3.4.2 NIT:
3.4.3 DOMICILIO FISCAL:		
3.4.4 TELÉFONOS:	3.4.5 FAX:	3.4.6 CORREO ELECTRÓNICO:

Solicitud de Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos			
3.4.7 No LICENCIA SANITARIA: LS -		3.4.8 FECHA VENCIMIENTO LICENCIA:	
3.5 REPRESENTANTE DEL PRODUCTO EN EL PAIS			
3.5.1 Tipo de Representante:	EMPRESA ()	PERSONA INDIVIDUAL ()	
3.5.2 RAZON SOCIAL (En caso de Empresa) O APELLIDOS Y NOMBRES (En caso de persona individual):			3.5.3 NIT:
3.5.4 DOMICILIO FISCAL (Como se describe en el RTU) :			
3.5.5 TELÉFONOS:	3.5.6 FAX:	3.5.7 CORREO ELECTRÓNICO:	
REPRESENTANTE LEGAL DE LA EMPRESA			
3.5.8 APELLIDOS Y NOMBRES:			3.5.9 NIT:
3.5.10 DOMICILIO FISCAL (Como se describe en el RTU) :			
3.5.11 TELÉFONOS:	3.5.12 FAX:	3.5.13 CORREO ELECTRÓNICO:	
NOTA: Al seleccionar el numeral 3.5.1 EMPRESA (X), deberá llenar desde el numeral 3.5.2 hasta el 3.5.13 y si selecciona PERSONA INDIVIDUAL (X) deberá llenar únicamente desde el numeral 3.5.8 al 3.5.13, con base a la información de la licencia sanitaria del establecimiento.			
LLENAR EL FORMULARIO A MÁQUINA O EN FORMA ELECTRÓNICA. NO DEJAR ESPACIOS EN BLANCO			
4. OBSERVACIONES			
5. PROFESIONAL QUÍMICO FARMACÉUTICO RESPONSABLE			
Si los datos o información contenida en esta solicitud y demás documentos, es errónea o falsa, es motivo de la cancelación del registro sanitario, Artículo 51, numeral 51.5 del Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines.			
5.1 NOMBRE Y APELLIDOS:		5.2 COLEGIADO ACTIVO No:	
5.3 DOMICILIO FISCAL:			
5.4 TELÉFONOS:	5.5 FAX:	5.6 CORREO ELECTRÓNICO:	
DECLARO Y JURO QUE LOS DATOS CONSIGNADOS EN EL PRESENTE EXPEDIENTE SON CIERTOS Y VERIDICOS YA QUE FUERON TOMADOS DE LOS DOCUMENTOS ORIGINALES.			
5.7 FIRMA Y SELLO:			
Las siguientes casillas son para uso oficial			
6. DICTAMEN FINAL			
6.1 RESULTADO DE TRÁMITE: <input type="checkbox"/> Aprobado <input type="checkbox"/> Reprobado		6.3 FIRMA Y SELLO:	
6.2 No REGISTRO ASIGNADO / RENOVADO:			

Instructivo de llenado para la Solicitud de registro sanitario de referencia de productos farmacéuticos	
1. TIPIFICACIÓN DE TRÁMITE	
1.1 FECHA DE PRESENTACIÓN:	La autoridad sanitaria, colocará la fecha en la que se está presentando la solicitud.
1.2 No DE 63-A:	Número de recibo otorgado por la Ventanilla de Servicios del Ministerio de Salud, al presentar el comprobante de pago del arancel de registro sanitario. Este dato puede ser llenado a mano.
1.3 TIMBRE FARMACÉUTICO QUÍMICO:	Pegar el timbre profesional adquirido en el colegio profesional y colocar el sello profesional encima del timbre.
1.4 ORIGEN:	Marcar la casilla correspondiente al origen del producto, ya sea nacional o extranjero.
1.5 ENTE QUE REGISTRA:	Marcar la casilla del ente que está registrando el producto.
1.6 MODALIDAD DE FABRICACIÓN:	Marcar la forma en que se fabrica el producto. Si el origen es nacional puede ser fabricación local o fabricación local por terceros. Si el origen es extranjero puede ser importación producto terminado envasado, importación producto semiprocesado, importación a granel para envasar, importación extranjera por terceros. Fabricación local es la fabricación de productos elaborados por un laboratorio nacional para el mismo. Fabricación local por terceros es la fabricación de productos elaborados por un laboratorio nacional para otra persona natural o jurídica. Importación de producto terminado es cuando el producto ya está en su envase definitivo, rotulado y listo para ser distribuido y comercializado conforme a la legislación. Importación de producto semiprocesado es importación de producto que aún no ha terminado su proceso de fabricación. (Ej granulado listo para encapsular o concentrado de un producto pendiente de adicionar agua para su aforo). Importación a granel es cuando el producto se encuentra en su forma farmacéutica definitiva o en su envase primario y que aún no ha sido acondicionado en los empaques definitivos de distribución y comercialización. Fabricación extranjera por terceros, es el contrato de fabricación entre el titular del producto (en Guatemala), y el fabricante (en cualquier país del mundo).
1.7 CONFIDENCIALIDAD:	Al marcar Sí, toda la información contenida en este expediente, es propiedad exclusiva del titular del producto; por lo cual se encuentra bajo reserva de confidencialidad y no puede ser objeto de utilización por terceros no autorizados, incluyendo la autoridad reguladora de medicamentos.
2. IDENTIDAD TÉCNICA	
2.1 NOMBRE DEL PRODUCTO:	Nombre comercial del producto de acuerdo a empaques y documentos presentados, de acuerdo a normativa 21-2002.

Instructivo de llenado para la Solicitud de registro sanitario de referencia de productos farmacéuticos

<p>2.2 TIPO DE PRODUCTO:</p>	<p>Marcar la casilla correspondiente al tipo de producto farmacéutico que se desea inscribir: especialidad farmacéutica, producto de suplemento dietético, ofical, biológico u homeopático. Producto de especialidad farmacéutica: medicamentos preparados en un laboratorio y autorizado oficialmente para ser despachado con un nombre comercial o Denominación Común Internacional. Producto de suplemento dietético y sus sinónimos complemento alimenticio, suplemento nutritivo, suplemento nutricional, es la sustancia o mezcla de sustancia destinados a complementar los nutrientes presentes normalmente en los alimentos. Ampliamente estas sustancias, pueden ser vitaminas, minerales, aminoácidos, hierbas u otras sustancias o extractos de origen vegetal e incluso animal (extractos de glándulas) aún cuando su valor nutritivo no haya sido comprobado. En un sentido estricto, un suplemento dietético deja de ser considerado como tal y es un medicamento cuando en su rotulación se establece que está destinado a prevenir, tratar o curar cualquier enfermedad. Producto ofical, es el producto farmacéutico elaborado en las farmacias y laboratorios conforme a la farmacopea ofical. Producto biológico, es el producto farmacéutico de origen biológico y sustancias análogas semisintéticas, cuya potencia o inocuidad no pueden ser evaluadas sólo con análisis químicos y físicos. Producto homeopático es el producto farmacéutico que emplean microdosis de extractos de plantas, minerales y animales. Producto Radiofármaco es el producto preparado con finalidad terapéutica o diagnóstica que contenga uno o más radionúclidos (isótopos radioactivos). Producto Biotecnológico: se obtiene a partir de una proteína o ácido nucleico por tecnología ADN recombinante (ADNr); tecnología de hibridomas y líneas celulares continuas, transformadas incluyendo anticuerpos monoclonales. Alérgeno: Producto farmacéutico preparado en base a sustancias o productos que puedan ocasionar una reacción alérgica.</p>
<p>2.3 MODALIDAD DE VENTA:</p>	<p>Marcar la casilla si el producto es venta libre o prescripción médica o receta retenida. Producto de venta libre es la especialidad farmacéutica autorizada para comercializarse sin prescripción médica y puede ser objeto de publicidad. Producto de prescripción médica es el autorizado para comercializarse a través de una receta médica. Los de receta retenida son los productos estupefacientes y psicotrópicos prescritos por un médico cuya receta deberá ser retenida en la farmacia para poder despacharse al consumidor.</p>
<p>2.4 MONOFÁRMACO/ ASOCIACION:</p>	<p>Marcar la casilla correspondiente para identificar si tiene un ingrediente activo (monofármaco) o tiene varios ingredientes activos (asociación de fármacos).</p>
<p>2.5 FORMA FARMACÉUTICA:</p>	<p>Declarar el código y descripción de la forma farmacéutica del producto, llenar en base al listado de formas farmacéuticas (F-AS-L-001).</p>
<p>2.6 VÍA DE ADMINISTRACIÓN :</p>	<p>Declarar el código y descripción de la vía de administración del producto, llenar en base al listado de vías de administración (F-AS-L-003).</p>
<p>2.7 GRUPO QUIMICO TERAPEÚTICO:</p>	<p>Declarar el código y descripción del grupo químico terapéutico según el producto, llenar en base al Listado de Clasificación de Medicamentos (F-AS-o-02).</p>
<p>2.8 PRESENTACIÓN Y ENVASE:</p>	<p>Declarar tipo y material del envase específico primario con el contenido neto de acuerdo a las unidades internacionales de medida.</p>
<p>2.9 VIDA ÚTIL EN MESES:</p>	<p>Marcar la casilla correspondiente, indicando si aplica o no aplica estándar.</p>

Instructivo de llenado para la Solicitud de registro sanitario de referencia de productos farmacéuticos	
2.10 ESTÁNDAR:	Colocar la vida útil en meses del producto, de acuerdo con los resultados de estabilidad.
2.11 No DE ESTÁNDAR.	En caso de que en la casilla 2.10 se haya marcado "Si aplica", colocar el número de estándar.
3.1 LABORATORIO FABRICANTE	
3.1.1 NOMBRE:	Para laboratorios nacionales, nombre comercial o razón social del laboratorio fabricante del producto. Para los extranjeros, colocar el nombre legal de la empresa.
3.1.2 NIT:	Si el laboratorio es nacional colocar el número de identificación tributaria. Si el laboratorio es extranjero, colocar N/A.
3.1.3 PAÍS DE FABRICACIÓN:	Colocar el país en donde el producto es fabricado.
3.1.3 PAÍS DE ORIGEN:	Colocar el país en donde se fabrica el producto, el país del titular o el de procedencia.
3.1.4 DIRECCIÓN EXACTA:	Dirección completa del laboratorio fabricante.
3.1.5 TELÉFONOS:	Si el laboratorio es nacional, número de teléfono del laboratorio fabricante. Si es extranjero, colocar N/A.
3.1.6 FAX:	Número de fax del laboratorio fabricante, colocando el código de área. En caso de no tener fax, colocar N/A.
3.1.7 CORREO ELECTRÓNICO:	Dirección de correo electrónico del laboratorio fabricante. Si no tiene correo electrónico, colocar N/A.
3.1.8 No LICENCIA SANITARIA:	Si el laboratorio es nacional, el número de licencia sanitaria (número de dictamen) otorgado. Si el laboratorio es extranjero, colocar N/A.
3.1.9 FECHA VENCIMIENTO LICENCIA:	Si el laboratorio es nacional, colocar la fecha en que vence la licencia sanitaria del laboratorio. Si el laboratorio es extranjero, colocar N/A.
3.2 TITULAR DE LA SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO EN EL PAÍS	
3.2.1 NOMBRE	Para el caso de personas jurídicas, colocar nombre comercial de la empresa para quién se produce o fabrica. Para personas individuales, colocar el nombre completo para quién se produce o fabrica.
3.2.2 PAÍS:	Colocar el país del titular del producto.
3.3 ACONDICIONADOR	
3.3.1 NOMBRE:	Nombre del establecimiento que acondiciona el producto.
3.3.2 PAÍS:	Nombre del país en donde se encuentra localizado el acondicionador del producto.
3.3.3 DIRECCIÓN EXACTA:	Dirección completa del acondicionador del producto.
3.3.4 NIT:	Si el acondicionador es nacional, colocar el número de identificación tributaria. Si el acondicionador es extranjero, colocar N/A.
3.3.5 No LICENCIA SANITARIA:	Si el acondicionador es nacional, el número de licencia sanitaria (número de dictamen) otorgado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala al acondicionador. Si el acondicionador es extranjero, colocar N/A.

Instructivo de llenado para la Solicitud de registro sanitario de referencia de productos farmacéuticos	
3.3.6 FECHA VENCIMIENTO LICENCIA:	Si el acondicionador es nacional, fecha en que vence la licencia sanitaria. Si el acondicionador es extranjero, colocar N/A.
3.4 DISTRIBUIDOR/ES	
Incluir todos los distribuidores. Si existe más de un distribuidor, adjuntar la misma información.	
3.4.1 NOMBRE:	Para persona jurídica, colocar nombre comercial del distribuidor del producto como aparece en la licencia sanitaria. Para persona individual colocar nombre completo del propietario.
3.4.2 NIT:	Número de identificación tributaria del distribuidor.
3.4.3 DOMICILIO FISCAL:	Dirección completa del distribuidor declarado en la licencia sanitaria, agregando el Municipio y el Departamento.
3.4.4 TELÉFONOS:	Número de teléfono del distribuidor.
3.4.5 FAX:	Número de fax del distribuidor. En caso de no tener fax, colocar N/A.
3.4.6 CORREO ELECTRÓNICO:	Dirección de correo electrónico del distribuidor. En caso de no tener correo electrónico, colocar N/A.
3.4.7 No LICENCIA SANITARIA:	Colocar el número de licencia sanitaria (correspondiente al número de dictamen) otorgado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala dada al distribuidor.
3.4.8 FECHA VENCIMIENTO LICENCIA:	Fecha de vencimiento de la licencia sanitaria del distribuidor.
3.5 REPRESENTANTE LEGAL:	
EMPRESA	
3.5.1 TIPO DE REPRESENTANTE	Colocar una X para seleccionar el tipo de representante: Empresa o Persona Individual.
3.5.2 RAZON SOCIAL	Colocar el nombre completo de la razón social de la empresa.
3.5.3 NIT:	Colocar el número de identificación tributaria de la razón social de la empresa.
3.5.4 DOMICILIO FISCAL:	Colocar la dirección completa de la razón social de la empresa tal y como aparece en el RTU.
3.5.5 TELÉFONOS:	Colocar el número de teléfono de la razón social de la empresa.
3.5.6 FAX:	Colocar el número de fax de la razón social de la empresa. En caso de no tener fax, colocar N/A
3.5.7 CORREO ELECTRÓNICO:	Colocar la dirección de correo electrónico de la razón social de la empresa. En caso de no tener correo electrónico, colocar N/A.
PERSONA INDIVIDUAL	
3.5.8 APELLIDOS Y NOMBRES	Colocar el nombre y apellidos completos del propietario del establecimiento.
3.5.9 NIT	Colocar el número de identificación tributaria del propietario del establecimiento tal y como aparece en el RTU.

Instructivo de llenado para la Solicitud de registro sanitario de referencia de productos farmacéuticos	
3.5.10 DOMICILIO FISCAL (COMO SE DESCRIBE EN EL RTU)	Colocar la dirección completa del propietario del establecimiento tal y como aparece en el RTU.
3.5.11 TELEFONO	Colocar el número de teléfono del propietario del establecimiento.
3.5.12 FAX	Colocar el número de fax del propietario del establecimiento. En caso de no tener fax, colocar N/A.
3.5.13 CORREO ELECTRONICO	Colocar la dirección de correo electrónico del propietario del establecimiento. En caso de no tener correo electrónico, colocar N/A (No aplica).
4. OBSERVACIONES	
En esta sección se deben colocar cualquier comentario adicional referente al producto que se desea registrar. Si no hay observaciones colocar N/A.	
5. PROFESIONAL QUÍMICO FARMACÉUTICO RESPONSABLE	
5.1 NOMBRE Y APELLIDOS:	Escribir nombres y apellidos completos del profesional químico farmacéutico responsable del registro sanitario.
5.2 COLEGIADO ACTIVO No:	Número con que se encuentra registrado en el colegio profesional.
5.3 DOMICILIO FISCAL:	Dirección exacta actual del profesional declarada en la SAT, colocando municipio y departamento.
5.4 TELÉFONOS:	Número de teléfono del profesional donde se le pueda localizar con facilidad.
5.5 FAX:	Número de fax del profesional. En caso de no tener fax, colocar N/A (No aplica).
5.6 CORREO ELECTRÓNICO:	Dirección de correo electrónico del profesional. En caso de no tener correo electrónico, colocar N/A.
5.7 FIRMA Y SELLO:	Colocar firma y sello en original del profesional responsable.
7. DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD	
Según el tipo de registro y tipo de producto que se desea registrar, consignar el folio correspondiente (en la última columna del folio) en el expediente presentado. Los productos hospitalarios deben cumplir con los requisitos de especialidad farmacéutica.	

Anexo No. 3. Lista No. 21 de medicamentos esenciales en combinaciones fijas³

Principio Activo	Clase Terapéutica	Presentación
abacavir + lamivudina	Combinaciones de antivirales para las infecciones por VIH	Tableta: 600 mg/300 mg
amoxicilina + ácido clavulánico	Combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas	Comprimido recubierto con película: 500mg/ 125mg Polvo para suspensión oral en sobres: 200 mg/ 125mg Polvo para suspensión oral: 250mg/ 62.5mg/ 5mL
artemeter + lumefantrina	Antipalúdico	Tableta: 20 mg/120 mg
artesunato + amodiaquina	Antipalúdico	Tableta: 25 mg/67.5 mg; 50 mg/135 mg; 100 mg/270 mg
artesunato + mefloquina	Antipalúdico	Tableta: 25 mg/55 mg; 100 mg/220 mg
artesunato + pironaridina tetrafosfato	Antipalúdico	Tableta: 60 mg/180 mg
atazanavir + ritonavir	Inhibidores de proteasa	
budesónida + formoterol	Enfermedades obstructivas de vías respiratorias: Combinación adrenérgicos con anticolinérgicos	Inhalación (aerosol): 160 mcg/4.5 mcg
dihidroartemisinina + piperaquina fosfato	Antipalúdico	Tableta: 20 mg/160 mg; 40 mg/320 mg
efavirenz + emtricitabina + tenofovir	Combinaciones de antivirales para las infecciones por VIH	Tableta: 600 mg/200 mg/245 mg
efavirenz + lamivudina + tenofovir	Combinaciones de antivirales para las infecciones por VIH	Tableta: 400 mg/300 mg/245 mg
emtricitabina + tenofovir	Combinaciones de antivirales para las infecciones por VIH	Tableta: 200 mg/245 mg
cipionato de estradiol + acetato de medroxiprogesterona	Anticonceptivos hormonales inyectables	Inyección: 5 mg/25 mg
etambutol + isoniazida	Combinaciones de antituberculosis	Tableta: 400 mg/150 mg

3. World Health Organization, WHO. (2019). Model List of Essential Medicines. 21 List. En la World Wide Web <https://apps.who.int/>

Principio Activo	Clase Terapéutica	Presentación
etambutol + isoniazida + pirazinamida + rifampicina	Combinaciones de antituberculosis	Tableta: 275 mg/75 mg/400 mg/150 mg
etambutol + isoniazida + rifampicina	Combinaciones de antituberculosis	Tableta: 275 mg/75 mg/150 mg
etinilestradiol + levonorgestrel	Anticonceptivos hormonales orales	Tableta: 30 mcg/150 mcg
etinilestradiol + noretisterona	Anticonceptivos hormonales orales	Tableta: 35 mcg/1 mg
sulfato ferroso + ácido fólico	Antianémicos	Tableta 60 mg de hierro/400 mcg
isoniazida + pirazinamida + rifampicina	Combinaciones de antituberculosis	Tableta: 75 mg/400 mg/150 mg
isoniazida + piridoxina + sulfametoxazol + trimetoprima	Combinaciones para la prevención de infecciones oportunistas de VIH	Tableta: 300 mg/25 mg/800 mg/160 mg
isoniazida + rifampicina	Combinaciones de antituberculosis	Tableta: 75 mg/150 mg; 150 mg/300 mg
lamivudina + nevirapina + zidovudina	Combinaciones de antivirales para las infecciones por VIH	Tableta: 30 mg/50 mg/60 mg
lamivudina + zidovudina	Combinaciones de antivirales para las infecciones por VIH	Tableta: 30 mg/60 mg
ledipasvir + sofosbuvir	Antivirales para las infecciones por VIH	Tableta: 90 mg/400 mg
levodopa + carbidopa	Antiparkinsonianos	Tableta: 100 mg/10 mg; 100 mg/25 mg; 250 mg/25 mg
lidocaína + epinefrina (adrenalina)	Anestésicos locales	Solución inyectable: 20 mg/0.0125 mL
lopinavir + ritonavir (LPV/r)	Inhibidores de proteasa	Comprimido recubierto con película: 100 mg/25 mg; 200 mg/50 mg Solución oral: 80 mg/20 mg/mL
lidocaína + epinefrina (adrenalina)	Anestésicos locales	Solución inyectable: 20 mg/0.0125 mL
lopinavir + ritonavir (LPV/r)	Inhibidores de proteasa	Comprimido recubierto con película: 100 mg/25 mg; 200 mg/50 mg Solución oral: 80 mg/20 mg/mL
ombitasvir + paritaprevir + ritonavir	Antivirales para las infecciones por hepatitis C crónica	Tableta: 12.5 mg/75 mg/50 mg

Principio Activo	Clase Terapéutica	Presentación
piperacilina + tazobactam	Antibióticos: Antibacterianos beta-lactámicos e inhibidores de beta-lactamasa	Tableta: 2 g/0.25 g; 4 g/0.5 g
sulfadoxina + pirimetamina	Antipalúdico o antimalárico	Tableta: 500 mg/25 mg
sulfametoxazol + trimetoprima	Antibacteriano, asociaciones de sulfonamidas y trimetoprima para neumocistosis y antitoxoplasma	Tableta: 400/800 mg; 800/160 mg; 100/20 mg Susp. Oral: 8 mg/40 mg/mL Solución inyec: 160 mg/800 mg

Anexo No. 4. Glosario

- **Acondicionamiento:** operaciones necesarias para convertir el producto a granel en un producto terminado.
- **Autoridad reguladora:** autoridad responsable de la regulación sanitaria de un país o una región.
- **Autoridad competente:** entidad encargada de aplicar el Reglamento Técnico Centroamericano para cumplir los sectores de registro sanitario y control de medicamentos (RTCA 65.05.51:08, 2008).
- **Autoridad reguladora estricta:** autoridades precalificadas de los productos farmacéuticos por parte de la OMS.
- **Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura:** certificado que el laboratorio cumple las Buenas Prácticas de Manufactura y es autorizado por la autoridad reguladora.
- **Certificado de libre venta:** documento emitido por la Autoridad Reguladora y/o Competente del país o región de origen, o de procedencia, donde se certifica que el medicamento tiene su registro vigente y está autorizado para la comercialización en este país. En el caso de fabricación por terceros o filiales, si el producto no se comercializa en el país de origen, se puede emitir por la autoridad reguladora del país del titular.
- **Certificado de producto farmacéutico:** certificado propuesto por la OMS y emitido por la Autoridad Reguladora del país o región de origen, o de procedencia, es parte del sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos y

se comercializa internacionalmente. En el caso de fabricación por terceros o filiales, si el producto no se comercializa en el país de origen, se puede emitir por la Autoridad Reguladora del país del titular (WHO, 2005).

- **Certificado de registro sanitario:** documento emitido por la Autoridad Competente, donde cumple todos los requisitos del registro sanitario (RTCA 65.05.51:08).
- **Co-empaque:** forma de presentación de dos o más productos previamente registrados en conjunto para el tratamiento de una patología determinada.
- **Combinación a dosis fijas:** (FDC) es una combinación de dos o más activos en una cantidad fija de dosis y se administran simultáneamente o como un producto farmacéutico terminado (WHO, 2005).
- **Combinación a dosis fijas de un producto farmacéutico terminado:** (FDC-FPP) es un producto farmacéutico terminado que contiene dos o más principios activos (WHO, 2005).
- **Contrato de fabricación:** documento legal entre el titular del medicamento y el fabricante, el cual establece las condiciones y las circunstancias para la manufactura de uno o más productos.
- **Envase primario o empaque primario:** medicamento en su forma farmacéutica terminada se coloca directamente y dentro del recipiente. Conserva la calidad e inocuidad del medicamento o producto aún (RTCA 65.05.51:08).
- **Envase secundario o empaque secundario:** recipiente utilizado para colocar el envase primario que contiene el medicamento en su forma farmacéutica terminada.

- **Etiquetado o rotulado:** inscripción o leyenda que identifica al producto. Se imprime o graba en el envase o empaque primario y/o secundario.
- **Fabricación o manufactura:** todas las operaciones en la compra de materiales y productos, producción, acondicionamiento, control de calidad, aprobación, almacenamiento, distribución del producto terminado y los controles relacionados a este.
- **Fabricación por terceros:** fabricación nacional o extranjera realizada dentro de una contratación previa entre el titular responsable del producto y el fabricante.
- **Fraccionador:** toda persona física o jurídica legal que se encarga de reempacar y/o reenvasar un producto veterinario o afín (RTCA 65.05.51:08).
- **Inserto, prospecto o instructivo:** documento con información técnico-científica que se adjunta al producto terminado para el uso seguro y eficaz del medicamento.
- **Laboratorio fabricante:** entidad autorizada con instalaciones diseñadas para realizar las operaciones de fabricación de productos farmacéuticos.
- **Medicamento veterinario:** toda sustancia que es aplicada a los animales para uso terapéutico, profiláctico, inmunológico, diagnóstico o modificación de las funciones fisiológicas (RTCA 65.05.51:08).
- **Monografía del producto:** descripción técnico-científica del perfil de seguridad y eficacia de un medicamento y/o producto farmacéutico.
- **País de origen:** país donde se fabrica el producto; o el país donde se fabrica el producto a granel, si participa más de un laboratorio fabricante.

- **País de procedencia:** país donde se distribuye, acondiciona o exporta el producto. El país debe intervenir en el proceso de fabricación de al menos el empaque primario.
- **País del titular:** país de donde procede el titular del producto.
- **Principio activo:** active pharmaceutical product (API) cualquier sustancia o combinación de sustancias en un producto farmacéutico utilizadas para prevenir, curar, eliminar, diagnosticar o tratar enfermedades. La sustancia administrada puede tener un efecto de restauración, corrección y modificación de funciones fisiológicas en las personas y animales (WHO, 2005).
- **Producto a granel:** producto que ha pasado por todas las fases de producción, excepto el envase primario.
- **Producto farmacéutico terminado:** (FPP) es un producto que ha pasado por todas las etapas de producción, embalaje en su envase final y etiquetado. El producto puede contener uno o más principios activos.
- **Profesional responsable:** profesional farmacéutico o químico farmacéutico responsable del trámite de registro sanitario ante la Autoridad Reguladora y está autorizado por el titular del medicamento o su representante legal.
- **Registro sanitario:** aprobación por la autoridad reguladora de un país para la comercialización de un producto. El registro ha pasado por el proceso de una evaluación de su calidad, eficacia y seguridad.
- **Representante legal:** persona natural o jurídica que reside en el país donde se tramita el registro, autorizada por el titular y responder ante la Autoridad Reguladora y/o Competente.

- **Titular del producto o titular del registro:** persona natural o jurídica propietaria del producto.

Anexo No. 5. Símbolos y abreviaturas

- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- FDA: Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América.
- ATC: Clasificación Anatómica y Terapéutica.
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos.
- BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.
- DCI: Denominación Común Internacional.
- USPDI: Drug Information for the Health Care Professionals.
- ICA: Instituto Colombiano Agropecuario.
- OIE: La Organización Mundial de Sanidad Animal.

Anexo No. 6. Encuesta de asociaciones o combinaciones de medicamentos para uso veterinario a dosis fijas

Consentimiento informado

Hola, mi nombre es Andrea Reyes y estudio la Licenciatura de Química Farmacéutica. Para graduarme de la universidad estoy haciendo un trabajo de investigación. Agradezco tu colaboración para que responda algunas preguntas que no llevarán mucho tiempo. Si no quieres participar, no se preocupe, puede dejar la encuesta en blanco. Las respuestas son confidenciales y anónimas. Te pido que respondas con la mayor sinceridad posible. Lee las instrucciones detenidamente. ¡Muchas gracias por tu participación!

Se realizará una encuesta a cada colaborador en el proceso de trámites de inscripción de medicamentos veterinarios nuevos, nueva dosis, nuevo principio activo y nuevas combinaciones de medicamentos administrados como un producto farmacéutico terminado.

1. Para el registro nuevo de una combinación de productos veterinarios considera los documentos oficiales o la opinión personal

Documentos oficiales Opinión personal

2. ¿Conoce los procedimientos de cada trámite?

Sí No

3. ¿Conoce los requisitos que se necesitan para el trámite de inscripción de un nuevo producto?

Sí No

4. ¿Conoce el formulario que corresponde al trámite de inscripción de un producto para uso veterinario?

Sí No

5. ¿Se ha rechazado su trámite?

Sí No

6. Seleccione el requisito que se le ha dificultado presentar en las combinaciones de medicamentos para uso veterinario

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Nombre comercial del producto |
| <input type="checkbox"/> | Solicitud firmada y sellada en Anexo A, formulario A1 y A2 |
| <input type="checkbox"/> | Carta poder del fabricante o titular |
| <input type="checkbox"/> | Certificado de Libre Venta o documentación equivalente |
| <input type="checkbox"/> | Fórmula cualitativa y cuantitativa por unidad posológica |
| <input type="checkbox"/> | Certificado de análisis de lote comercial del producto terminado |
| <input type="checkbox"/> | Especificaciones y métodos de control del producto terminado |
| <input type="checkbox"/> | Etiquetados del envase/empaque primario, secundario |
| <input type="checkbox"/> | Informe del Estudio de Estabilidad |
| <input type="checkbox"/> | Estudios de seguridad y eficacia |
| <input type="checkbox"/> | Muestras de producto terminado |
| <input type="checkbox"/> | Estándares primarios o materias primas estandarizadas |
| <input type="checkbox"/> | Contrato de fabricación o partes del contrato de fabricación |
| <input type="checkbox"/> | Comprobante de pago |
| <input type="checkbox"/> | Monografías del producto |
| <input type="checkbox"/> | Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura |
| <input type="checkbox"/> | Controles sobre residuos medicamentosos |
| <input type="checkbox"/> | Intoxicaciones y sobredosis en los animales, y en el hombre |
| <input type="checkbox"/> | Precauciones generales |
| <input type="checkbox"/> | Periodo de retiro de la combinación |
| <input type="checkbox"/> | Estudio de Respaldo |

Otro: _____

7. ¿Ha realizado un trámite de combinaciones de medicamentos para uso veterinario?

- Sí No

8. Si su respuesta es afirmativa conteste las siguientes preguntas. Si es negativa, termine el cuestionario.

Seleccione la ventaja que ha demostrado la combinación del medicamento veterinario

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Efecto sinérgico o de potenciación |
| <input type="checkbox"/> | Ampliación del espectro contra agentes |
| <input type="checkbox"/> | Mejor tolerancia y seguridad |
| <input type="checkbox"/> | Mejor efecto clínico - patológico que favorece la recuperación |
| <input type="checkbox"/> | Mejor perfil farmacocinético |

Otro: _____

9. Seleccione el requisito que se le ha dificultado presentar en un medicamento combinado a dosis fijas permitidas

- Indicaciones de uso
- Dosificación
- Duración de la acción
- Controles de calidad
- Antagonismos no existen
- Periodos de retiro para eliminación de residuos
- Vías de aplicación
- Periodo de retiro de la combinación
- Estudios de Respaldo

Otro: _____

10. Seleccione los estudios científicos que han apoyado el uso justificado de combinaciones de productos veterinarios a dosis fijas.

- Estudios de toxicidad aguda
- Estudios de toxicidad crónica
- Estudios de teratogenicidad
- Estudios de embriotoxicidad
- Estudios en residuos de carne, órganos, leche, huevo
- Tiempo de retiro
- Estudios de efectos sobre el ambiente

Otro: _____

11. ¿Conoce un documento que indica las disposiciones a seguir para registrar una asociación o combinación de medicamento veterinario a dosis fijas?

- Sí No

12. Si su respuesta es afirmativa, ¿Cómo se llama y dónde lo adquirió?

13. ¿Cuál es su interés en elaborar o importar este tipo de combinaciones de medicamentos veterinarios a dosis fijas permitidas?

- Comercial
- Exportación
- Distribución

Otro: _____

14. ¿Qué ventajas considera para el uso y comercialización de estas combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas?

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Justificación médica para uso racional de combinación |
| <input type="checkbox"/> | Grupo identificable de seres vivos |
| <input type="checkbox"/> | Mayor eficacia que cualquier componente administrado individualmente |
| <input type="checkbox"/> | Menor incidencia de reacciones adversas |
| <input type="checkbox"/> | Reducción de incidencia de resistencia para los antimicrobianos |
| <input type="checkbox"/> | Un componente funciona como un refuerzo de otro |
| <input type="checkbox"/> | Farmacocinética o farmacodinámica compatible |
| <input type="checkbox"/> | Mejor régimen terapéutico y manejo de la enfermedad |
| <input type="checkbox"/> | Minimizar el abuso de otro componente |
| <input type="checkbox"/> | Disminución de costos |

Otro: _____

15. ¿Qué desventaja considera para el uso y comercialización de estas combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas?

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Alta incidencia o gran severidad de las reacciones adversas |
| <input type="checkbox"/> | Aparición de reacciones adversas no existentes en el tratamiento de componentes individuales |
| <input type="checkbox"/> | Interacción farmacocinética no favorable |
| <input type="checkbox"/> | Producto es difícil de tomar o administrar |
| <input type="checkbox"/> | Índice de los beneficios es menor a los riesgos |
| <input type="checkbox"/> | Consideraciones médicas complejas y contradictorias |

Otro: _____

16. ¿Qué tipos de combinaciones de medicamentos considera que deben de utilizarse y comercializarse?

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Combinación de los mismos principios activos y mismas dosis de una asociación/combinación existente. |
| <input type="checkbox"/> | Combinación de los mismos principios activos y mismas dosis de un régimen establecido con evidencia clínica, asegurando su buena calidad. |
| <input type="checkbox"/> | Combinación de activos con seguridad y eficacia establecida de cada uno, pero que no se han utilizado previamente juntos para la indicación. |
| <input type="checkbox"/> | Combinación donde la seguridad y eficacia se han demostrado, pero se utilizará en un régimen diferente de dosificación. |
| <input type="checkbox"/> | Combinación de uno o más agentes químicos nuevos. |

Otro: _____

17. ¿Qué tipo de combinaciones considera que no deben de utilizarse y comercializarse?

<input type="checkbox"/>	Combinación de los mismos principios activos y mismas dosis de una asociación/combinación existente.
<input type="checkbox"/>	Combinación de los mismos principios activos y mismas dosis de un régimen establecido con evidencia clínica, asegurando su buena calidad.
<input type="checkbox"/>	Combinación de activos con seguridad y eficacia establecida de cada uno, pero que no se han utilizado previamente juntos para la indicación.
<input type="checkbox"/>	Combinación donde la seguridad y eficacia se han demostrado, pero se utilizará en un régimen diferente de dosificación.
<input type="checkbox"/>	Combinación de uno o más agentes químicos nuevos.

Otro: _____

Comentarios: _____

Anexo no. 7. Guía del procedimiento del registro sanitario de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario

1. Objeto

Establecer un procedimiento para regular el registro sanitario y control de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario ante el Departamento de Registro de Insumos para uso en animales.

2. Ámbito de aplicación

Aplica a las personas naturales, jurídicas o establecimientos que fabrican, importan, exportan, comercializan, fraccionan o almacenan asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario. El medicamento veterinario se registra por un nombre comercial único y no es igual a otro en un registro sanitario. La Autoridad Competente tiene el poder de solicitar los documentos de apoyo para demostrar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos veterinarios. También el solicitante presenta pruebas de eficacia con las condiciones ambientales de la región que corresponde al producto.

3. Vigencia

El plazo dado a un registro sanitario tiene validez de cinco años a partir de su emisión.

4. Registro Sanitario y control para Medicamentos Veterinarios

Todo medicamento veterinario que se fabrique, importe, exporte, fraccione o comercialice, debe estar registrado y autorizado por la Autoridad Competente.

4.1. Productos objeto de registro sanitario y control. La Autoridad Competente de cada Estado Parte registra y controla los siguientes productos:

- **Escenario 1.** Los productos de múltiples fuentes son genéricos a una asociación o combinación existente. Donde la nueva asociación o combinación del producto farmacéutico terminado contiene los mismos principios activos en las mismas dosis de una asociación/combinación existente. La calidad, seguridad y eficacia del producto existente ha sido establecida.
- **Escenario 2.** La nueva asociación/combinación de producto farmacéutico terminado contiene los mismos principios activos en la misma dosis que un régimen establecido de productos de entidad única, y el régimen de dosificación es el mismo. En todos los casos, el régimen establecido tiene un Perfil de seguridad y eficacia bien caracterizado, y la evidencia clínica de los productos farmacéuticos ha demostrado ser bueno en calidad.
- **Escenario 3.**
 - La nueva asociación o combinación del producto farmacéutico terminado combina activos con seguridad y eficacia establecida de cada uno, pero que no se han utilizado previamente en combinación para esta indicación.
 - La nueva asociación/combinación del producto farmacéutico terminado comprende una combinación para la cual la seguridad y eficacia se han demostrado, pero la combinación se utilizará en un régimen diferente de dosificación.
- **Escenario 4.** La nueva asociación o combinación del producto farmacéutico terminado contiene uno o más entidades químicas nuevas.

4.2. Presentar y cumplir los documentos del Registro sanitario común. Se aplica a todos los Medicamentos Veterinarios que estén en el Listado Armonizado de Productos sujetos a registro sanitario simplificado.

4.2.1. Solicitud de registro sanitario (Anexo A, Formulario A1 y A2 del RTCA 65.05.51:08, según corresponde), debidamente lleno y con los documentos de respaldo, firmado y sellado por el propietario/representante legal y por el regente.

- 4.2.2.** Carta poder del fabricante o titular a favor del registrante autorizándolo a realizar actividades ante la Autoridad Competente.
- 4.2.3.** Certificado de Libre Venta (Anexo B del RTCA 65.05.51:08) cuando el medicamento contiene más un ingrediente activo. Su validez es un periodo no mayor a un año desde su fecha de emisión. Si el documento no declara el origen, el solicitante presenta adicionalmente un certificado de origen emitido por la autoridad oficial correspondiente del país.
- 4.2.4.** Fórmula de composición cuali-cuantitativa completa, incluir el nombre del producto, los principios activos y los excipientes utilizando el Sistema Internacional de Unidades de Medida.
- 4.2.5.** Especificaciones y métodos de control de los componentes de la fórmula
- 4.2.6.** Especificaciones, métodos y metodología de análisis físico, químico y biológico. Los cuales determinan la calidad del medicamento.
- 4.2.7.** Certificado de análisis de un lote comercial del producto terminado, dado por el fabricante o el laboratorio autorizado, en original, firmado y sellado por el técnico responsable. Incluir el periodo de validez con la fecha de vencimiento del lote.
- 4.2.8.** Proyecto de etiqueta, etiquetas, inserto, material de empaque tienen que estar autorizados, cumpliendo las disposiciones de la Autoridad Competente.
- 4.2.9.** Estudios científicos que respalden la eficacia (pruebas clínicas cuando corresponda), estabilidad, seguridad y calidad para cada una de las especies destinadas del producto a registrar (Anexo C del RTCA 65.05.51:08). Se complementa con referencia bibliográfica existente.
- 4.2.10.** Una muestra del producto a registrar en el envase original, según lo requiera la Autoridad Competente.
- 4.2.11.** Estándar analítico, según lo requiera la Autoridad Competente.
- 4.2.12.** El medicamento fabricado por una empresa distinta al titular del registro sanitario debe presentar el contrato entre las partes involucradas.
- 4.2.13.** El comprobante de pago por el servicio de registro sanitario.

4.3. Combinaciones o asociaciones de principios activos a dosis fijas permitidas. Se cumplen los requisitos de Registro sanitario común y los requisitos presentados a continuación:

4.3.1. Ventajas de la combinación. Los estudios científicos demuestran que las combinaciones de ingredientes activos tienen ventajas farmacológicas significativas juntas y por separado. No aumenta los riesgos para la salud animal, salud humana y el medio ambiente, ni promueve los factores de resistencia. Las combinaciones demuestran las siguientes ventajas:

- Efecto sinérgico de sumación o de potenciación: la acción de la combinación mejora la actividad terapéutica.
- Ampliación del espectro: la combinación de ingredientes activos incrementa el rango de acción contra agentes causales de enfermedades o agentes etiológicos causales de síndromes por lo que la acción de cada medicamento se complementa y combate el proceso patológico completamente.
- Mejor tolerancia y seguridad: un ingrediente activo de la combinación disminuye los efectos adversos o colaterales de otro, o indicado a dosis inferiores a diferencia de las normales y se obtiene un efecto terapéutico igual o mejor. También disminuye la alta cantidad de los productos administrados.
- Mejora el efecto clínico-patológico para favorecer la recuperación del animal. Los escenarios 3 y 4 de una nueva asociación o combinación de dosis fijas están basados en la perspectiva médica del balance de ventajas y desventajas del producto.
- Mejor perfil farmacocinético: al agregar un ingrediente demuestra una mayor biodisponibilidad de la formulación, la intensidad y duración de la acción. Vías de absorción, distribución y eliminación de los principios activos o sus metabolitos.

4.3.2. Continuación de los Requisitos sanitarios que deben cumplir las combinaciones.

- Indicaciones de uso serán necesarias para lograr la finalidad del efecto terapéutico deseado. Cada ingrediente contribuye a lograr el efecto.
- Dosificación. Los ingredientes activos tienen la proporción correcta y están justificados por estudios científicos; estudios de determinación de dosis y metodología validada.
- Duración de la acción. Los ingredientes cumplen con los usos recomendados.
- Control de calidad. Se presenta la metodología analítica y estándares de calidad validados por cada principio activo de la combinación. Se presentan métodos analíticos para la identificación y cuantificación de los ingredientes activos.
- No se presenta antagonismo entre los ingredientes de la formulación. Además, las reacciones adversas son menores con la combinación.
- Periodos de retiro. Se establece periodo de retiro más prolongado (principio activo) durante el estudio de eliminación de residuos de la combinación.
- Vías de aplicación. La vía de administración de la combinación es la que corresponde y es aprobada con la vía de aplicación para cada ingrediente por separado, en caso de presentar una nueva vía de aplicación deben adicionar los estudios farmacológicos que corresponden. Parenteral, oral, instalaciones, equipos, instrumentales u otras.

4.3.3. Requisitos de etiquetado. El proyecto de etiqueta o etiqueta, estuche e inserto que acompaña a la solicitud de registro sanitario, se presenta en español y en otro idioma según el interesado. Tiene un tamaño con letra legible, no menor a 1,5 mm y lleva la siguiente información impresa en nomenclatura internacionalmente aceptada, expresando las unidades según el Sistema Internacional de Unidades y Medidas:

- **Contenido de etiqueta común**
 - Nombre del producto.
 - Forma farmacéutica.

- Vía de administración o aplicación.
- Principios activos o agentes biológicos y su concentración.
- Contenido neto.
- Nombre y país del Laboratorio fabricante. En caso de fabricación a terceros, se específica (elaborado por... para...).
- Número de lote, fecha de fabricación y fecha de expiración, expresado en mm/aa (mes/año)
- Requisitos para el almacenamiento y conservación.
- Número de registro sanitario.
- La frase “Venta bajo receta médica” (Para medicamentos controlados)
- La frase “uso veterinario” o el destacado de la especie animal(es) a que se destina.
- La frase “lea el prospecto antes de utilizar el producto”.

No se permite el reetiquetado, ni las etiquetas autoadhesibles o autoadheribles (stickers) para ninguna información en las etiquetas finales, excepto para el número de registro sanitario, previa aprobación de la Autoridad Competente.

- **Contenido de etiqueta para envases menores a veinte mililitros y blíster.** Etiquetas de envases menores a 20 mililitros, ampollas colapsibles y blíster, en su envase primario deben indicar al menos la siguiente información:

- Nombre del producto.
- Contenido neto.
- Condiciones de almacenamiento.
- Principios activos y su concentración.
- Número de lote y fecha de vencimiento, expresado en mm/aa (mes/año).
- Nombre del país y laboratorio fabricante.

La información de la etiqueta común debe estar contenida en el empaque secundario (caja) y el prospecto adjunto.

- **Contenido del envase o empaque secundario (caja o estuche).**
 - Nombre del producto.
 - Forma farmacéutica.
 - Vía de administración o aplicación.
 - Principios activos o agentes biológicos y su concentración.
 - Contenido neto.
 - Nombre y país del Laboratorio fabricante. En caso de fabricación a terceros, se especifica (elaborado por... para...).
 - Número de lote, fecha de fabricación y fecha de expiración.
 - Requisitos para el almacenamiento y conservación.
 - Número de registro sanitario.
 - La frase “Venta bajo receta médica” (Para medicamentos controlados)
 - La frase “uso veterinario” o el destacado de la especie animal(es) a que se destina.
 - La frase “lea el prospecto antes de utilizar el producto”.
 - Clase farmacológica.
 - Indicaciones.
 - Contraindicaciones y restricciones.
 - Dosis por especie animal.
 - Forma y vía de administración.
 - Advertencia y precauciones.
 - Período de retiro.
 - La frase “Conservar fuera del alcance de los niños y animales domésticos”.

Si la presentación del producto no contiene empaque secundario, la información requerida en este numeral se imprime en la etiqueta de envase o empaque primario.

- **Contenido del inserto.** El inserto debe acompañar al producto y contiene la siguiente información.
 - Nombre del producto.
 - Forma farmacéutica.
 - Vía de administración o aplicación.
 - Principios activos o agentes biológicos y su concentración.
 - Contenido neto.
 - Nombre y país del laboratorio fabricante. En caso de fabricación a terceros, se especifica (elaborado por... para...).
 - Requisitos para el almacenamiento y conservación.
 - Número de registro sanitario.
 - La frase “Venta bajo receta médica” (para medicamentos controlados)
 - Clase farmacológica
 - Indicaciones.
 - Dosis por especie animal.
 - Forma y vía de administración.
 - Advertencia y precauciones.
 - Periodo de retiro si es necesario.
 - La frase “Conservar fuera del alcance de los niños y animales domésticos”
 - Contraindicaciones y restricciones.
 - Efectos colaterales
 - Reacciones adversas
 - Antídotos, si existen.

4.3.4. Puntos críticos: Control de Calidad

- 4.3.4.1** Fármacos, químicos para uso veterinario que combinan los principios activos en un solo producto y aplican el mismo criterio que los productos de un solo componente.

- Composición cualitativa y cuantitativa según la presentación comercial del producto y utilizando el Sistema Internacional de Unidades de Medida.
- **Descripción del proceso de elaboración.** Pasos del procedimiento para elaborar un medicamento. Se adjunta el lote, tamaño del lote, áreas, equipos, condiciones y controles de calidad según la forma farmacéutica.
 - Se justifica cualquier exceso de los principios activos en la fabricación y los ajustes por potencia.
 - Incluir los auxiliares de fabricación que formaron parte del proceso, como la sustancia de ajuste de pH, solventes, gases.
 - Método de esterilización solo cuando se realizan productos estériles.
- Origen de las materias primas, otros ingredientes descritos en una farmacopea y materiales de acondicionamiento.
- Métodos de Análisis del producto terminado, pruebas de control del producto terminado: especificaciones y métodos de análisis físico, químico y microbiológico.
- Certificado de análisis de un lote produce de acuerdo con las especificaciones técnicas del producto.
- Pruebas de estabilidad. Especificaciones para el plazo de validez, descripción de los estudios, resultados en cuadros y conclusiones.
- Estudios de eliminación de residuos o de comprobación del período de retiro y/o descarte del producto a registrar.

Para los medicamentos con moléculas nuevas, excepto los productos de medicina alternativa, también se presenta:

- Pruebas de seguridad de la especie destino, justificándolo con referencias bibliográficas.
- Documentación clínica de estudios de eficacia y determinación de dosis.
- Estudios biológicos de efectos no deseados.
 - Carcinogénicos

- Teratogénicos
 - Mutagénicos
 - Resistencia a agentes patógenos, según corresponda.
 - Trastornos sanguíneos
 - Neurotoxicidad
 - Hipersensibilidad.
 - Reproducción.
 - La flora digestiva. según corresponda.
- Estudios de impacto ambiental presentados por el fabricante.

4.3.5. Estudios de Seguridad. Se presentan estudios científicos que garanticen la eficacia, estabilidad y calidad del producto a registrar, desarrollados por el fabricante. Se incluye los antecedentes bibliográficos de seguridad e inocuidad.

- Farmacocinética del Producto-Biodisponibilidad. Se indican las vías de absorción, distribución y eliminación de los principios activos o sus metabolitos.
- Farmacodinamia del producto (resumen)
- Efectos colaterales posibles (locales o generales), incompatibilidades y antagonismos farmacológicos
 - Contraindicaciones y limitaciones de uso (en caso de que su administración pueda dar lugar a efectos nocivos).
 - Precauciones que deben adoptarse antes, durante o después de la administración

No es necesario facilitar los datos respecto a la seguridad y eficacia en relación con cada principio activo siempre y cuando los principios activos fueron previamente autorizados.

4.3.6. Intoxicación y sobredosis en los animales.

- Margen de seguridad e inocuidad en la especie destino.
- Síntomas, conducta de emergencia y antídotos.

4.3.7. Intoxicación en el hombre

- Categoría toxicológica, tratamiento, antídoto y datos de centros toxicológicos de referencia

Anexo no. 8. Organigrama del procedimiento del registro sanitario de las asociaciones o combinaciones de medicamentos a dosis fijas permitidas para uso veterinario

