

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Anexo No. 4 M

ESTRUCTURA Y CONTENIDO DE LA DOCUMENTACIÓN NO CLÍNICA.

La estructura y el contenido de la documentación del **Módulo 5 M** Información no clínica (pág. 35), se ajusta a lo establecido en la Guía de la ICH Documento Técnico Común (Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for human use), CTD por sus siglas en inglés, para el registro de medicamentos de uso humano y debe ser la siguiente:

1. Índice:

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada, con independencia de que cada una de los módulos presente su índice específico.

2. Resumen Integral Comentado:

2.1. Deberá incluirse una evaluación integral y crítica (no debe exceder 30 páginas) que permita conocer:

- a) La estrategia de evaluación no clínica y las razones para las modificaciones realizadas con respecto a las guías relevantes, en relación a los diseños experimentales.
- b) El cumplimiento de los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- c) Los aspectos del desarrollo farmacéutico que están vinculados con la evaluación no clínica.
- d) La interpretación de los datos en función de la relevancia clínica en términos de actividad farmacológica, estudios cinéticos y de seguridad.
- e) La información acerca de la actividad farmacológica y toxicológica de las impurezas y productos de degradación presentes y su influencia en la justificación en los límites propuestos en la documentación de calidad.
- f) Las implicaciones de las diferencias en la quiralidad, forma química y perfil de impurezas, así como aspectos de la comparabilidad de los compuestos usados en la evaluación no clínica y el producto presentado para solicitud de trámite regulatorio.
- g) En el caso de utilizar un nuevo excipiente, debe incluirse en este resumen la valoración sobre la seguridad de este componente.
- h) Si se utilizaron publicaciones científicas en lugar de estudios realizados por el productor, en este resumen debe presentarse la justificación de tal decisión y la revisión de los criterios de calidad del artículo y las posibles desviaciones de las guías de diseño experimental aplicables.
- i) En el desarrollo de esta parte de la documentación debe establecerse referencia cruzada con los resúmenes tabulados y reportes de estudios, la que deben tener el siguiente formato tabla XX, Estudio/Reporte Número Z.

2.2. El orden de la información a presentar es la siguiente:

- a) Apreciación general de la estrategia de evaluación no clínica.
- b) Farmacología: Los estudios conducidos para establecer los efectos farmacodinámicos, el modo de acción y los efectos secundarios deben ser evaluados de forma conjunta.

- c) Farmacocinética: Los estudios farmacocinéticos, toxicocinéticos y metabólicos deben considerar la relevancia de los métodos aplicados, los modelos utilizados y los parámetros evaluados. Las comparaciones interespecies de los datos metabólicos y la exposición sistémica con respecto al humano deben ser discutidas enfocando las limitaciones y utilidad de los estudios no clínicos para la predicción de efectos adversos potenciales en los humanos.
- d) Toxicología: El tiempo de aparición, severidad y duración de los efectos tóxicos, su dosis-dependencia y la reversibilidad o no de los mismos, las diferencias entre especies y sexo deben ser evaluadas.

2.3. Las características más importantes deben ser discutidas, particularmente en relación con :

- a) Efectos farmacodinámicos y efectos tóxicos.
- b) Causas de muerte, Hallazgos patológicos.
- c) Actividad genotóxica: estructura química del compuesto, su modo de acción y su relación con compuestos genotóxicos conocidos.
- d) Potencial carcinogénico: en el contexto de la estructura química, su relación con carcinogénicos conocidos, su potencial genotóxico y los datos de exposición. El riesgo potencial para los humanos debe ser evaluado y si existen datos epidemiológicos disponibles, éstos deben ser tomados en consideración.
- e) Resultados de la evaluación del área reproductiva (fertilidad, desarrollo embrionario y toxicidad peri-postnatal, así como las consecuencias de su uso antes y durante la preñez, lactancia y desarrollo.
- f) Criterios para la selección de estudios en animales juveniles, resultados e implicaciones clínicas.
- g) Tolerancia local.
- h) Neurotoxicidad.
- i) Inmunotoxicidad.
- j) Antigenicidad, fototoxicidad.
- k) Dependencia.
- l) Otros estudios de toxicidad o estudios realizados para profundizar y aclarar problemas especiales.

2.4. La extrapolación de los datos desde animales a humanos deberá considerar:

- a) La especie animal utilizada.
- b) El número de animales.
- c) Las rutas de administración empleadas.
- d) Las dosis usadas.
- e) La duración del tratamiento.
- f) El factor de seguridad utilizado.
- g) La exposición sistémica a niveles de no observación de efectos tóxicos (NOAEL) y a dosis tóxicas, en relación con la exposición en humanos a la máxima dosis humana recomendada. Se sugiere presentar tablas o figuras que resuman esta información para contribuir a la comprensión.

h) Los efectos farmacodinámicos y tóxicos observados en estudios no clínicos en relación a los efectos esperados u observados en humanos.

2.5. **Apreciación integrada y conclusiones:** Deben ser considerados las implicaciones de los hallazgos no clínicos para la seguridad humana durante el uso del producto, tomando en consideración los resultados farmacológicos, farmacocinéticos y toxicológicos. Deberán definirse claramente las características del producto farmacéutico de acuerdo a la demostración de eficacia y seguridad en los estudios no clínicos y arribar a conclusiones lógicas, bien fundamentadas que respalden la seguridad del producto en el uso clínico propuesto.

2.6. **Lista de referencias:** Deberá hacerse un índice de los documentos, tablas y figuras utilizados en la confección de este resumen integrado.

3. **Resúmenes escritos y tabulados:**

3.1. Los resúmenes escritos deberán comentar cada estudio con referencias cruzadas con los reportes de estudios individuales.

3.2. Deberá incluirse información sobre los estudios "in vitro" e "in vivo" realizados. Los estudios "in vitro" deben preceder a los "in vivo" y cuando se hayan realizado varios estudios del mismo tipo, deberán organizarse por especies, luego por ruta y entonces por duración, comenzando por los más cortos.

3.3. Las especies deben ser ordenadas de la siguiente forma:

- a) Ratones.
- b) Ratas.
- c) Hámster.
- d) Otros roedores.
- e) Conejos.
- f) Perros.
- g) Primates no humanos.
- h) Otros mamíferos no roedores.
- i) No mamíferos.

3.4. Las rutas de administración deben ser ordenadas como se indica:

- a) La ruta propuesta para uso humano.
- b) Oral.
- c) Intravenosa.
- d) Intramuscular.
- e) Intraperitoneal.
- f) Subcutánea.
- g) Inhalatoria.
- h) Tópica.
- i) Otra.

3.5. La secuencia de resúmenes escritos y tabulados deberá respetar el siguiente orden e incluirá la información descrita a continuación:

3.5.1. Introducción: Deberá incluirse una breve información sobre la estructura farmacéutica y las propiedades farmacológicas, las indicaciones clínicas propuestas, dosis y duración de su uso.

3.5.2. Resumen Escrito de Farmacología: Deberá organizarse del siguiente modo e incluir la información correspondiente a los estudios realizados en cada caso, según aplique.

- e) Breve resumen: Los principales hallazgos de los estudios farmacológicos, donde se exponga una breve descripción del bloque farmacológico, puntualizando en algún aspecto notable o que merezca comentario en particular.
- f) Efectos Farmacodinámicos Principales.
- g) Mecanismo de acción.
- h) Efectos Farmacodinámicos Secundarios.
- i) Farmacología de Seguridad.
- j) Interacciones farmacodinámicas entre medicamentos.
- k) Discusión y conclusiones: Discusión de la evaluación farmacológica y los comentarios sobre aspectos relevantes.
- l) Tablas y Figuras (pueden estar incluidas dentro del texto).

3.5.3. Resumen Tabulado de Farmacología:

3.5.4. Resumen Escrito de Farmacocinética: La secuencia de los estudios farmacocinéticos deberá organizarse como se indica a continuación e incluirá, como mínimo, la información que se detalla:

- a) Breve resumen: Abordar los principales hallazgos de los resultados farmacocinéticos, las especies y líneas examinadas y la semejanza con la formulación propuesta para el uso humano.
- b) Métodos de análisis: Descripción de los métodos de análisis para muestras biológicas, límites de cuantificación de detección de los procedimientos analíticos. Información sobre la validación de los métodos y eventualmente estabilidad de las muestras biológicas.
- c) Absorción: Resumen de los resultados sobre absorción, parámetros cinéticos, bioequivalencia, biodisponibilidad.
- d) Distribución: Resumen sobre distribución en tejidos y células sanguíneas, unión a proteínas, transferencia de la barrera placentaria y hematoencefálica.
- e) Metabolismo: Estructura química y cuantificación de metabolitos en sangre, posibles vías metabólicas, efectos de primer paso, metabolismo "in vitro", inducción enzimática, etc.
- f) Excreción: Vías y magnitud de la excreción, excreción en leche materna.
- g) Interacciones farmacocinéticas de drogas: Resumen de los estudios "in vitro" e "in vivo" realizados.
- h) Otros estudios farmacocinéticos: Resumen de los estudios farmacocinéticos realizados en modelos experimentales (insuficiencia hepática, renal, etc.).
- i) Discusión y conclusiones: Discusión de los resultados de la evaluación farmacocinética y relevancia de los estudios no clínicos para el humano.
- j) Tablas y Figuras (pueden ser incluidas en el texto).

3.5.5. Resumen Tabulado de Farmacocinética.

3.5.6. Resumen Escrito de Toxicología: La información deberá organizarse como se indica a continuación e incluirá, como mínimo:

- a) Breve resumen: Los principales hallazgos de los estudios de toxicología; lista de estudios de toxicología realizados, considerando el orden que se propuso en las secciones precedentes. Debe hacerse referencia a la aplicación de los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- b) Toxicidad a dosis única.
- c) Toxicidad a dosis repetida.
- d) Genotoxicidad.
- e) Carcinogenicidad: Resumen de los estudios cinéticos que apoyan la selección de dosis y los criterios de selección de los tipos de estudios. El orden de presentación debe ser:
 - Estudios a largo plazo: en orden por especies, incluyendo los estudios de rango de dosis y otros estudios exploratorios, que por sus características no son incluidos en los estudios de administración reiterada.
 - Estudios a corto y mediano plazo.
 - Otros estudios.
- f) Toxicidad del área reproductiva y del desarrollo (deben incluirse los estudios de identificación de rangos de dosis y evaluaciones toxicocinéticas).
 - Fertilidad y desarrollo embrionario temprano.
 - Desarrollo embriofetal.
 - Desarrollo pre y postnatal incluyendo la función materna.
 - Estudios de dosificación y seguimiento de la camada si éstos fueron realizados.
 - Estudios en animales jóvenes, los cuales son requeridos para medicamentos que serán aplicados a niños y adolescentes.
- g) Tolerancia Local: Acorde a la vía de administración.
- h) Otros estudios de Toxicidad: Según el tipo de producto y las respuestas observadas en los estudios de toxicología general.
 - Inmunotoxicología (particular atención en las vacunas profilácticas y terapéuticas y las citoquinas).
 - Neurotoxicidad.
 - Ototoxicidad.
 - Efectos sobre el desarrollo osteo-mio-articular.
 - Otros.
- i) Discusión y Conclusiones: Discusión de los resultados de la evaluación y puntualizar en algún resultado relevante. La información debe estar integrada a través de estudios y especies y la exposición en los animales debe estar relacionada a la máxima exposición en humanos a la máxima dosis esperada, considerando los factores de seguridad asignados para la extra.

3.5.7. Resumen Tabulado de Toxicología.

3.6. Reportes de estudios no clínicos individuales:

3.6.1. Esta parte de la documentación debe estar precedida por una Tabla de Contenido, donde se aporte toda la lista de los reportes de estudios no clínicos que contiene el expediente no clínico.

3.6.2. Deben mantener el orden recomendado para los Resúmenes escritos.

3.6.3. Cada estudio debe contener:

- a) **Introducción:** que tiene el objetivo de introducir al revisor en el producto farmacéutico y el uso clínico propuesto. Obligatoriamente debe incluir una breve información sobre la sustancia de ensayo utilizada en los estudios y la información relacionada las indicaciones clínicas propuestas, dosis y duración de su uso clínico y objetivos del estudio.
- b) **Materiales y Métodos:** Descripción de los métodos y materiales usados, así como la descripción de los sistemas de ensayos y en el caso de los animales, la información sobre el mismo y la justificación de su selección. Dosis, esquemas de tratamiento y duración de la administración. Descripción y especificaciones de calidad de las sustancias de ensayo y referencia (placebo, medicamentos similares de referencia, sustancias individuales en la evaluación de medicamentos con mezcla de principios activos).
- c) **Resultados y Discusión:** Descripción de los resultados. Deben aparecer los datos individuales de cada animal, así como los estadígrafos y el procedimiento y resultados de los análisis estadísticos. Tablas, gráficos diagramas. Fotografías. La discusión debe ser concreta y limitada fundamentalmente a los resultados obtenidos.
- d) **Conclusiones:** Las conclusiones deben corresponder concretamente a los objetivos del estudio y a los resultados obtenidos.