

# Estudos de toxicidade geral

## Introdução

Os estudos de toxicidade investigam o perfil de segurança do composto candidato. Também fornecem informações importantes sobre a absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) do composto no organismo. Um composto candidato deve ser avaliado em muitos tipos diferentes de estudos de toxicidade não clínicos antes de pode ser administrado ao primeiro voluntário humano. Posteriormente, são necessários estudos de toxicidade adicionais antes do medicamento receber a autorização de introdução no mercado. O artigo seguinte explora os vários tipos de estudos de toxicologia que pode ser necessário incluir num programa não clínico.

## Tipos de estudos toxicológicos

Os tipos seguintes de estudos toxicológicos devem ser realizados durante os testes não clínicos:

- Estudos de toxicologia sistémica
  - Estudos de dose única
  - Estudos de dose repetida
- Estudos de toxicologia reprodutiva
  - Estudos de fertilidade masculina
  - Estudos toxicológicos de reprodução feminina e desenvolvimento
- Estudos de toxicologia local
- Estudos de hipersensibilidade
- Estudos de genotoxicidade
- Estudos de carcinogenicidade

Estes, por sua vez, são explicadas nas secções abaixo.

## **Estudos de toxicologia sistêmica**

Os estudos de toxicologia sistêmica investigam o perfil de toxicidade do composto candidato em todos os tecidos e órgãos animais. Os estudos de toxicologia sistêmica podem ser estudos de dose única ou de dose repetida.

## **Estudos de toxicidade reprodutiva**

Os estudos de toxicidade reprodutiva investigam o efeito do composto candidato na capacidade de reprodução e desenvolvimento normal. Estes estudos devem ser realizados conforme apropriado na população a ser exposta ao composto candidato e de acordo com as considerações seguintes:

- Os homens podem ser incluídos nos ensaios clínicos de Fase I e Fase II antes de realização do estudo de fertilidade masculina, uma vez que é realizada uma avaliação dos órgãos reprodutores masculinos nos estudos de toxicidade de dose repetida, embora estes estudos devam, sempre que possível, ser realizados no início do processo. Em qualquer dos casos, deve ser realizado um estudo de fertilidade masculina antes do início dos ensaios clínicos de grande escala ou de longa duração (por exemplo, ensaios de fase III).
- As mulheres que não estão em idade fértil (por exemplo, mulheres esterilizadas permanentemente ou pós-menopáusicas) podem ser incluídas em ensaios clínicos sem estudos de toxicidade reprodutiva, se foram realizados os estudos de toxicidade de dose repetida relevantes (que incluem uma avaliação dos órgãos reprodutores femininos).
- Se as mulheres em idade fértil forem identificadas como uma população de potenciais utilizadores do medicamento, deverão ser realizados estudos de toxicidade reprodutiva o mais cedo possível.

## **Estudos de tolerância local**

Os estudos de tolerância local investigam o efeito do composto na pele ou nos olhos. Estes estudos de toxicidade local fazem geralmente parte dos estudos de toxicidade geral. Para apoiar a administração limitada em humanos por vias não-terapêuticas, por exemplo, uma dose única via intravenosa para determinação da biodisponibilidade absoluta, um estudo de tolerância local de dose única numa única espécie é normalmente suficiente.

## **Estudos de genotoxicidade**

Os estudos de genotoxicidade investigam o efeito do composto candidato nos cromossomas e genes e, geralmente, são necessários para suportar a segurança humana. A avaliação da mutação genética é considerada suficiente para suportar todos os ensaios clínicos de dose única. Nos ensaios clínicos de dose múltipla, é necessária uma avaliação adicional dos danos cromossômicos em sistemas de mamíferos, e deve ser realizada uma bateria completa de testes de genotoxicidade antes do início dos ensaios clínicos de Fase II. Se forem observados resultados positivos nos testes de genotoxicidade, deve ser considerada a necessidade de testes adicionais.

## **Estudos de carcinogenicidade**

Os estudos de carcinogenicidade avaliam o efeito que o composto candidato tem no desenvolvimento de cancro. Os estudos de carcinogenicidade são normalmente realizados para suportar o pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento novo. No entanto, se houver uma causa significativa de preocupação, devem ser realizados estudos de carcinogenicidade para reforçar a segurança nos ensaios clínicos. Neste caso, pode ser realizado um ensaio clínico com uma duração mais longa com monitorização frequente. Geralmente, no caso de medicamentos indicados para doenças graves, em adultos ou doentes pediátricos, podem ser

realizados testes de carcinogenicidade após a aprovação do medicamento, com base no pressuposto que o acesso precoce aos medicamentos para os doentes compensa o possível risco, embora quanto mais cedo estes testes possam ser realizados, melhor.

## **Anexos**

A2-2.02.4-v1.3