

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>Página 1 de 16</b>

# GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN


 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
		<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
		<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
		<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	Página 2 de 16

## ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN .....	4
2	OBJETIVO .....	5
2.1	GENERAL.....	5
2.2	ESPECÍFICOS.....	5
3	ALCANCE.....	5
4	DEFINICIONES .....	6
5	SIGLAS.....	7
6	BASE LEGAL.....	7
7	REFERENCIA.....	7
8	FORMATO MANUAL DEL INVSTIGADOR (MI) .....	8
8.1	PÁGINA DE TÍTULO.....	8
8.2	DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD.....	8
8.3	ÍNDICE:.....	8
8.4	RESUMEN.....	8
8.5	INTRODUCCIÓN .....	8
8.6	PROPIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS, FARMACÉUTICAS Y FORMULACIÓN .....	9
8.7	ESTUDIOS PRECLÍNICOS .....	9
8.8	PERFIL FARMACODINÁMICO.....	10
8.8.1	Farmacología primaria: in vitro e in vivo.....	10
8.8.2	Farmacología de seguridad y eficacia.....	10
8.9	PERFIL FARMACOCINÉTICO: ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN.....	11
8.9.1	Toxicidad.....	11
8.9.2	Toxicidad a dosis única (aguda): .....	11
8.9.3	Toxicidad subaguda a dosis repetida:.....	12
8.9.4	Toxicidad a dosis repetida (crónica) .....	12
8.10	CON RESPECTO A LA ADMINISTRACIÓN EN HUMANOS. ....	13
8.10.1	Vía de administración prevista en humanos avalada por el desarrollo preclínico .....	13
8.10.2	Extrapolación a humanos: NOAEL .....	13

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>Página 3 de 16</b>

8.10.3	Primera dosis en humanos .....	13
8.10.4	Tiempo de exposición en animales en relación con el ensayo clínico .....	13
8.10.5	Población expuesta: criterios de inclusión/exclusión a considerar en el ensayo clínico desde el punto de vista de la seguridad preclínica .....	13
8.10.6	Conformidad de Buenas Prácticas de Laboratorio.....	13
8.11	ESTUDIOS CLÍNICOS.....	13
8.11.1	Análisis de los estudios de farmacología clínica en seguridad y eficacia.....	14
8.11.2	Farmacocinética.....	14
8.11.3	Farmacodinamia .....	14
8.11.4	En poblaciones especiales (pediátrica y adolescentes, geriátrica, insuficiencia renal, insuficiencia hepática).....	14
8.11.5	Interacciones farmacológicas.....	14
8.11.6	Dosis, administración, indicaciones, usos, contraindicaciones y precauciones .....	14
8.11.7	Seguridad y eficacia.....	14
8.12	EXPERIENCIA POSTERIOR A SU COMERCIALIZACIÓN .....	14
8.13	RESUMEN DE LOS DATOS Y GUÍA PARA EL INVESTIGADOR .....	15
8.14	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15
8.15	ANEXOS.....	15
8.16	PRODUCTOS BIOLÓGICOS.....	15
9	CONTACTO.....	16


 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>Página 4 de 16</b>

## 1 INTRODUCCIÓN

El manual del investigador (MI) contiene los datos clínicos y no clínicos que son relevantes para el estudio de los medicamentos y dispositivos médicos en investigación en el ser humano. Su objetivo es proporcionar a los investigadores y demás implicados en el ensayo, información que permita comprender la razón de ser y el motivo de que sea necesario cumplir los aspectos claves del protocolo, tales como las dosis e intervalo y forma de administración, y procedimientos para monitorizar la seguridad. El MI también orienta adecuadamente el manejo clínico de los sujetos del estudio durante la realización del ensayo clínico. La información deberá presentarse de forma concisa, sencilla, objetiva, equilibrada y no promocional, que permita a los clínicos o posibles investigadores realizar una evaluación no sesgada de los riesgos y beneficios y de la pertinencia del ensayo clínico propuesto.

Esta guía define la información mínima que deberá ser incluida en un MI e incluye sugerencias sobre su formato. La extensión de la información disponible puede variar con la fase del desarrollo del medicamento en investigación.

El MI debe revisarse al menos anualmente y actualizarse cuando sea necesario. Una revisión más frecuente puede ser necesaria dependiendo del estadio del desarrollo y la relevancia de la nueva información. Sin embargo, de acuerdo con la BPC, toda nueva información relevante deberá ser comunicada a los investigadores y a los CEI implicados y a las autoridades reguladoras antes de incluirse en el MI actualizado. Generalmente, el patrocinador es responsable de asegurar que los investigadores disponen de un MI actualizado y los investigadores son responsables de proporcionar el MI actualizado a los CEI responsables y autoridades reguladoras. En el caso de un ensayo en el que el patrocinador sea el investigador, el patrocinador-investigador deberá determinar si el fabricante titular dispone de un manual. Si el medicamento en investigación es suministrado por el patrocinador-investigador, entonces este deberá facilitar la información necesaria al personal del ensayo. En los casos en los que la preparación de un MI formal sea poco práctico, como alternativa, el patrocinador-investigador deberá incluir en el protocolo del ensayo, una sección ampliada

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	Página 5 de 16

de información sobre los antecedentes y que contenga la información mínima actualizada descrita en esta guía.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 GENERAL**


Facilitar al investigador e instituciones o centros que quieran investigar en El Salvador a través de ensayos clínicos un formato de Manual del Investigador para productos farmacéuticos.

### **2.2 ESPECÍFICOS**

- Especificar los distintos apartados que debe contener un MI en estudios intervencionistas con productos farmacéuticos.
- Aclarar los conceptos de cada uno de los apartados del MI.
- Dar a conocer los distintos apartados que son evaluados por la DNM de conformidad a las Buenas Prácticas Clínicas.

## **3 ALCANCE**


Estudios clínicos de Fases I, II y III con medicamentos, incluyendo productos biológicos, biotecnológicos y vacunas; estudios de productos ya registrados en la DNM que evalúen una nueva indicación, nueva concentración si es mayor a la ya registrada, nueva posología o nueva forma farmacéutica con propósito de registro; todos los estudios de farmacocinética, biodisponibilidad y bioequivalencia, debiendo solicitar autorización de la Dirección Nacional de Medicamentos antes de su realización, dando cumplimiento a los requisitos establecidos en las guías de BPC. La Dirección Nacional de Medicamentos podrá reconocer de manera oficial decisiones, informes o información relevantes de ensayos clínicos de agencias reguladoras de medicamentos que han sido certificadas de nivel IV por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), así como por autoridades sanitarias de los Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Australia, Suiza, Japón y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y de otros países que dispongan de reglamentación específica para la regulación de Ensayos Clínicos. Si el medicamento en investigación esta comercializado y su farmacología es ampliamente conocida por los médicos puede no ser necesario un MI extenso. El manual de información básica del producto, la ficha técnica, el prospecto puede ser una alternativa

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>Página 6 de 16</b>

apropiada, siempre que se garantice que incluye información actualizada, clara y detallada de todos los aspectos necesarios del medicamento en investigación importantes para el investigador. Si un medicamento comercializado está siendo estudiado para una nueva utilización (p.e, una nueva indicación) se deberá preparar un MI específico para esa nueva utilización. En estudios con productos no definidos o no regidos por la BPL o la BPM, por ejemplo, los productos de origen biológico, el patrocinador deberá establecer las pautas de desarrollo y control y los procedimientos para su uso, sujetos a aprobación por esta Dirección.

#### 4 DEFINICIONES

- **Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM):** Documento expedido por la Autoridad Reguladora del país en el cual se encuentra ubicado el laboratorio fabricante donde se certifica que el laboratorio cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura.
- **Producto farmacéutico:** Un medicamento es toda sustancia o combinación de sustancias que se presenta como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos y puede usarse con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o establecer un diagnóstico médico.
- **Monografía del producto:** Descripción científico – técnica de un principio activo o medicamento en la que se debe escribir las características de identidad, pureza o contenido, que debe satisfacer el producto y los procedimientos que deben seguirse para constatarla; debe presentar además, información sobre la naturaleza química, actividad farmacológica, utilidad terapéutica, régimen de dosificación y concentraciones de uso adecuadas, entre las que se encuentran advertencias, precauciones e interacciones.
- **Principio Activo:** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural, humano, animal, vegetal, mineral, microbiológico, químico, biogénico, sintético, semisintético que, poseyendo un efecto farmacológico específico, se le atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.
- **Producto en Investigación:** Dispositivo médico, producto farmacéutico o placebo, utilizado como producto experimental en un estudio clínico, incluyendo productos con

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	Página 7 de 16

autorización de comercialización cuando se utiliza o se acondiciona en una manera diferente a la forma aprobada, cuando se usa para una indicación no aprobada o cuando se usa para tener mayor información sobre el uso previamente aprobado.

## 5 SIGLAS


- **BPC:** Buenas Prácticas Clínicas.
- **BPL:** Buenas Prácticas de Laboratorio.
- **BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura.
- **CNEIS:** Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud.
- **DNM:** Dirección Nacional de Medicamentos.
- **EC:** Ensayo clínico.
- **MI:** Manual del Investigador.
- **RTCA:** Reglamento Técnico Centroamericano.

## 6 BASE LEGAL

- Art. 68, 69 Constitución de la República.
- Ley de Medicamentos Art. 2, 29, 42, 66, 74 b). y 85
- Ley de Derechos y Deberes de los Pacientes Art. 5, 9, 16, 17 y 18.
- Código de Salud Art. 7 y 41
- Reglamento General de la Ley de Medicamentos Art. 34
- Reglamento Técnico Centro Americano Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario. RTCA 11.03.59:11
- RTCA 11.01.04.10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano.

## 7 REFERENCIA

- Guía de Buenas Prácticas Clínicas (Documento de las Américas)
- Guía de Verificación de Buenas Prácticas Clínicas en Establecimientos de Salud.
- Lineamientos para las Buenas Prácticas Clínicas en Establecimientos en los que se Realizan Investigaciones o Ensayos Clínicos (Adaptación de la Guía Tripartita Armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización ICHE 6R1)

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>Página 8 de 16</b>

- Good Clinical Practice NETWORK.

## **8 FORMATO MANUAL DEL INVESTIGADOR (MI)**

### **8.1 PÁGINA DE TÍTULO**

Se deberá incluir el nombre del patrocinador, la identidad de cada medicamento de investigación (p. e. el número de investigación, nombre químico o denominación común internacional y nombre comercial cuando sea legalmente posible y así lo desee el patrocinador), y la fecha de edición. También se sugiere que se proporcione un número de edición y la referencia del número y fecha de la edición a la que reemplaza.

### **8.2 DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD.**

El patrocinador podrá incluir una declaración en la que se indicará al investigador y a otros destinatarios, que traten el MI como un documento confidencial, exclusivamente para la información y uso del equipo investigador y del CEI.

### **8.3 ÍNDICE:**

Lista de capítulos o títulos contenidos en el MI.


### **8.4 RESUMEN**

Se proporcionará un resumen breve (preferiblemente con una extensión máxima de dos páginas), destacando la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica, farmacocinética, metabólica y clínica importante y disponible que sea relevante para la fase del desarrollo clínico del medicamento en investigación.

### **8.5 INTRODUCCIÓN**

Se proporcionará una breve introducción que contenga el nombre químico (y la denominación común internacional y el nombre comercial cuando estén autorizados) del medicamento en investigación, todas las sustancias activas, la clase farmacológica del medicamento en investigación y las diferencias con respecto a los de su clase (p.e. ventajas), la justificación para realizar el ensayo clínico propuesto con el medicamento y sus previstas indicaciones profilácticas, terapéuticas y diagnósticas. Finalmente, la introducción deberá proporcionar el enfoque general a seguir en la evaluación del medicamento en investigación.



 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06
		EVALUACIONES	Versión No. 02
		GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN	Página 9 de 16

## 8.6 PROPIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS, FARMACÉUTICAS Y FORMULACIÓN


Se deberá facilitar una descripción de las sustancias activas del medicamento en investigación (incluyendo la fórmula química y/o estructura), y un resumen breve de las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas relevantes. Para permitir que se tomen medidas de seguridad apropiadas durante el ensayo, se debe facilitar y justificar, si es clínicamente relevante, una descripción de la formulación que se utilizara, incluyendo los excipientes. Deberá proporcionarse también instrucciones sobre el almacenamiento y manejo de las formas farmacéuticas. Se deberá mencionar cualquier similitud estructural con otros compuestos conocidos.

## 8.7 ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Deberá facilitarse, de forma resumida, los resultados de todos los estudios no clínicos relevantes sobre la farmacología, toxicología, farmacocinética y el metabolismo de medicamento en investigación. Este resumen, deberá considerar la metodología utilizada, los resultados y una discusión de la relevancia de los hallazgos para la indicación terapéutica investigada y los posibles efectos adversos y no intencionados en humanos.

La información facilitada incluirá, lo siguiente, según proceda en caso de ser conocido o estar disponible:

- Especies estudiadas
- Número y sexo de los animales en cada grupo
- Unidad de dosis (p.e. miligramo/kilogramo (mg/kg.))
- Intervalo de dosis
- Vía de administración
- Intervalo de dosificación
- Información sobre la distribución sistémica
- Duración del seguimiento posterior a la exposición
- Resultados, incluyendo los siguientes aspectos:
  - Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos
  - Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>Página 10 de 16</b>

- Tiempo transcurrido hasta la aparición de los efectos
- Reversibilidad de los efectos
- Duración de los efectos
- Relación dosis respuesta

Deberán proporcionarse los datos tabulados o listados, siempre que sea posible, para reforzar la claridad de la presentación.

Las siguientes secciones deberán analizar los hallazgos más importantes de los estudios, incluyendo la relación dosis respuesta de los efectos observados, su relevancia y cualquier aspecto que debería ser estudiado en humanos. Cuando proceda, se deberán comparar los hallazgos con las dosis efectivas y no tóxicas en las mismas especies animales (es decir, se deberá discutir el índice terapéutico). Deberá valorarse la relevancia de esta información para la dosificación propuesta en humanos. Cuando sea posible, se deberán comparar los niveles en sangre o tejido más que en base a una relación mg/kg.


## **8.8 PERFIL FARMACODINÁMICO**

### **8.8.1 Farmacología primaria: in vitro e in vivo**

### **8.8.2 Farmacología de seguridad y eficacia**

Deberá incluirse un resumen de los aspectos farmacológicos del medicamento en investigación y si es necesario, de los metabolitos más importantes estudiados en animales. Dicho resumen deberá especificar los estudios que evalúen la actividad terapéutica potencial (p.e. modelos de eficacia, unión a receptores y especificidad) así como aquellos que evalúen la seguridad (p.e. estudios especiales para evaluar acciones farmacológicas aparte de los efectos terapéuticos deseados).

Farmacodinamia especial: efectos farmacodinámicos según las indicaciones propuestas, curvas dosis/efecto y tiempo/efecto.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>Página 11 de 16</b>

Farmacodinamia general: estudios sobre sistemas cardiovascular, respiratorio, nervioso central, nervioso vegetativo, neuromuscular, urinario, endocrino, digestivo, etc.

Interacciones farmacodinámicas: estudios que determinen este tipo de relaciones

Mecanismos de acción: descripción de los mecanismos observados

## **8.9 PERFIL FARMACOCINÉTICO: ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN.**

Determinación de la velocidad y magnitud de absorción, el modelo de distribución, biotransformación, velocidad y vías de eliminación y localización del ingrediente farmacéutico activo en los tejidos. Los estudios incluyen: farmacocinética a dosis única y dosis repetida, distribución en animales normales y gestantes, biotransformación, excreción e interacciones cinéticas.


Deberá incluirse un resumen del metabolismo y eliminación farmacocinética y biológica del medicamento en investigación en todas las especies estudiadas. La discusión de los hallazgos deberá tratar la absorción y la biodisponibilidad local y sistémica del medicamento en investigación y de sus metabolitos, así como su relación con los hallazgos farmacológicos y toxicológicos en las especies animales.

### **8.9.1 Toxicidad**

Cuando sea apropiado, deberá incluirse un resumen de los efectos toxicológicos hallados en los estudios relevantes realizados en diferentes especies animales bajo los siguientes títulos:

### **8.9.2 Toxicidad a dosis única (aguda):**

Estos estudios deben haberse realizado en tres especies, de las cuales una deberá ser no roedora, y haberse utilizado por lo menos dos vías de administración, una de ellas relacionada con la propuesta para el uso humano y la otra debe asegurar la absorción del fármaco. Para un uso humano previsto en una sola dosis, se debe haber utilizado por al menos dos semanas en el ensayo preclínico. El informe debe consignar:

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>Página 12 de 16</b>

Tiempo de aparición y duración de efectos tóxicos, relación dosis-efecto y reversibilidad, y diferencias entre las vías de administración (uso terapéutico propuesto y prueba de absorción);

- Síntomas de toxicidad y causas de muerte;
- Parámetros bioquímicos y hematológicos;
- Observaciones clínicas y anatomopatológicas;
- Dosis tóxica estimada.


### **8.9.3 Toxicidad subaguda a dosis repetida:**

Estos estudios deben realizarse en al menos dos especies, una de las cuales debe ser no roedora, con una duración de 12 a 24 semanas para un uso humano propuesto de hasta 4 semanas, según la naturaleza del producto, uso terapéutico propuesto y especie animal utilizada. La vía de administración debe ser la misma que la que se propone en el uso clínico. Se deben utilizar por lo menos tres dosis, la mayor de las cuales debe producir efectos tóxicos demostrables y la menor ser equivalente a la dosis terapéutica propuesta, según la sensibilidad de la especie utilizada. Deberá consignarse:

- Tiempo de aparición y duración de efectos tóxicos, relación dosis-efecto y reversibilidad, y diferencias relacionadas con el sexo y la especie;
- Morbilidad y mortalidad;
- Parámetros bioquímicos, hematológicos y nutricionales;
- Observaciones clínicas y anatomopatológicas;
- Dosis de no efecto tóxico y dosis tóxica;
- Órgano blanco.

### **8.9.4 Toxicidad a dosis repetida (crónica)**

Estos estudios deben realizarse en dos especies, una de las cuales debe ser no roedora, con una duración mayor a 24 semanas, según la naturaleza del producto, uso terapéutico propuesto y especie animal utilizada. La vía de administración deberá ser la misma que la propuesta en el uso clínico y se deben usar por lo menos tres dosis, la mayor de las cuales debe producir efectos tóxicos demostrables y la menor ser equivalente a la dosis terapéutica propuesta para el uso

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>Página 13 de 16</b>

humano, según la sensibilidad de la especie usada. La información debe consignar los mismos requisitos aplicables a la toxicidad subaguda.


- 8.9.4.1 Toxicidad sobre reproducción  
Deben ser determinados antes de iniciar la Fase III.
- 8.9.4.2 Estudios especiales (p.e. irritabilidad y sensibilización)
- 8.9.4.3 Embriotoxicidad, teratogenicidad y toxicidad pre y postnatal  
Estos estudios deben ser realizados en no menos de dos especies, una de ellas no roedora, y con al menos tres dosis, la mayor de las cuales deberá ser subtóxica.
- 8.9.4.4 Genotoxicidad  
Los resultados de ensayos in vitro deberán estar disponibles antes de la primera exposición en humanos. La batería de pruebas estándares deberán estar disponibles antes de los estudios de Fase II.
- 8.9.4.5 Carcinogenicidad
- 8.9.4.6 Tolerancia local

## **8.10 CON RESPECTO A LA ADMINISTRACIÓN EN HUMANOS.**

- 8.10.1 Vía de administración prevista en humanos avalada por el desarrollo preclínico
- 8.10.2 Extrapolación a humanos: NOAEL
- 8.10.3 Primera dosis en humanos
- 8.10.4 Tiempo de exposición en animales en relación con el ensayo clínico
- 8.10.5 Población expuesta: criterios de inclusión/exclusión a considerar en el ensayo clínico desde el punto de vista de la seguridad preclínica
- 8.10.6 Conformidad de Buenas Prácticas de Laboratorio

## **8.11 ESTUDIOS CLÍNICOS**

Deberá facilitarse una discusión rigurosa de los efectos conocidos de los medicamentos de investigación en humanos incluyendo información sobre farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, dosis-respuesta, seguridad, eficacia y otras actividades farmacológicas. Deberá proporcionarse, cuando sea posible, un resumen de cada ensayo clínico finalizado.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>Página 14 de 16</b>

También, se deberá facilitar información en relación a los resultados de cualquier uso de los medicamentos de investigación fuera de los ensayos clínicos, tal como puede ser la experiencia durante la comercialización.


- 8.11.1 Análisis de los estudios de farmacología clínica en seguridad y eficacia
- 8.11.2 Farmacocinética
- 8.11.3 Farmacodinamia
- 8.11.4 En poblaciones especiales (pediátrica y adolescentes, geriátrica, insuficiencia renal, insuficiencia hepática)
- 8.11.5 Interacciones farmacológicas
- 8.11.6 Dosis, administración, indicaciones, usos, contraindicaciones y precauciones
- 8.11.7 Seguridad y eficacia.

Se deberá facilitar un resumen de los datos referentes a la seguridad, farmacodinamia, eficacia, así como los estudios dosis-respuesta de los medicamentos en investigación (incluyendo metabolitos, si es necesario) obtenidos en ensayos previos en humanos (voluntarios sanos y/o pacientes). Deberán analizarse las implicaciones que conlleva esta información. En el caso de que se hayan realizado otros ensayos clínicos, el uso de resúmenes de la seguridad y eficacia de los distintos estudios por indicaciones y subgrupos facilitara la comprensión de los datos. Sería útil realizar resúmenes tabulados de las reacciones adversas aparecidas en todos los ensayos (incluyendo los de todas las indicaciones estudiadas). Deberán discutirse las diferencias importantes encontradas en los patrones o incidencia de las reacciones adversas en las diferentes indicaciones o subgrupos.

El MI deberá facilitar una descripción de los posibles riesgos y RAM esperadas en base a la experiencia previa con los medicamentos en investigación y con medicamentos relacionados. Así mismo, deberán describirse las precauciones o la monitorización especial a realizar como parte de la investigación de los medicamentos.

## **8.12 EXPERIENCIA POSTERIOR A SU COMERCIALIZACIÓN**

El MI deberá identificar los países donde el medicamento en investigación este aprobado o comercializado. Cualquier información importante que surja del uso del medicamento comercializado debe resumirse (p.e. formas farmacéuticas, dosis, vías de administración y

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>Página 15 de 16</b>

RAM). El MI también debe identificar todos los países donde el medicamento en investigación no ha sido autorizado para la comercialización o registro del medicamento o en los que se ha retirado dicha autorización.

### **8.13 RESUMEN DE LOS DATOS Y GUÍA PARA EL INVESTIGADOR**

Esta sección debe incluir una discusión global de los datos clínicos y no clínicos y resumir, siempre que sea posible, la información procedente de varias fuentes sobre los diferentes aspectos del medicamento en investigación. De esta manera, el investigador dispondrá de la mejor información de los datos disponibles y de la evaluación de las implicaciones que conlleva esta información para futuros ensayos clínicos.


Cuando proceda, se deberán discutir los informes publicados referentes a medicamentos relacionados. Estos podrían ayudar al investigador a anticipar reacciones adversas al medicamento u otros problemas que pudieran surgir en el ensayo clínico. El objetivo global de esta sección es facilitar al investigador un conocimiento claro de los posibles riesgos y reacciones adversas, así como de las pruebas específicas, observaciones y precauciones que pueden ser necesarios durante el ensayo clínico. Este conocimiento deberá basarse en la información física, química, farmacéutica, farmacológica, toxicológica y clínica disponible referente al medicamento en investigación. También deberá proporcionarse orientación al investigador clínico sobre el reconocimiento y tratamiento de posibles sobredosis y reacciones adversas al fármaco, basándose en la experiencia previa en humanos y en la farmacología del medicamento en investigación.

### **8.14 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

### **8.15 ANEXOS**

### **8.16 PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

Los productos de origen biológico incluyen a vacunas, sangre y derivados, alérgenos, terapias génicas, proteínas recombinantes y otros productos de origen animal o celular con actividad terapéutica específica. Estos productos son más difíciles de caracterizar que los de origen sintético y se requiere de una descripción más detallada de su estructura y su proceso de fabricación u obtención para demostrar su seguridad, calidad y eficacia.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS  GOBIERNO DE EL SALVADOR	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI06</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA ELABORAR EL MANUAL DEL INVESTIGADOR PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMO PRODUCTO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>Página 16 de 16</b>

Como regla general, los estudios de toxicidad de productos de origen biológico deben realizarse en dos especies animales adecuadas a la naturaleza del producto, excepto que:

- Se trate de un estudio a largo plazo o exista una sola especie adecuada, en cuyos casos una sola especie será aceptable;
- No exista ninguna especie adecuada, en cuyo caso se podrá considerar el uso de animales transgénicos que expresen el receptor humano o el uso de proteínas homólogas;
- Si no se cumple ninguno de los anteriores, se recomienda un estudio a dosis repetida en una sola especie por un período de tiempo apropiado al producto en investigación y evaluando las funciones y la morfología específicas, por ejemplo, cardiovascular o respiratoria.
- Además de los requisitos definidos para productos de síntesis, la información preclínica de productos biotecnológicos debe incluir:
  - Evaluación toxicológica de contaminantes e impurezas;
  - Reacciones de antigenicidad, por ejemplo, de anticuerpos anti-producto;
  - Reacciones de inmunotoxicidad, si corresponde, por ejemplo, para inmunomoduladores.
- Los aspectos a evaluar en productos biológicos están definidos en:
  - GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE NUEVAS VACUNAS PARA UTILIZAR EN SITUACIONES DE EMERGENCIA SANITARIA.
  - GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS EN INVESTIGACIÓN.
  - GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS Y ANTISUEROS EN INVESTIGACIÓN.

## 9 CONTACTO

- **Correo:** [ensayos.clinicos@medicamentos.gob.sv](mailto:ensayos.clinicos@medicamentos.gob.sv)
- **Teléfono:** 2522-5000