

Manual del Investigador

Número de Edición:

Fecha de Edición:

Nombre Del Patrocinador

Producto:

Número de Investigación:

Nombre: Químico, Genérico (si está aprobado/autorizado)

Nombre Comercial (si es legalmente permitido y autorizado por el patrocinador)

Índice

- Título del Manual de Investigador.
- Declaración de confidencialidad.
- Contenido del Manual del Investigador.
- Tabla de contenidos.
- Resumen.
- Introducción.
- Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas y Formulación.
- Estudios no clínicos.
- Efectos en los seres humanos.
- Estudios Farmacocinéticos.
- Estudios de seguridad y eficacia.
- Resumen de eventos adversos.
- Experiencia post-comercialización.
- Resumen de los datos para el investigador.
- Bibliografía.

1. Título del Manual del investigador, fecha y versión

2. Declaración de confidencialidad

El patrocinador podría incluir una declaración para solicitar a los investigadores/beneficiarios considerar al MI como un documento confidencial, de uso exclusivo del equipo del investigador, la Junta de Revisión Internacional (IRB) y el Comité de ética independiente (IRB/IEC) o Comité de Ética de Investigación.

3. Resumen

Se proporcionará un resumen breve, 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.

4. 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, la clase farmacológica del medicamento en investigación y las diferencias con respecto a los de su clase (por ejemplo: 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.

5. Propiedades Físicas, Químicas y Farmacéuticas, y Formulación

- Nombre/s genérico/s [DCI (Denominación Común Internacional) o similar].
- Clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) hasta el 4º nivel.
- Clasificación CAS (Chemical Abstract Service).
- Propiedades físico-químicas.
- Fórmula/s cuali-cuantitativa/s.
- Forma/s farmacéutica/s a estudiar.

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 utilizará, 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.

6. Estudios No Clínicos

6.1 Introducción:

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:
 1. Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos.
 2. Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos.
 3. Tiempo transcurrido hasta la aparición de los efectos.
 4. Reversibilidad de los efectos.
 5. Duración de los efectos.
 6. 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 en base mayor que una relación mg/kg.

6.2 Farmacocinética: Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción

Farmacodinamia

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 (por ejemplo modelos de eficacia, unión a receptores y especificidad) así como aquellos que evalúen la seguridad (por ejemplo estudios especiales para evaluar acciones farmacológicas aparte de los efectos terapéuticos deseados).

Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en Animales

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.

6.3 Toxicología: Estudios de toxicidad aguda y Estudios de toxicidad crónica

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:

- Dosis única.
- Dosis repetidas.

6.4. Carcinogénesis, Mutagénesis y Problemas de Fertilidad

- Carcinogénesis.
- Toxicidad reproductiva.
- Genotoxicidad (mutagénesis).

6.5 Estudios de toxicidad intravenosa (si correspondiera)

6.6 Evaluación de eficacia pre-clínica

7. Efectos en Humanos

7.1 Introducción:

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

7.2 Farmacocinética: Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción

7.2.1 Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento en Humanos

Deberá presentarse un resumen de información sobre la farmacocinética del medicamento en investigación incluyendo lo siguiente, si está disponible:

- Farmacocinética (incluyendo metabolismo, cuando proceda, y absorción, unión a proteínas plasmáticas, distribución y eliminación).
- Biodisponibilidad del medicamento en investigación (absoluta, cuando sea posible, y/o relativa) utilizando una forma farmacéutica de referencia.
- Grupos de población (sexo, edad, alteración de la función de un órgano, etc.).
- Interacciones (interacciones de medicamento-medicamento, efecto de la administración conjunta con alimentos, etc.).
- Otros datos farmacocinéticos (por ejemplo resultados de estudios de poblaciones realizados dentro de ensayos clínicos).

7.2.2 Estudios de Seguridad y Eficacia: Estudios de fase I, II y III

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 facilitará 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 y la incidencia de las reacciones adversas en las diferentes indicaciones o subgrupos.

Dosis, Administración, Indicaciones, Usos, Contraindicaciones y Precauciones

7.2.3 Resumen de eventos adversos

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.

Asimismo deberán describirse las precauciones o la monitorización especial a realizar como parte de la investigación de los medicamentos.

8. Experiencia Posterior A Su Comercialización

El MI deberá identificar los países donde el medicamento en investigación esté aprobado o comercializado. Cualquier información importante que surja del uso del medicamento comercializado debe resumirse (formas farmacéuticas, dosis, vías de administración, RAM, etc.). El MI también debe identificar todos los países en donde no haya sido autorizado el registro del medicamento en investigación o su comercialización, como también aquellos países en los que se hayan retirado dichas autorizaciones.

9. 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.

10. Referencias Bibliográficas

Otra información importante:

La información requerida en este formato que no se aplique o que no corresponda a su institución o ensayo clínico, puede llenarse con las siglas NA

Manual Del Investigador

Número de Edición: 02

Fecha de Edición: 10/05/2012

Edición N°1 28/03/2011

Edición N°2 10/05/2012