

Protocolo de ensayo clínico con medicamentos

Estudio de exposición a sustancias prohibidas por la Agencia Mundial Antidopaje en voluntarios sanos (ESPAMA_4). Prueba de concepto.

Código: IMIMFTCL/ESPAMA_4

Versión y fecha: Versión 1, fecha 01/04/2025

Número EudraCT: 2025-521814-25-00

Promotor

Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona (Hospital del Mar)

Edificio Hospital del Mar, Paseo Marítimo 25-29, 08003 Barcelona

Investigador principal y coordinador

Ana Maria Aldea Perona, MD, PhD

Hospital del Mar Research Institute (HMRI) Neurosciences Research Program

Integrative Pharmacology and Systems Neuroscience research group

Doctor Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Spain

Número de teléfono:(+ 34) 933160490.

Correo electrónico: aaldea@researchmar.net

Co-investigador

Patricia Diaz Pellicer, MD

Hospital del Mar Research Institute (HMRI) Neurosciences Research Program

Integrative Pharmacology and Systems Neuroscience research group

Doctor Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Spain

Número de teléfono:(+ 34) 933161494.

Correo electrónico: pdiaz@hmar.cat

Resumen

0. Tipo de solicitud

Ensayo clínico con medicamentos en voluntarios sanos para elucidar el perfil metabólico de varios fármacos incluidos dentro del listado de sustancias prohibidas de la Agencia Mundial Antidopaje (AMA).

1. Identificación del promotor

Hospital del Mar
Edificio Hospital del Mar
Paseo Marítimo 25-29
08003 Barcelona
Teléfono: 93 2483000
Fax: 93 2483617

2. Título del Ensayo Clínico

“Estudio de exposición a sustancias prohibidas por la Agencia Mundial Antidopaje en voluntarios sanos (ESPAMA_4). Prueba de concepto”.

3. Código del protocolo

IMIMFTCL/ESPAMA_4

4. Investigador principal y dirección de su centro de trabajo

Ana Maria Aldea Perona, MD, PhD
Hospital del Mar Research Institute (HMRI). Neurosciences Research Program
Integrative Pharmacology and Systems Neuroscience research group
Doctor Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Spain
Número de teléfono:(+ 34) 933160490.
Correo electrónico: aaldea@researchmar.net

5. Centros en los que se prevé realizar el ensayo

Hospital del Mar Research Institute (HMRI). Neurosciences Research Program
Integrative Pharmacology and Systems Neuroscience research group
Doctor Aiguader 88, 08003 Barcelona.
Teléfono: 933160490
Fax: 93 3160479

6. Comités Éticos de Investigación Clínica que han aprobado el ensayo

Comité Ético de Investigación Clínica Parc de Salut MAR.

7. Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización

Inés Lázaro Farré
Hospital del Mar Research Institute (HMRI).
Doctor Aiguader 88, 08003 Barcelona.
Teléfono: 933160496
Correo-e: ilazaro1@researchmar.net

8. Fármaco experimental: dosis, forma farmacéutica, vía de administración, grupo terapéutico.

- **Tramadol 50mg comprimidos de liberación prolongada.** Los demás componentes (excipientes) son: celulosa microcristalina, hipromelosa 100 000 mPa·s, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa 6 mPa·s, lactosa monohidrato, macrogol 6000, propilenglicol (E1520), talco, dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro amarillo (E172).
Grupo farmacoterapéutico: otros opioides.
Código ATC: N02AX02.
- **Delta-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol (Sativex®) 2,7 mg/2,5 mg solución para pulverización bucal.** Cada pulverización de 100 microlitros contiene 2,7 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD) de Cannabis sativa L. Los demás componentes (excipientes) son: etanol anhidro, propilenglicol y esencia de menta.
Grupo farmacoterapéutico: otros analgésicos y antipiréticos.
Código ATC: N02BG10.
- **Metadona 10mg solución oral.** Cada envase contiene 20 mg de clorhidrato de metadona. Los demás componentes (excipientes) son: sacarosa, glicerol (E422), benzoato sódico (E211), ácido cítrico monohidrato (E330), aroma de limón (incluye Citropten, Citral y Etanol) y agua purificada.
Grupo farmacoterapéutico: fármacos utilizados en la dependencia de opiáceos.
Código ATC: N07BC02.

9. Fase del Ensayo Clínico:

Ensayo clínico de Fase I de farmacocinética en voluntarios sanos.

10. Objetivo principal:

El objetivo del estudio es medir las concentraciones de diversos fármacos y sus derivados en orina y en muestras de sangre seca (Dried Blood Spots; DBS) para muestras de control antidopaje.

11. Diseño:

Ensayo clínico unicéntrico, no aleatorizado, no emmascarado, no controlado, en voluntarios sanos de sexo masculino en el que se administrarán dosis únicas para 3 fármacos de estudio (tramadol, delta-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol y metadona).

12. Enfermedad o trastorno en estudio:

Este estudio se realizará en voluntarios sanos sin ninguna patología orgánica/psiquiátrica concurrente.

13. Variable principal de valoración:

Las concentraciones urinarias y en sangre seca (Dried Blood Spots; DBS) del fármaco empleado y/o sus metabolitos para cada uno de los fármacos.

14. Población en estudio y número total de pacientes:

En este estudio participarán como máximo un total de 8 sujetos teniendo en cuenta las posibles pérdidas (10%). Se incluirán 2 voluntarios para cada uno de los diferentes medicamentos excepto para cannabidiol-delta-9-tetrahidrocannabinol que se administrará en 3 voluntarios. Se considera 1 voluntario adicional teniendo en cuenta las posibles pérdidas.

15. Duración del tratamiento:

Está previsto que cada sujeto participe en una sesión experimental en la que se administrará un solo fármaco en estudio. Cada sujeto participará alrededor de 6 semanas en el estudio (1-3 semanas para la selección y 3 semanas desde la sesión experimental hasta la visita final).

16. Calendario y fecha prevista de finalización

La fase clínica se realizará en aproximadamente dos años, una vez obtenida la autorización del ensayo clínico por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

17. Anexos

Anexo I. Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España.

Tabla de contenidos

Historia de versiones.....	6
1. Información General	6
2. Justificación	8
3. Objetivo y Finalidad del Ensayo.....	15
4. Diseño del Ensayo.....	15
5. Selección y Retirada de Sujetos.....	20
6. Tratamiento de los Sujetos.....	23
7. Valoración de la Eficacia.....	24
8. Valoración de Seguridad.....	24
9. Estadística.....	28
10. Acceso Directo a los Datos/Documentos Fuente	29
11. Control y Garantía de Calidad	29
12. Ética	30
13. Manejo de los Datos y Archivo de los Registros.....	30
14. Financiación y Seguros	30
15. Política de Publicación.....	30
16. Anexos	31

Historia de versiones

Título: “Estudio de exposición a sustancias prohibidas por la Agencia Mundial Antidopaje en voluntarios sanos (ESPAMA_4). Prueba de concepto”.

Código: IMIMFTCL/ESPAMA_4

Versión y fecha: Versión 1, fecha 01/04/2025

Número EudraCT: 2025-521814-25-00

Resumen de versiones

Documento	Versión	Fecha	Presentado	Comentario
Protocolo	1	01/04/2025	CEIm-PSMAR AEMPS	
Hoja información y consentimiento informado	1	01/04/2025	CEIm-PSMAR AEMPS	

Protocolo versión 1, fecha 01/04/2025

Esta es la primera versión original del protocolo presentada para evaluación por parte del CEIm-Parc de Salut MAR (CEIm-PSMAR). Esta versión es la que se enviará también para su aprobación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

1. Información General

1.1 Título, número de identificación del protocolo y fecha.

“Estudio de exposición a sustancias prohibidas por la Agencia Mundial Antidopaje en voluntarios sanos (ESPAMA_4). Prueba de concepto”.

Código: IMIMFTCL/ESPAMA_4

Versión y fecha: Versión 1, fecha 01/04/2025

Número EudraCT: 2025-521814-25-00

1.2 Nombre y dirección del promotor y monitor (si es diferente del promotor).

Promotor

Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona (Hospital del Mar)

Edificio Hospital del Mar

Paseo Marítimo 25-29

08003 Barcelona

Teléfono: 93 2483000

Fax: 93 2483617

Monitora

Inés Lázaro Farré

Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas-IMIM. Parc de Salut MAR.

Doctor Aiguader 88, 08003 Barcelona.

Teléfono: 933160496

Correo-e: ilazaro1@researchmar.net

1.3 Nombre y cargo de la persona autorizada por el promotor para firmar el protocolo y las modificaciones al protocolo.

No procede.

1.4 Nombre, cargo, dirección y números de teléfono de los expertos médicos (u odontólogos cuando proceda) del promotor del ensayo.

No procede.

1.5 Nombre y cargo de todos los investigadores responsables de la realización del ensayo y la dirección y números de teléfono de los centros del ensayo.

Investigador principal y coordinador:

Ana Maria Aldea Perona, MD, PhD

Hospital del Mar Research Institute (HMRI) Neurosciences Research Program

Integrative Pharmacology and Systems Neuroscience research group

Doctor Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Spain

Número de teléfono:(+ 34) 933160490.

Correo electrónico: aaldea@researchmar.net

Investigadores colaboradores:

Grupo de Investigación en Farmacología Integrada y Neurociencia de Sistemas-IMIM.

Área clínica:

Patrícia Díaz Pellicer (farmacóloga clínica)

Daniel Wang (farmacólogo clínico)

Helmuth Pardo Montemayor (residente de farmacología clínica)

Marta Pérez Otero (coordinadora de enfermería)

Marta Linares López (enfermera)

Nerea Angulo Atucha (enfermera)

Área de laboratorio:

Antoni Pastor Bosch (bioquímico)

Jose Antonio Pascual Esteban

Óscar Pozo Mendoza

1.6 Nombre, cargo, dirección y número de teléfono del médico cualificado (u odontólogo cuando proceda) que es responsable de todas las decisiones médicas (u odontológicas) en cada centro del ensayo (si es diferente del investigador).

No procede, se corresponden con los investigadores principal y colaboradores.

1.7 Nombre y direcciones de los laboratorios clínicos y los departamentos médicos o técnicos o instituciones implicadas en el ensayo.

Este estudio se realizará en la Unitat de Recerca Clínica (URC) del Hospital del Mar Research Institute.

Los análisis clínicos (bioquímica, hematología, serologías, hormonas) se realizarán en el Laboratori de Referència de Catalunya (LRC), que es el responsable de los análisis clínicos no urgentes del Hospital del Mar. El LRC tiene una sucursal en el propio Hospital del Mar para las analíticas de urgencia. La dirección del laboratorio central del LRC es: Carrer de la Selva 10, Edifici Inblau A, Parc de Negocis Mas Blau, 08820 El Prat de Llobregat (Barcelona), www.lrc.es.

2. Justificación

2.1 Nombre y descripción del medicamento en investigación.

En este estudio se administrarán los siguientes medicamentos:

- **Tramadol:** la dosis que se administrará será de 50mg vía oral (dosis única).
- **Delta-9-tetrahidrocannabinol/ cannabidiol (Sativex®):** la dosis que se administrará será de 27 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol y 25 mg de cannabidiol vía bucal (total de 10 pulverizaciones, una pulverización cada 20 minutos).
- **Metadona:** la dosis que se administrará será de 10mg vía oral (dosis única).

Estos medicamentos se encuentran comercializados en España. Los principios activos de los tres medicamentos implicados en este estudio pertenecen a diferentes grupos farmacoterapéuticos clasificados según código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC: acrónimo de *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*).

El ATC es un índice de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos. Este sistema fue instituido por la OMS (Organización Mundial de la Salud) y ha sido adoptado principalmente en Europa). El código recoge el sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco. Los ATC incluidos en el estudio son: opioides (tramadol y metadona) y cannabinoides (cannabidiol - delta-9-tetrahidrocannabinol).

Este estudio tiene como objetivo determinar las concentraciones de los tres fármacos en muestras de orina y en muestras de sangre seca (Dried Blood Spots; DBS) tras la administración de una dosis única.

En comparación con los métodos convencionales que utilizan plasma/suero, las DBS ofrecen varias ventajas: se trata de un procedimiento mínimamente invasivo en el que solo es necesario un pequeño volumen de sangre (80µL aproximadamente) y comparado con las extracciones sanguíneas, proporciona un menor riesgo biológico y una mayor estabilidad de la muestra. Es por ello que en los últimos años se han publicado numerosos ensayos que utilizan las DBS para la monitorización de fármacos.

En lo que respecta a los controles antidopaje durante la competición, a menudo es necesario diferenciar si una sustancia estaba presente en la sangre del atleta en concentraciones farmacológicamente relevantes o no. A partir de los análisis de orina, las conclusiones sobre la concentración sanguínea de una droga es una cuestión compleja y ha sido objeto de numerosos estudios y debates en el pasado. En estos casos, la recogida y el análisis de las DBS puede ser una

técnica valiosa para mejorar las estrategias de control antidopaje que se llevan a cabo actualmente. Las muestras de sangre seca son sustancialmente más baratas que las muestras convencionales de control del dopaje y, por lo tanto, se pueden procesar colectivos más grandes; se pueden determinar las concentraciones de drogas en el momento de la competición y se pueden conservar los metabolitos inestables en muestras de orina.

2.2 Resumen de los hallazgos de los estudios no clínicos y clínicos que puedan ser relevantes para el ensayo actual.

Ver apartado 2.7.

2.3 Resumen de los riesgos y beneficios conocidos y potenciales, si los hubiera, para los seres humanos.

En este estudio no hay beneficios directos para los participantes. Existe el riesgo de la aparición de efectos adversos debidos a la administración de los medicamentos en estudio (ver apartado 6.1).

2.4 Descripción y justificación de la vía de administración, dosis, pauta de dosificación y periodo de tratamiento.

- **Tramadol 50mg comprimidos de liberación prolongada.** Los demás componentes (excipientes) son: celulosa microcristalina, hipromelosa 100 000 mPa·s, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa 6 mPa·s, lactosa monohidrato, macrogol 6000, propilenglicol (E1520), talco, dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro amarillo (E172).

Tramadol está indicado para el tratamiento del dolor moderado a intenso. La dosis inicial recomendada por ficha técnica es de 50 - 100 mg de hidrocloreto de tramadol dos veces al día, por la mañana y por la noche.

La dosis que se administrará será de 50 mg vía oral dosis única.

- **Delta-9-tetrahidrocannabinol/ cannabidiol (Sativex®) 2,7 mg/2,5 mg solución para pulverización bucal.** Cada pulverización de 100 microlitros contiene 2,7 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD) de Cannabis sativa L. Los demás componentes (excipientes) son: etanol anhidro, propilenglicol y esencia de menta.

Sativex® está indicado para el tratamiento de la espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento. El número de pulverizaciones bucales debe aumentarse cada día de acuerdo con las pautas proporcionadas en la ficha técnica. El paciente puede incrementar gradualmente la dosis en una pulverización bucal al día hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas. Deben dejarse transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización. Sativex® ha sido estudiado a dosis de hasta 48 pulverizaciones/día en ensayos clínicos controlados de hasta 19 semanas de duración en más de 1.500 pacientes con EM. La dosis que se administrará en el estudio será de 27mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 25 mg de cannabidiol vía bucal (10 pulverizaciones). Se administrará una pulverización cada 20 minutos, en caso de intolerancia no se administrarán las consiguientes pulverizaciones.

- **Metadona 10mg solución oral.** Cada envase contiene 20 mg de clorhidrato de metadona. Los demás componentes (excipientes) son: sacarosa, glicerol (E422), benzoato sódico (E211), ácido cítrico monohidrato (E330), aroma de limón (incluye Citropten, Citral y Etanol) y agua purificada. Metadona está indicada para el tratamiento del dolor intenso de cualquier etiología: dolores postoperatorios, postraumáticos, neoplásicos, neuríticos, por quemaduras, siempre que no respondan a los analgésicos menores. También está indicada para el tratamiento del síndrome de abstinencia a los narcóticos y el tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opiáceos, dentro de un programa de mantenimiento con control médico y conjuntamente con otras medidas de tipo médico y psicosocial. La dosis inicial recomendada por ficha técnica para el tratamiento del dolor intenso de cualquier etiología es de 5 mg - 10 mg, según intensidad del dolor. La dosis que se administrará será de 10 mg vía oral dosis única.

Todos los fármacos de estudio se administrarán a dosis que no superan las dosis máximas terapéuticas recomendadas en sus respectivas fichas técnicas. Las administraciones tendrán lugar en un solo día, el día de administración.

2.5 Declaración de que el ensayo será realizado de acuerdo con el protocolo, la BPC y los requisitos legales pertinentes.

El presente ensayo se realizará de acuerdo con las directrices nacionales e internacionales, los principios básicos de protección de derechos y dignidad del ser humano, tal como consta en la última actualización de la Declaración de Helsinki (Helsinki, Asamblea General Octubre 2024), y según la normativa vigente.

Se seguirá la normativa legal sobre confidencialidad de datos dispuesta en el Reglamento (UE) nº 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos de Carácter Personal (RGPD) y en la Ley Orgánica Española 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Se informará a los participantes de los objetivos y procedimientos del estudio y firmarán un consentimiento informado. Se tomarán precauciones para garantizar la seguridad de los sujetos participantes.

El protocolo clínico será aprobado por el Comité de Ética en Investigación del centro Parc de Salut MAR (Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parque de Salut MAR, CEIm-PSMAR).

2.6 Descripción de la población a estudiar.

Se realizará un ensayo clínico de farmacocinética en el que participarán varones sanos. Los participantes tendrán una edad comprendida entre los 18 y 50 años y un índice de masa corporal (IMC) de 19 a 27 kg/m² (27 kg/m²-28 kg/m² pueden ser incluidos a discreción del Investigador Principal).

Se consideran necesarios dos sujetos para tramadol y metadona y tres sujetos para delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol.

En este estudio se reclutarán un total de entre 7 y 8 sujetos teniendo en cuenta las posibles pérdidas (ver apartado 9.2).

2.7 Referencias de la literatura y datos que sean relevantes para el ensayo y que proporcionen una justificación del mismo.

Los laboratorios antidopaje se dedican al control del dopaje en deportistas mediante análisis de muestras de sangre y/u orina. Para ello, los laboratorios deben contar con la acreditación de la Agencia Mundial Antidopaje (WADA, por sus siglas en inglés), a través de una evaluación externa de calidad (External Quality Assessment Scheme o EQAS).

El EQAS está diseñado para monitorear continuamente las capacidades de los laboratorios acreditados y mejorar la uniformidad de los resultados de los ensayos. A su vez, también representa, mediante un programa educativo, una fuente de mejora continua de la eficacia de los procedimientos y pruebas antidopaje. [Acceso en: <https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited>]. Para ello, en los diferentes laboratorios acreditados se realizan pruebas anuales de control de calidad antidopaje con material biológico de referencia (por ejemplo, muestras de orina o sangre que se conoce que son positivas para determinadas sustancias prohibidas).

El uso de opioides como el tramadol y la metadona y de cannabinoides como el tetrahidrocannabinol han sido reportados en programas de pruebas de drogas en orina para una gran variedad de aplicaciones, incluido el deporte. Por ello, estas sustancias están sujetas a estudios de detección. Todos estos fármacos son sustancias prohibidas en competición por la WADA a fecha de 1 de Enero de 2024 [1] disponible en: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-09/2024list_en_final_22_september_2023.pdf

Este estudio tiene como objetivo determinar las concentraciones en orina y en muestras de sangre seca (Dried Blood Spots; DBS) de estas sustancias ya aprobadas y comercializadas, así como sus derivados, siguiendo la administración de cada fármaco a dosis terapéuticas recomendadas.

Estudios recientes sobre el metabolismo de sustancias usando cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS, por sus siglas en inglés) y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS, por sus siglas en inglés) han demostrado que estas técnicas ofrecen amplias posibilidades para la elucidación de nuevos metabolitos. Usando estas técnicas se han identificado metabolitos de fase I que no habían sido descritos previamente, detectables durante periodos de tiempo más largos. Estos resultados demuestran la necesidad de reevaluar los perfiles metabólicos utilizando herramientas analíticas adecuadas LC-MS/MS y GC/MS.

La DBS es un procedimiento mínimamente invasivo en el que solo es necesario un pequeño volumen de sangre con el que se pueden determinar las concentraciones de fármacos en sangre en un tiempo concreto, lo que aporta una ventaja en comparación con el análisis de las muestras de orina.

Tramadol [2-6]

El tramadol es un agonista opiáceo sintético de acción central y un inhibidor de la recaptación de serotonina/norepinefrina utilizado en el tratamiento del dolor agudo y del dolor asociado a afecciones crónicas. Recientemente se informó de una prevalencia anormal de su uso indebido en competiciones deportivas para superar el dolor resultante de un esfuerzo físico prolongado.

El efecto analgésico del tramadol y una sensación de bienestar y euforia podrían ser una suplementación atractiva en el rendimiento deportivo. Sin embargo, aunque el efecto analgésico podría ser favorable para mejorar la resistencia al ejercicio, el uso de tramadol también podría alterar la atención y generar mareos.

Su uso ha sido reportado en programas de pruebas de drogas en orina para una gran variedad de aplicaciones, incluido el deporte. Los resultados del Laboratorio Antidopaje de Madrid y de Roma concluyeron que de las 60.802 muestras de orina analizadas en competición entre el 2012 y el 2020, el 1,2 % (n = 759) eran positivas para ingesta de tramadol. A pesar de que en 2023 el tramadol no era una sustancia prohibida en competición por parte de la Agencia Mundial Antidopaje, debido a la creciente detección de tramadol en muestras de orina y en muestras de sangre seca (DBS) se incorporó como sustancia prohibida en el grupo S7 de narcóticos en la última actualización de la lista de sustancias prohibidas de 2024.

En los últimos años, las formulaciones orales de liberación controlada están desempeñando un papel cada vez mayor en la terapia con opioides; sin embargo, se sabe poco sobre su influencia en la relación entre farmacocinética y farmacodinámica.

Para la detección y cuantificación de opiáceos como el tramadol, la técnica de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS, por sus siglas en inglés) es la más efectiva debido a su alta sensibilidad, eficiencia y mínima preparación de muestras lo que permite identificar específicamente bajas concentraciones de opioides.

Tras la administración oral de tramadol se absorbe más de un 90 % de la dosis. La biodisponibilidad absoluta media es aproximadamente 70 %, independientemente de la ingestión simultánea de alimentos. La diferencia entre el tramadol absorbido y el tramadol disponible en forma no metabolizada probablemente se debe al bajo efecto de primer paso. Tras la administración por vía oral, este efecto de primer paso alcanza un máximo de 30 %. Independientemente del modo de administración, la semivida de eliminación $t_{1/2\beta}$ es aproximadamente 6 h. La metabolización de tramadol en seres humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en la orina. Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal.

Cuatro ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo han analizado el impacto de tramadol en el rendimiento físico. Uno de los estudios observó que los pacientes que recibieron tramadol presentaron mejores tiempos en un cicloergómetro mientras que los otros tres no observaron diferencias entre grupos para las variables de ejercicio principales analizadas.

Delta-9-tetrahidrocannabinol/ cannabidiol [7-10]

El 9 delta tetrahidrocannabinol (THC) actúa como agonista parcial en los receptores CB1 y CB2, imitando los efectos de los endocannabinoides, que pueden modular los efectos de los neurotransmisores (por ejemplo, reducir los efectos de neurotransmisores excitatorios como el glutamato). Como parte del sistema endocannabinoide humano, los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 se encuentran predominantemente en las terminaciones nerviosas, donde intervienen en la regulación retrógrada de la función sináptica.

Su uso ha sido reportado en programas de pruebas de drogas en orina para una gran variedad de aplicaciones, incluido el deporte. Por ello, el THC es una de las sustancias prohibidas por la Agencia Mundial Antidopaje durante la competición y está sujeta a estudios de detección.

Tres estudios principales examinaron el impacto del THC en el rendimiento físico submáximo y máximo. El consumo de THC provocó un aumento en la frecuencia cardíaca durante el ejercicio submáximo, sin cambios significativos en medidas fisiológicas máximas como el consumo de oxígeno o la capacidad ventilatoria. Sin embargo, un estudio observó una disminución en el tiempo de ejercicio hasta la fatiga, lo que resalta posibles efectos de disminución del rendimiento bajo ciertas condiciones. En general, los hallazgos sugieren que el THC no mejora significativamente el rendimiento y podría afectar negativamente la resistencia en intensidades submáximas, resaltando la necesidad de investigaciones controladas y específicas para atletas que aclaren los efectos del THC en el rendimiento.

La farmacocinética del tetrahidrocannabinol (THC), destaca una rápida absorción y aumentos dependientes de la dosis en las concentraciones de THC en sangre tras el consumo por fumar o inhalación de vapor de productos de cannabis estandarizados. Las concentraciones máximas se observan poco después de la administración, con una variabilidad interindividual sustancial influenciada por el historial de uso de cannabis. Los usuarios regulares exhiben concentraciones más altas de THC en comparación con los usuarios ocasionales, lo que indica cambios farmacocinéticos relacionados con la tolerancia. El metabolismo del THC implica principalmente su hidroxilación a metabolitos activos (11-OH-THC) y una oxidación posterior al metabolito inactivo (11-COOH-THC), que se excreta predominantemente en la orina. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de una dosificación y un monitoreo personalizados, especialmente en las aplicaciones medicinales de los productos de cannabis.

Un estudio exploró la farmacocinética del THC y la excreción urinaria de su metabolito principal, THCCOOH, tras el consumo leve de cannabis inhalado, tanto en dosis únicas como repetidas. Utilizando cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS), los niveles de THC en sangre y fluidos orales alcanzaron su pico dentro de los 30 minutos posteriores al consumo y descendieron por debajo de los niveles detectables en un plazo de 5 horas. En la orina, las concentraciones de THCCOOH aumentaron con el tiempo, alcanzando su máximo a las 8 horas después de la administración en ambos casos, dosis única y repetida. Se observaron niveles más altos de THCCOOH con el consumo repetido, lo que demuestra una excreción dependiente de la dosis. Los resultados destacan la rápida absorción y metabolismo del THC, con el THCCOOH urinario sirviendo como un biomarcador clave para la exposición al cannabis. El estudio subraya la utilidad de las técnicas sensibles de GC-MS para el monitoreo de cannabinoides en matrices biológicas.

Metadona [11-13]

La metadona es un opioide sintético que se utiliza principalmente para el tratamiento de la dependencia a opioides y el manejo del dolor.

Su uso ha sido reportado en programas de pruebas de drogas en orina para una gran variedad de aplicaciones, incluido el deporte. El efecto analgésico de la metadona y una sensación de bienestar y euforia podrían ser una suplementación atractiva en el rendimiento deportivo. Por ello, la metadona es una de las sustancias prohibidas por la Agencia Mundial Antidopaje durante la competición y está sujeta a estudios de detección.

La metadona está compuesta por dos enantiómeros (R y S), siendo la forma R diez veces más potente y la principal responsable de los efectos analgésicos. Se caracteriza por una farmacocinética, que incluye una alta biodisponibilidad (alrededor del 80%), una vida media de eliminación prolongada (de 7 a 65 horas) y una distribución tisular significativa debido a su alta solubilidad

lipídica. La vida media de eliminación puede variar considerablemente (aproximadamente entre 7 y 65 horas), lo cual también afecta la dosificación y el riesgo de efectos adversos.

Se dispone de una amplia literatura relacionada con la administración de metadona en voluntarios sanos con el objetivo de evaluar su farmacocinética y farmacodinamia. Un estudio administró metadona 10mg oral o metadona 10 endovenosa a 8 voluntarios sanos. Todos los sujetos completaron las sesiones y no se produjeron acontecimientos adversos graves.

Para la detección y cuantificación de opiáceos como la metadona, la técnica de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS, por sus siglas en inglés) es la más efectiva debido a su alta sensibilidad, eficiencia y mínima preparación de muestras lo que permite identificar específicamente bajas concentraciones de opioides.

Descripción de los métodos validados para el análisis de las sustancias y sus metabolitos:

Las sustancias y metabolitos presentes en la orina de estos estudios de administración se analizarán mediante los siguientes métodos validados:

- Cuantificación de sustancias ($M < 1000$ Da) en forma libre y/o conjugada por LC/MS-MS: tramadol y metadona.
- Cuantificación por cromatografía de gases-masas GC/MS o GC/MS-MS: delta-9-tetrahidrocannabinol i 11-nor-9-carboxi-delta9-tetrahidrocannabinol.

Los análisis se realizarán en un laboratorio acreditado ISO17025.

Bibliografía:

1. Agencia Mundial Antidopaje. (2023). *Lista de sustancias y métodos prohibidos 2024*. Disponible en: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-09/2024list_en_final_22_september_2023.pdf

Tramadol:

2. Salamin et al. Is pain temporary and glory for ever? Detection of tramadol using dried blood spot in cycling competitions. *Drug Test Anal.* 2020 Nov;12(11-12):1649-1657.
3. Baltazar-Martins G., M. D. M. Plata, J. Muñoz-Guerra, G. Muñoz, D. Carreras, J. Del Coso. Prevalence of tramadol findings in urine samples obtained in competition. *Drug Test. Anal.*, 2019, 11, 631–634.
4. Zandonai T, Peiró AM, Covelli C, de la Torre X, Botré F. Tramadol and Cycling: Is It the End of a "Painful" Relationship? An Insight From 60,802 Doping-Control Samples From 2012 to 2020. *Int J Sports Physiol Perform.* 2022 Dec 5;18(1):95-98.
5. Holgado D, Zandonai T, Zabala M, Hopker J, Perakakis P, Luque-Casado A, Ciria L, Guerra-Hernandez E, Sanabria D. Tramadol effects on physical performance and sustained attention during a 20-min indoor cycling time-trial: A randomised controlled trial. *J Sci Med Sport.* 2018 Jul;21(7):654-660.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: Adolonta retard 50 mg comprimidos de liberación prolongada. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61786/61786_ft.pdf

Delta-9-tetrahidrocannabinol/ cannabidiol:

7. Leen, N. A., Kowal, M. A., Batalla, A., & Bossong, M. G. (2024). The effects of standardized cannabis products in healthy volunteers and patients: A systematic literature review. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1411631.
8. Kennedy, M. C., & Burrows, T. L. (2018). Cannabis and athletic performance. *Sports Medicine*, 48(1), 225-236.
9. Pacifici, R., Pichini, S., Pellegrini, M., Rotolo, M. C., Giorgetti, R., Tagliabracci, A., Busardò, F. P., & Huestis, M. A. (2019). THC and CBD concentrations in blood, oral fluid and urine following a single and repeated administration of "light cannabis." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: Sativex 2,7 mg / 2,5 mg solución para pulverización bucal. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72544/FichaTecnica_72544.htm.pdf

Metadona:

11. Dale O, Hoffer C, Sheffels P, Kharasch ED. Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Nov;72(5):536-45.
12. Sawe J. High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:87-106.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica: Eptadone 20 mg solución oral. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69913/FT_69913.html.pdf

3. Objetivo y Finalidad del Ensayo

Objetivo principal: El objetivo del estudio es evaluar el perfil metabólico en orina y en muestras de sangre seca de diferentes fármacos utilizados en dopaje empleando técnicas de cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas (LC-EM), cromatografía de gases-masas (GC/MS) o Dried Blood Spots (DBS).

Objetivo secundario: Evaluar la seguridad y tolerabilidad de los fármacos administrados.

Hipótesis: La administración de tramadol, delta-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol y metadona en sujetos sanos permite generar concentraciones detectables del fármaco en orina mediante el uso de la técnica de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS) o cromatografía de gases-masas (GC/MS) y en muestras de sangre seca (Dried Blood Spots; DBS).

4. Diseño del Ensayo

4.1 Descripción específica de las variables principales y secundarias, si las hubiera, que se evaluarán en el ensayo.

Variable principal

- Concentraciones urinarias y en sangre seca del fármaco empleado y/o sus metabolitos.

Variables secundarias

- Seguridad y tolerabilidad de los fármacos empleados.

4.2 Una descripción del tipo/diseño del ensayo que se realizará (por ejemplo, doble ciego, controlado con placebo, diseño paralelo) y un diagrama esquemático del diseño del ensayo, procedimientos y periodos.

Se realizará un estudio farmacocinético en voluntarios sanos en un único centro. Su diseño será no aleatorizado y abierto. Cada voluntario recibirá un solo fármaco.

Se administrarán dosis terapéuticas que no superarán las dosis máximas descritas en la ficha técnica de cada producto. En este estudio no hay comparador.

En el estudio se recogerán muestras de orina por intervalos de horas según el fármaco:

- **Tramadol:** basal (0-24h), 0-4h, 4-8h, 8-12h, 12-24h, 24-48h y 48-72 horas post-administración.
- **Delta-9-tetrahidrocannabinol/ cannabidiol:** basal (0-24h), 0-4h, 4-24h, 24-48h, 48-72h y 72-96 horas post-administración.
- **Metadona:** basal (0-24h), 0-8h, 8-24h, 24-48h, 48-72h, 72-96h y 96-120 horas post-administración.

En el estudio se recogerán muestras de sangre seca (DBS) en cuatro puntos temporales (80µL de sangre por cada recogida aproximadamente) según el fármaco:

- **Tramadol:** basal, 2h, 5h y 10 horas post-administración (la recogida de las 10 horas se realizará por parte del sujeto en su domicilio).
- **Delta-9-tetrahidrocannabinol/ cannabidiol:** basal, 20 minutos, 1h y 3 horas después de la última administración.
- **Metadona:** basal, 1h, 2h 30min y 5 horas post-administración.

En la tabla 1 se presenta un resumen de las características de administración para cada uno de los tres fármacos en estudio. En la tabla 2 se presenta el esquema con los procedimientos durante el estudio.

Tabla 1. Resumen características de administración para cada fármaco de estudio.

Fármaco	Dosis	Días de administración	Vía de administración	Nº voluntarios
Tramadol	50mg	1	Oral	2
Delta-9-tetrahidrocannabinol/ cannabidiol	27 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol y 25 mg de cannabidiol (10 pulverizaciones; 1 cada 20 minutos)	1	Bucal	3
Metadona	10mg	1	Oral	2

Tabla 2. Resumen de procedimientos a realizar durante el estudio.

Procedimientos	Selección Inclusión ≤4sem	Pre-administración Día -1	Administración	Seguimiento	Visita final Día 14-21
Consentimiento informado	X				
Historia médica	X				
Exploración física (incluye peso, talla, IMC)	X		X		X
ECG 12 derivaciones	X				
Constantes vitales: PAS, PAD, FC y Tª	X		X ^a		X
Pruebas de laboratorio: bioquímica, hematología, coagulación, urinoanálisis	X				X
Serología HIV, Hepatitis B y C	X				
Drogas en orina y alcohol en aliento exhalado	X		X		
Bioquímica basal de seguridad (antes de la administración)			X		
Administración de dosis			X		
Recolección de orina por intervalos			X	X*	
Recogida de muestra sangre seca (DBS)		X	X	X ^º	
Orina basal 24 horas previas		X			
Comprobar criterios inclusión/exclusión	X		X		
Acontecimientos adversos	X		X	X	X
Medicación concomitante	X		X	X	X

***Tramadol:** 0-4h, 4-8h, 8-12h, 12-24h, 24-48h, 48h-72 horas. **Delta-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol:** 0-4h, 4-24h, 24-48h, 48-72h y 72-96 horas. **Metadona:** 0-8h, 8-24h, 24-48h, 48-72h, 72-96h y 96-120 horas.

ºTramadol: 2h, 5h y 10 horas. **Delta-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol:** 20 minutos, 1h y 3 horas. **Metadona:** 1, 2.5h y 5 horas.

^a >-15 min pre-administración; +30 min., +60 min., +90 min., +120 min, +180min, +240min, +300min

4.3 Una descripción de las medidas tomadas para minimizar o evitar sesgos, tales como:

a) Aleatorización.

No es necesaria la aleatorización dado que el objetivo del estudio no es comparar grupos entre ellos sino la obtención de muestras biológicas para cada uno de los fármacos.

b) Enmascaramiento.

No aplica

4.4 Una descripción de los tratamientos del ensayo y de la dosis y pauta de tratamiento del medicamento(s) en investigación. Además, deberá incluir una descripción de la forma farmacéutica, envasado y etiquetado del medicamento(s) en investigación.

Los fármacos empleados en el estudio serán los siguientes:

- **Tramadol 50mg comprimidos de liberación prolongada.** Los demás componentes (excipientes) son: celulosa microcristalina, hipromelosa 100 000 mPa·s, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa 6 mPa·s, lactosa monohidrato, macrogol 6000, propilenglicol (E1520), talco, dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro amarillo (E172).
Grupo farmacoterapéutico: otros opioides.
Código ATC: N02AX02.
- **Delta-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol (Sativex®) 2,7 mg/2,5 mg solución para pulverización bucal.** Cada pulverización de 100 microlitros contiene 2,7 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD) de Cannabis sativa L. Los demás componentes (excipientes) son: etanol anhidro, propilenglicol y esencia de menta.
La dosis que se administrará en el estudio será de 27mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y 25 mg de cannabidiol vía bucal (10 pulverizaciones). Se administrará 1 pulverización cada 20 minutos, en caso de intolerancia no se administrarán las consiguientes pulverizaciones.
Grupo farmacoterapéutico: otros analgésicos y antipiréticos.
Código ATC: N02BG10.
- **Metadona 10mg solución oral.** Cada envase contiene 20 mg de clorhidrato de metadona. Los demás componentes (excipientes) son: sacarosa, glicerol (E422), benzoato sódico (E211), ácido cítrico monohidrato (E330), aroma de limón (incluye Citropten, Citral y Etanol) y agua purificada.
Grupo farmacoterapéutico: fármacos utilizados en la dependencia de opiáceos.
Código ATC: N07BC02.

4.5 La duración esperada de la participación de los sujetos y una descripción de la secuencia y duración de todos los periodos del ensayo, incluyendo el seguimiento, cuando proceda.

La **VISITA DE SELECCIÓN** se realizará dentro de las 4 semanas previas al inicio del estudio. En ella se informará al voluntario y éste firmará el consentimiento informado. Posteriormente se le realizará una historia clínica, exploración física general, incluyendo peso, talla y el índice de masa corporal (IMC), electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, analítica general de sangre y de orina, cribado de drogas en orina (anfetaminas, benzodiazepinas, cocaína, morfina y THC) para verificar que cumple los criterios de inclusión y no cumple ningún criterio de exclusión.

La analítica general constará de un perfil bioquímico: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, LDH, CPK, bilirrubina total y directa, AST (GOT), ALT (GPT), gamma-GT (GGT), fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, proteínas totales, colesterol y sus fracciones, y triglicéridos; hemograma: hematíes, hemoglobina, hematocrito, recuento y fórmula de leucocitos; coagulación: plaquetas, PTT y TP, serologías: VHB, VHC y VIH; y un análisis elemental de orina: pH, glucosa, cuerpos cetónicos, bilirrubina, urobilinógeno, proteínas, hematíes/hemoglobina, leucocitos y nitritos.

Para la inclusión del sujeto, los valores de las analíticas deberán encontrarse dentro de los límites de la normalidad. Se admitirán variaciones menores o puntuales de los límites de normalidad si a criterio del investigador principal, teniendo en cuenta el estado de la ciencia, no tienen trascendencia clínica, no suponen riesgo para los sujetos y/o no interfieren en la valoración de los tratamientos. Estas variaciones y su no-relevancia se justificarán por escrito de forma específica.

SESIONES EXPERIMENTALES

Los sujetos que cumplan con los criterios de inclusión y no incurran en ninguno de exclusión podrán participar en el estudio y recibirán uno de los tres fármacos empleados.

Los sujetos deberán recoger una muestra de orina de 24 horas el día previo a la administración (día -1). Los recipientes necesarios para la recogida de muestras se proporcionarán durante el periodo de selección e inclusión.

El día de la administración del fármaco en estudio el voluntario deberá acudir a la Unitat de Recerca Clínica (URC) primera hora de la mañana en ayunas. Se recogerá una muestra de orina puntual antes de la administración, se realizarán a su vez un test de drogas en orina (BZD, anfetaminas, cocaína, morfina y THC) y una alcoholemia en aire espirado (Drager®).

Una vez en reposo en la cama se determinarán las constantes vitales: la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), la frecuencia cardíaca (FC) y la temperatura oral (T^a) mediante monitores específicos (Dinamap® Pro Care, Critikon®, Tampa, FL).

Antes de la administración del fármaco se recogerá una muestra de 8.5 ml de sangre mediante un tubo al vacío con separador de gel. El suero se congelará a -20 °C, para servir como control de las posibles alteraciones de parámetros bioquímicos durante el estudio, y sólo se analizará en caso que se considere necesario.

Seguidamente se procederá a administrar el fármaco para el cual el voluntario haya firmado el consentimiento informado.

Los fármacos que se administraren por vía oral se administrarán junto con 200 ml de agua.

El voluntario permanecerá 5 horas en la Unidad tras la última administración del fármaco.

A lo largo de la sesión se determinarán las constantes vitales: presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC) y temperatura oral (T^a). Las constantes se tomarán antes y después de la administración del fármaco (>-15 min pre-administración; +30 min, +60 min., +90 min., +120 min, +180min, +240min, +300min). A lo largo del estudio se preguntará específicamente al voluntario por la aparición de acontecimientos adversos y la necesidad de tomar medicación concomitante.

Transcurridas cinco horas desde la última administración del fármaco en estudio, si los investigadores lo consideran adecuado, se dará de alta a los sujetos de la Unidad.

El voluntario recogerá orina a lo largo del estudio y se recogerán muestras de sangre seca (DBS) según los periodos que se especifican en el apartado 4.2. de este protocolo.

El voluntario deberá traer las orinas recogidas fuera de la Unidad. Tras su recolección el volumen de orina se medirá y posteriormente todas las muestras de orina se almacenarán a 4-8 °C hasta su análisis.

En la VISITA FINAL se llevarán a cabo los siguientes procedimientos: exploración física general, constantes vitales y analítica general de sangre y de orina.

4.6 Una descripción de los “criterios de finalización” y de los “criterios de interrupción”, de parte o durante todo el estudio o de los sujetos.

El ensayo clínico puede ser interrumpido a discreción del Investigador Principal o del promotor en cualquiera de los siguientes supuestos:

- Aparición de acontecimientos adversos
- Incumplimiento por parte de los sujetos
- Decisión administrativa de cancelación

4.7 Los procedimientos para contabilizar (reconciliar) el medicamento en investigación, incluyendo el placebo y el comparador, si lo hubiera.

No aplica.

4.8 El mantenimiento de los códigos de aleatorización del tratamiento del ensayo y los procedimientos para la apertura de los mismos.

No aplica.

4.9 La identificación de todos los datos que deban ser recogidos directamente en el CRD y que deban ser considerados como dato fuente (es decir, no existe ningún registro escrito o electrónico de los datos).

Los datos clínicos y los resultados se anotarán en la historia clínica. Los datos referentes a las variables del estudio se anotarán desde las hojas de resultados y/o historia clínica en el CRD.

4.10 La definición de lo que se considerará *final del ensayo*, proporcionando una justificación cuando esta fecha no sea la de la última visita del último sujeto reclutado.

El ensayo clínico se finaliza con la fecha de la visita final del último sujeto reclutado.

Periodo de inclusión y realización: 2 años.

Periodo de seguimiento: No aplica

Recopilación y análisis de datos: 6 meses.

En total: 2 años y 6 meses.

Cada sujeto participará en total unas 5-6 semanas.

5. Selección y Retirada de Sujetos

5.1 Criterios de inclusión de los sujetos

En este estudio sólo se podrá incluir a los voluntarios sanos que cumplan todos estos criterios:

- 1) Voluntarios de sexo masculino con edades entre 18 y 50 años.
- 2) Comprender y los procedimientos del ensayo y firmar un consentimiento informado.
- 3) Historial y examen físico que demuestren no presentar trastornos orgánicos o psiquiátricos.
- 4) El electrocardiograma (ECG) y la analítica general en sangre y orina realizados antes del ensayo deberán estar dentro de los límites de la normalidad. Se admiten variaciones menores o puntuales de los límites de la normalidad si a criterio del Investigador Principal, teniendo en cuenta el estado de la ciencia, no tienen trascendencia clínica, no suponen riesgo para los sujetos y no interfieren en la valoración del producto. Estas variaciones y su no-relevancia serán justificadas por escrito de forma específica.
- 5) El índice de masa corporal (peso/talla²) estará comprendido entre 19 y 27 kg/m² (27 kg/m²-28 kg/m² pueden ser incluidos a discreción del investigador principal) y el peso entre 50 y 100 kg.
- 6) El participante acepta cumplir las restricciones del estudio (abstenerse del consumo de bebidas alcohólicas, del consumo de bebidas con metilxantinas o bebidas energéticas durante los 3 días previos a la administración del fármaco y hasta que finalice la participación en el estudio, no tomar ningún tipo de fármaco ni droga de abuso durante su participación en el estudio, no realizar ejercicio extenuante las 48 horas antes de la administración ni durante su participación en el estudio y comprometerse a usar métodos anticonceptivos en caso de mantener relaciones sexuales con una mujer fértil (condón y espermicida) hasta la visita final.
- 7) Para los sujetos que participen en el estudio de administración de delta-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol: consumo recreativo de cannabis con antecedentes de consumo de cannabis \geq 6 meses y consumo de cannabis \geq 1 vez al mes.

Aclaración: los estudios para control antidopaje usualmente se hacen solo con hombres por la complicación que conlleva recoger muestras de orina en mujeres teniendo en cuenta el ciclo menstrual (contaminación de las muestras) y también por el riesgo que entraña para la mujer y el feto un embarazo no deseado durante su participación en el estudio. Además, el objetivo del estudio es detectar fármaco y metabolitos y validar técnicas de laboratorio para control antidopaje por lo que no hay una repercusión clínica para las mujeres ante el hecho que el estudio sea realizado solo con muestras de hombres.

5.2 Criterios de exclusión de los sujetos

No podrán ser incluidos en este ensayo los que cumplan una cualquiera de las condiciones siguientes:

- 1) Antecedentes de alergia, idiosincrasia, hipersensibilidad o reacciones adversas al principio activo o a cualquiera de los excipientes de los fármacos en estudio. Intolerancia a la lactosa. Historia de reacciones adversas graves a medicamentos.
- 2) Sujetos con contraindicaciones al tratamiento con los fármacos de estudio (según las fichas técnicas respectivas).
- 3) Antecedentes o evidencia clínica de trastornos psiquiátricos, alcoholismo, abuso de fármacos u otras drogas o consumo habitual de fármacos psicoactivos.
- 4) Haber participado en otro ensayo clínico con medicamentos en los tres meses previos al inicio del estudio.
- 5) Haber padecido alguna enfermedad orgánica o cirugía mayor en los seis meses previos al inicio del estudio.
- 6) Antecedentes o evidencia clínica de patología cardiovascular, respiratoria, renal, hepática, endocrina, gastrointestinal, hematológica, neurológica, dermatológicas u otras

enfermedades agudas o crónicas que, a juicio del investigador principal o los colaboradores designados por éste, puedan suponer un riesgo para los sujetos o interferir en los objetivos del estudio.

- 7) Haber tomado medicación regularmente en el mes previo a las sesiones del estudio, incluidos vitaminas, remedios a base de hierbas o complementos dietéticos. Tratamiento con dosis únicas de medicación sintomática en la semana previa a las sesiones del estudio no será motivo de exclusión si se supone que se ha eliminado completamente el día de la sesión experimental.
- 8) Test de drogas en orina positivo o alcohol en aliento exhalado positivo. Para los sujetos que participen en el estudio de administración de delta-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol se aceptará test en orina positivo para THC.
- 9) Fumadores de más de 20 cigarrillos diarios los 3 meses previos al estudio.
- 10) Consumo de más de 40 g de alcohol/día.
- 11) Consumidores de más de 5 cafés, té, bebidas de cola, u otras bebidas estimulantes o con xantinas diarios en los 3 meses previos al inicio del estudio.
- 12) Sujetos que no sean capaces de entender la naturaleza del ensayo y los procedimientos que se les solicita seguir.
- 13) Sujetos con serología positiva para hepatitis B, C o VIH.

El voluntario debe comprometerse a abstenerse del consumo de bebidas alcohólicas, bebidas con metilxantinas (café, té, chocolate, cola) o bebidas energéticas durante las 24 horas antes de la administración del fármaco y los días de recolección de orina posteriores a la administración.

No debe tomar ningún tipo de fármaco ni droga de abuso durante su participación en el estudio. Tampoco debe realizar ejercicio extenuante las 48h antes de la administración ni durante su participación en el estudio (> 2 horas/día o >3000 Kcal/semana).

Los sujetos deberán comprometerse a usar los siguientes métodos anticonceptivos en caso de mantener relaciones sexuales con una mujer en edad fértil: condón y espermicida hasta el día de la visita final.

Todos los fármacos administrados cuentan con autorización de comercialización y se administrarán a dosis iguales o inferiores a las recomendadas en la ficha técnica. No se administrará ningún fármaco en una dosis supraterapéutica. A pesar de que el riesgo de teratogenicidad es muy bajo para todos los fármacos, se ha realizado una revisión de la información sobre genotoxicidad y teratogenicidad de todos los fármacos.

Se han incluido recomendaciones anticonceptivas específicas en la hoja de información para el participante. Las recomendaciones del CTFG relacionadas con la anticoncepción en hombres con parejas WOCBP incluyen el uso de condón y anticonceptivos durante el tratamiento y hasta el final de la exposición sistémica relevante en WOCBP. El participante deberá cumplir con las medidas anticonceptivas hasta la visita final (día 14-21).

5.3 Criterios de retirada de los sujetos (es decir, finalizar el tratamiento del ensayo) y los procedimientos que especifican:

La participación de los sujetos en el estudio puede interrumpirse o cancelarse si, a juicio del investigador principal o los colaboradores designados por éste, su seguridad no pueda mantenerse en los términos establecidos en el punto 4.6, incumplan los requisitos o las normas para participar en éste, o existan dudas razonables de que sus resultados sean válidos.

Además, dado el carácter voluntario de la participación en el estudio, los sujetos podrán abandonar el mismo sin que sea necesario especificar las razones que tienen para hacerlo.

La retirada o abandono del sujeto comportará cancelar la toma del medicamento y la recogida de orina para la cuantificación de la concentración de fármacos y metabolitos, pero todos los voluntarios deberán acudir a la *VISITA FINAL* si ya han tomado la medicación para concluir su participación en el estudio.

6. Tratamiento de los Sujetos

En el apartado 4.4. se presentan los tratamientos que se administrarán, incluyendo el nombre de todos los medicamentos, la dosis, esquema de dosificación, la vía o modo de administración y los periodos de tratamiento incluyendo los periodos de seguimiento para los sujetos de cada grupo o brazo de tratamiento del ensayo.

A continuación, se resumen los efectos adversos descritos en ficha técnica para cada uno de los fármacos administrados. En la mayoría de los efectos adversos descritos de los tres fármacos implicados el factor más relevante es la duración del tratamiento, dado que las indicaciones en las que estos fármacos se han estudiado son condiciones clínicas que necesitan tratamiento a largo plazo. Por este motivo en este estudio no se prevé toxicidad importante debida al uso de los mismos, dado que se administran en dosis única, un período temporal muy inferior al de la práctica clínica habitual.

Efectos adversos

14. **Tramadol:** las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, que se producen en más del 10% de los pacientes. Otras reacciones adversas descritas como frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$) son la cefalea, somnolencia, estreñimiento, sequedad de boca, vómitos, hiperhidrosis y fatiga.
15. **Delta-9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol:** en el programa clínico de Sativex® se han incluido más de 1.500 pacientes con esclerosis múltiple en ensayos controlados con placebo y estudios abiertos a largo plazo en los que algunos pacientes han recibido hasta 48 pulverizaciones al día. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras cuatro semanas de exposición fueron mareos y fatiga. Estas reacciones son normalmente de carácter leve a moderado y remiten en pocos días, incluso si se continúa con el tratamiento. Las reacciones adversas muy frecuentes ($>1/10$) son mareos y fatiga. Las reacciones adversas frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$) son anorexia (incluyendo apetito disminuido), aumento del apetito, depresión, desorientación, disociación, estado de ánimo eufórico, amnesia, alteración del equilibrio, alteración de la atención, disartria, disgeusia, letargia, alteración de la memoria, somnolencia, visión borrosa, vértigo, estreñimiento, diarrea, boca seca, glosodinia, ulceración de la boca, náuseas, molestias en la boca, dolor bucal, vómitos, dolor en la zona de aplicación, astenia, sensación anormal, sensación de embriaguez, malestar general y caída.
16. **Metadona:** las reacciones adversas frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$) son euforia, disforia, debilidad, cefalea, sedación, insomnio, agitación, desorientación, sensación de cabeza vacía, alteraciones visuales, mareos, miosis, bradicardia, palpitaciones, rubefacción, depresión respiratoria, náuseas, vómitos, estreñimiento, xerostomía, anorexia, espasmos de las vías biliares, sudoración excesiva, picor, urticaria, otras reacciones cutáneas, edema, retención urinaria y dificultad para orinar, efecto antidiurético, reducción de la libido o impotencia sexual.

6.3 Los procedimientos para monitorizar el cumplimiento del sujeto.
No procede.

7. Valoración de la Eficacia

7.1 La especificación de los parámetros de eficacia.

Variable principal

- Concentraciones urinarias y en muestras de sangre seca (DBS) de nuevos metabolitos para cada fármaco empleado.

7.2 Los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de eficacia.

Las concentraciones urinarias y en sangre seca se determinarán en muestras recogidas según el esquema del punto 4.2. La determinación de los metabolitos en orina de los tres fármacos empleados en este estudio se realizará mediante técnicas cromatográficas validadas por el Grupo de Investigación en Bioanálisis y por el Neurosciences Research Program del Hospital del Mar Research Institute (HMRI).

8. Valoración de Seguridad

8.1 La especificación de los parámetros de seguridad.

Variables secundarias:

- Seguridad (analítica en sangre y orina) y tolerabilidad (acontecimientos adversos) de los tres fármacos empleados. Se realizará una analítica de sangre y orina al final del estudio para controlar si hay algún cambio significativo en las enzimas hepáticas y otros parámetros biológicos.

8.2 Los métodos y el calendario para la evaluación, registro y análisis de los parámetros de seguridad y los procedimientos para obtener los informes de los acontecimientos adversos y enfermedades intercurrentes y para el registro y comunicación de los mismos y de las reacciones adversas a los medicamentos que se investigan.

Durante la realización del ensayo clínico, es posible que los sujetos participantes puedan presentar algún problema de salud relacionado o no con los tratamientos administrados.

Este es un estudio de investigación independiente con medicamentos comercializados en Estados Unidos de modo que sólo se comunicarán las RAGI (reacciones adversas graves e inesperadas) que aparezcan en este ensayo clínico.

Se recogerán todos los acontecimientos adversos que espontáneamente formulen los sujetos, así como los que sean evidentes para el investigador.

Acontecimientos adversos

Definiciones

El RD 223/2004 de 6 de febrero de 2004 (BOE núm. 33, de 7 de febrero de 2004), en el artículo 2 define como acontecimiento adverso (AA) a cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho medicamento.

Define como reacción adversa toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Un acontecimiento adverso o reacción adversa puede ser:

- Grave es aquel que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimientos adversos o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

- Inesperado cuando la naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado)

Clasificación de los acontecimientos adversos.

En este ensayo clínico, ante la aparición de un AA, el investigador deberá caracterizar su intensidad y la posible relación de causalidad con el fármaco en estudio.

Intensidad:

- **Leve:** acontecimientos adversos banales, de poca importancia y corta duración que no afectan sustancialmente la vida del paciente.
- **Moderada:** acontecimientos adversos que causan la suficiente incomodidad para interferir con la vida normal del paciente.
- **Severa:** acontecimientos adversos que suponen una incapacidad para trabajar o realizar la actividad habitual del paciente

Causalidad:

La relación de causalidad de un acontecimiento adverso con la medicación se establecerá según las definiciones de la OMS (Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. Drug Saf 1994; 10:93-102) a las que se añade la categoría de “no relacionada”.

- **Segura (Muy Probable):** acontecimiento clínico (o evento clínico), incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, que se produce con una secuencia temporal plausible respecto a la administración del fármaco, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias químicas. La respuesta a la retirada del fármaco debe ser clínicamente plausible. El acontecimiento debe ser definitivo farmacológica o fenomenológicamente, utilizándose si es necesario el procedimiento de reexposición que debe ser positivo.
- **Probable:** un acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, que se produce con una secuencia temporal razonable a la administración del fármaco, que es poco probable que pueda atribuirse a la enfermedad intercurrente o a otros fármacos o sustancias químicas, y que después de ser retirado el fármaco sigue una secuencia clínica razonable. No se requiere reexposición para completar esta definición.
- **Posible:** un acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, que se produce con una secuencia temporal de administración del fármaco razonable,

pero que también podría explicarse por la enfermedad concurrente u otros fármacos o sustancias químicas. La información sobre la retirada puede no existir o ser confusa.

- Improbable: un acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, con una relación temporal respecto a la administración del fármaco que hace improbable la relación de causalidad, y en el que otros fármacos, sustancias químicas o enfermedad intercurrente proporcionan explicaciones plausibles.
- Condicional/Inclasificado: un acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, comunicado como una reacción adversa, del que o bien se necesitan más datos para una apropiada valoración o estos datos se encuentran pendientes de examen.
- No valorable/Inclasificable: una comunicación que sugiere un efecto adverso que no puede ser juzgado porque la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser complementada o verificada.
- No relacionado: un acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, sin una relación temporal respecto a la administración del fármaco y en el que otros factores proporcionan explicaciones plausibles.

Como notificar un acontecimiento adverso

La vigilancia de la seguridad de los medicamentos en investigación debe realizarse de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 1090/2015 y teniendo en cuenta la guía detallada sobre la recogida, verificación y presentación de las notificaciones de reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con medicamentos de uso humano (consultar www.agemed.es en el vínculo “Investigación Clínica”, y concretamente en “Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano”).

Notificación expeditiva de reacciones adversas graves e inesperadas a la AEMPS

De acuerdo con lo establecido en el artículo 51 del Real Decreto 1090/2015, el promotor notificará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios todas las sospechas de reacciones adversas graves y, a la vez, inesperadas, asociadas a los medicamentos en investigación de las que haya tenido conocimiento, que hayan ocurrido en el ensayo clínico, tanto si ocurren en España como en otros países. Adicionalmente, se notificarán las sospechas de reacciones adversas graves y, a la vez, inesperadas ocurridas fuera del ensayo conforme a los criterios establecidos en las directrices de la Comisión Europea.

En todos los casos, dicha notificación se realizará a través de la base de datos europea Eudravigilance_CTM:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

El plazo de notificación de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas por el promotor a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dependerá de la gravedad de la reacción y se determinará como sigue:

a) En caso de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas mortales o que pongan en peligro la vida, lo antes posible y, en cualquier caso, en el plazo de siete días después de que el promotor haya tenido conocimiento de la reacción.

- b) En caso de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas no mortales o que no pongan en peligro la vida, a más tardar quince días después de que el promotor haya tenido conocimiento de la reacción.
- c) En caso de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, mortales o que pongan en peligro la vida, que en un principio no hayan sido consideradas tales, lo antes posible y, en cualquier caso, a más tardar siete días después de que el promotor haya tenido conocimiento de que la reacción es mortal o pone en peligro la vida.

Intercambio de información sobre ensayos clínicos con los órganos competentes de las comunidades autónomas.

De acuerdo con lo establecido en el artículo 52 del Real Decreto 1090/2015, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios proveerá un sistema por el que las sospechas de reacciones adversas, que sean a la vez graves e inesperadas, asociadas al medicamento en investigación y que hayan ocurrido en pacientes incluidos en el ensayo clínico en España estén disponibles para los órganos competentes de las comunidades autónomas en tiempo real a través del sistema de información de ensayos clínicos.

Mientras no se disponga de un sistema de intercambio de información electrónico válido para todas las comunidades autónomas, se notificará al órgano competente de cada una de las Comunidades Autónomas todas las RAGI ocurridas en los centros sanitarios de su Comunidad. Para ello se utilizará el formulario de notificación que consta como anexo III. Los datos de contacto para Cataluña son:

SERVICIO DE CONTROL FARMACÉUTICO Y PRODUCTOS SANITARIOS Subdirección General de Ordenación y Calidad Sanitarias y Farmacéuticas Dirección General de Ordenación Profesional y Regulación Sanitaria. Departamento de Salud Travesera de les Corts, 131-159 08028 Barcelona Tel. 93 227 29 37 Fax 93 227 29 90 E-mail: controlfarmaceutic.salut@gencat.cat

Registro de acontecimientos adversos

El investigador registrará y documentará los posibles acontecimientos adversos o los resultados de laboratorio anómalos que el protocolo considere cruciales para la evaluación de seguridad y los comunicará al promotor con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los plazos especificados en el protocolo, conforme a lo indicado en el artículo 41 del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014.

La información que se obtenga se anotará en el apartado correspondiente de la hoja de registro de datos de cada sesión, que incluirá el tipo de efecto indeseable, su severidad, la causalidad, duración, tiempo de aparición, resultado final y el tipo de medidas correctoras si se emplean. Si es preciso se cumplimentará el formulario específico de notificación antes mencionado. Los posibles efectos sobre parámetros analíticos se estudiarán mediante analítica en sangre realizados en los tiempos que se especifiquen. Si se observan efectos indeseables (clínicos o analíticos), los sujetos permanecerán bajo control médico durante su evolución. Si los efectos indeseables observados son clínicamente significativos, se excluirá el voluntario afectado del ensayo y se valorará la posible suspensión del estudio.

El investigador comunicará al promotor los acontecimientos adversos graves sin demoras indebidas y en un plazo de veinticuatro horas a partir del momento en que tenga conocimiento de dichos acontecimientos, salvo que, para determinados acontecimientos adversos graves, el protocolo disponga que no se requiere una comunicación inmediata. El investigador, cuando proceda, enviará al promotor un informe de seguimiento para permitirle evaluar si el

acontecimiento adverso grave tiene repercusiones en la relación beneficio-riesgo del ensayo clínico. En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará a los sujetos del ensayo únicamente mediante el código de identificación del sujeto en el ensayo, específico para cada uno de ellos. Los acontecimientos adversos y/o los resultados de laboratorio anómalos calificados en el protocolo como determinantes para las evaluaciones de seguridad se comunicarán al promotor con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los periodos especificados en el protocolo.

En caso de que se haya comunicado el fallecimiento de un sujeto participante en un ensayo clínico, el investigador proporcionará al promotor y al CEIm toda la información complementaria que se le solicite.

Si el investigador tiene conocimiento de un acontecimiento adverso grave que guarde una supuesta relación causal con el medicamento en investigación, que se haya producido tras la finalización del ensayo clínico en un sujeto tratado por él, comunicará al promotor sin demora indebida dicho acontecimiento adverso grave.

El promotor mantendrá un registro detallado de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos acontecimientos adversos se presentarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cuando esta así lo solicite.

El promotor evaluará de forma continua el balance entre los beneficios y los riesgos del ensayo. Asimismo, comunicará a la AEMPS las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas en un plazo máximo de siete días naturales si se trata de un AA mortal o que entrañe riesgo vital (aquellos que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubiera supuesto la muerte del paciente) y de quince días naturales para el resto de reacciones adversas graves e inesperadas. Tanto si la reacción adversa ha ocurrido en España como si ha ocurrido en otro país, la notificación se hará únicamente a través de Eudravigilance_CTM. Hasta la fecha de plena aplicación del Reglamento, cuando un promotor, por falta de recursos no pueda ser usuario de Eudravigilance_CTM, podrá notificar las sospechas de reacción adversa grave e inesperada a la AEMPS únicamente a través del número de FAX, +34 918 225 076.

8.4 El tipo y la duración del seguimiento de los sujetos después de los acontecimientos adversos.

En este estudio si se observan efectos indeseables (clínicos o analíticos), los sujetos permanecerán bajo control médico durante su evolución. Si los efectos indeseables observados son clínicamente relevantes, se retirará al voluntario afectado del ensayo y en función del tipo de acontecimiento y su gravedad se valorará la posible suspensión del estudio.

9. Estadística.

9.1 Descripción de los métodos estadísticos que se usarán, incluyendo el calendario de todos los análisis intermedios planificados.

Los resultados del estudio serán presentados de forma precisa, incluyendo tablas de los datos brutos individuales, promedios y gráficas comprensibles. Los cálculos se realizarán en el Hospital del Mar Research Institute (HMRI).

9.2 El número previsto de sujetos que se incluirán. Justificación del cálculo del tamaño de la muestra, incluyendo la explicación (o cálculo) del poder del ensayo y la argumentación clínica de dicho tamaño.

Tamaño de la muestra:

El número de sujetos no se determina por un modelo de análisis. La mayoría de estudios en el ámbito del dopaje se realizan con un número muy pequeño de sujetos (dos o tres), que permiten identificar los compuestos/metabolitos y aplicar los criterios de consumo en muestras reales de dopaje. Está previsto realizar el estudio con 2-3 sujetos por fármaco y teniendo en cuenta las posibles pérdidas (10%) participarán hasta 8 voluntarios.

En el estudio se pretende evaluar el perfil metabólico de los tres fármacos en voluntarios sanos. Se considera que 2 sujetos serán suficientes para obtener muestras positivas de tramadol y metadona y de sus metabolitos. Para la detección de delta-9-tetrahidrocannabinol/ cannabidiol, es posible que con la administración de 10 pulverizaciones bucales (total 27mg de delta-9-tetrahidrocannabinol y 25 mg de cannabidiol) no se alcance el target para la detección del fármaco y sus metabolitos (200 ng/mL en orina). Dado que no podemos administrar una dosis superior a la autorizada por ficha técnica, es posible que se requiera de un mayor volumen de muestra para poder llegar a los objetivos propuestos y validar las técnicas en estudio. Es por este motivo que para este fármaco se incluirán 3 sujetos.

9.3 El nivel de significación que será utilizado.
Valor de $p < 0.05$.

9.4 Los criterios para la finalización del ensayo.

El ensayo clínico se finaliza con la fecha de la visita final del último sujeto reclutado.

9.5 El procedimiento utilizado para contabilizar los datos perdidos, no utilizados y erróneos.
No procede.

9.6 Procedimiento de comunicación de todas las desviaciones del plan estadístico original (toda desviación del plan estadístico original deberá ser descrito y justificado en el protocolo y/o en el informe final, si fuera necesario).

Se presentará en el informe final.

9.7 La selección de los sujetos que se van a incluir en cada análisis (por ejemplo, todos los sujetos aleatorizados, todos los sujetos tratados, todos los sujetos elegibles, los sujetos evaluables).

Los análisis se realizarán con todos los sujetos que reciban los tratamientos en estudio.

10. Acceso Directo a los Datos/Documentos Fuente

El promotor permitirá el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoría, la revisión por el CEIm, así como la inspección del ensayo por las autoridades sanitarias.

11. Control y Garantía de Calidad

El ensayo se llevará a cabo siguiendo la normativa de Buenas Prácticas Clínicas de la Unión Europea (UE).

12. Ética

En todo momento el estudio respetará las declaraciones internacionales éticas de la última actualización de la declaración de Helsinki (Helsinki, octubre 2024), las recomendaciones de la OMS, el código deontológico y las derivadas de la legislación española sobre ensayos clínicos (Real Decreto Legislativo 1/2015 y Real Decreto 1090/2015).

Los pacientes serán informados sobre los objetivos, desarrollo y alcance del estudio por el investigador principal o colaboradores, y recibirán además una hoja que les informará de las características del ensayo. Los participantes podrán realizar todas las preguntas que tengan al respecto desde el punto de vista clínico antes de firmar el consentimiento por escrito. Antes de ser incluidos, todos los sujetos deberán firmar el consentimiento por escrito. Se adjunta copia del consentimiento y la información a los participantes.

Los investigadores clínicos se comprometen a guardar discreción sobre la marcha del ensayo. El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los participantes en el estudio se ajustará según lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal. El protocolo y su documentación anexa, así como las hojas de recogida de datos y toda la información generada durante el estudio se consideran confidenciales. Sólo podrán ser utilizadas por los investigadores para las finalidades específicas de este protocolo.

Este protocolo será evaluado por el CEIm y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

13. Manejo de los Datos y Archivo de los Registros

Los datos se anotarán en la historia clínica y en el CRD. Las enmiendas, borrones y tachaduras que aparezcan en el Cuaderno de Registro de Datos deberán ser legibles e ir siempre acompañadas de la correspondiente aclaración firmada (o con las iniciales) y fechada por el investigador.

El promotor es el responsable del archivo de la documentación del ensayo. Cumplirá con los tiempos mínimos que se mencionan en las guías de BPC y el Real Decreto sobre Ensayos Clínicos. El investigador se responsabilizará de conservar los códigos de identificación de los sujetos durante al menos 25 años después de concluido o interrumpido el ensayo.

Las historias clínicas de los sujetos y demás datos originales se conservarán el máximo período de tiempo que permita la institución donde se haya realizado el ensayo.

14. Financiación y Seguros

Este ensayo clínico está financiado por ayudas de la Agencia Mundial Antidopaje.

El promotor del ensayo contratará un seguro de responsabilidad civil para este ensayo clínico.

15. Política de Publicación

Todos los datos individuales y colectivos, así como los resultados de ellos derivados, tendrán carácter confidencial, y no podrán ser difundidos, comentados o publicados sin el conocimiento y la autorización del promotor del ensayo. El promotor intentará la publicación de cualquier hallazgo que merezca la atención de la comunidad científica, tanto si los resultados fueran positivos como si fueran negativos.

16. Anexos

Anexo I. Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España.

Anexo I. Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España

Anexo D Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)..... Nº EUDRACT/ Nº Protocolo AEMPS.....	Nº NOTIFICACION (Promotor)
Notificación realizada a Eudravigilance <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACION

INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO DÍA MES AÑO	2a. EDAD	3. SEXO <input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN DÍA MES AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).						8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE Desenlace <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA RA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN SIN SECUELAS <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN CON SECUELAS <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE	

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)				

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR	
24c. CODIGO DE LABORATORIO (Nº AEMPS)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELEFONO: FIRMA:	
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación.

2. Las sospechas de RA mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de RA graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.

3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En dicha información podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

Ø. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio “Nº de notificación” que aparece sombreado.

2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).

7. Se describirá la RA en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.

8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.

14. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.

15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).

17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien “voluntario sano” en caso de tratarse de tal.

19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.

22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.