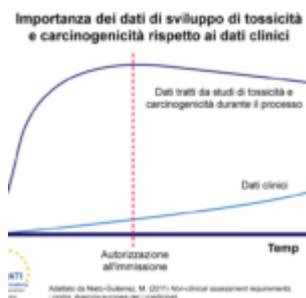


# Studi di tossicità generale

## Introduzione

Gli studi di tossicità esaminano il profilo di sicurezza del composto candidato. Forniscono inoltre importanti informazioni su assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione (ADME) del composto nell'organismo. Un composto candidato deve essere valutato in studi di tossicità non clinici di molti tipi diversi prima di essere somministrato al primo volontario umano; successivamente, sono necessari altri studi di tossicità prima che quel farmaco possa ricevere l'autorizzazione all'immissione in commercio. L'articolo di seguito riportato esamina i diversi tipi di studi tossicologici che può essere necessario includere in un programma non clinico.



Importanza dei  
dati di  
sviluppo di  
tossicità e  
carcinogenicità  
rispetto ai  
dati clinici

# Tipi di studi tossicologici

Durante gli studi non clinici devono essere eseguiti i seguenti tipi di studi tossicologici:

- Studi di tossicità sistemica
  - Studi a dose singola
  - Studi a dose ripetuta
- Studi di tossicità riproduttiva
  - Studi sulla fertilità maschile
  - Studi sulla riproduzione e lo sviluppo femminile
- Studi di tossicità locale
- Studi sull'ipersensibilità
- Studi di genotossicità
- Studi di carcinogenicità

Tali studi vengono illustrati singolarmente nelle sezioni di seguito.

## Studi di tossicità sistemica

Gli studi di tossicità sistemica esaminano il profilo di tossicità del composto candidato in tutti i tessuti e gli organi dell'animale. Gli studi di tossicità sistemica possono essere a dose singola o ripetuta.

## Studi di tossicità riproduttiva

Gli studi di tossicità riproduttiva esaminano l'effetto del composto candidato sulla capacità di riprodursi e svilupparsi normalmente. Tali studi devono essere condotti nella forma appropriata per la popolazione che sarà esposta al composto candidato, nonché tenendo conto delle seguenti considerazioni:

- I soggetti di sesso maschile possono essere inclusi negli studi di Fase I e di Fase II prima dello svolgimento dello studio sulla fertilità maschile, dato che negli studi di tossicità a dose ripetuta viene

effettuata una valutazione degli organi riproduttivi maschili sebbene, quando possibile, tali studi dovrebbero essere effettuati in una fase iniziale del processo. In ogni caso, uno studio sulla fertilità maschile deve essere completato prima dell'inizio degli studi clinici su larga scala o di lunga durata (per esempio, gli studi di Fase III).

- Le donne non potenzialmente fertili (vale a dire le donne sterili o in post-menopausa) possono essere incluse negli studi clinici che non prevedono indagini sulla tossicità riproduttiva, se sono stati condotti gli studi tossicologici a dose ripetuta (che includono una valutazione degli organi riproduttivi femminili).
- Se le donne potenzialmente fertili sono identificate come popolazione che potrebbe usare il farmaco, è necessario effettuare studi di tossicità riproduttiva non appena possibile.

## **Studi di tolleranza locale.**

Gli studi di tossicità locale esaminano l'effetto del composto sulla cute e sugli occhi. Tali studi di tossicità locale sono generalmente inclusi negli studi di tossicità generale. A supporto della somministrazione limitata nell'uomo per vie non terapeutiche, ad es., dose singola per via endovenosa per la determinazione della biodisponibilità assoluta, in genere è sufficiente uno studio di tollerabilità locale a dose singola in una singola specie.

## **Studi di genotossicità**

Gli studi di genotossicità esaminano l'effetto del composto candidato sui cromosomi e i geni e in genere sono necessari per supportare la sicurezza nell'uomo. La valutazione della mutazione genetica è considerata sufficiente per supportare tutti gli studi clinici a dose singola. Per gli studi clinici a dose multipla, è necessaria una valutazione aggiuntiva del

danno cromosomico ai sistemi dei mammiferi insieme a una batteria completa di esami di genotossicità che deve essere completata prima dell'inizio degli studi di Fase II. Se nelle analisi di genotossicità si hanno riscontri positivi, devono essere presi in considerazione studi aggiuntivi.

## **Studi di carcinogenicità**

Gli studi di carcinogenicità valutano l'effetto del composto candidato sulla generazione di cancro. Gli studi di carcinogenicità sono in genere condotti a supporto della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo farmaco. Tuttavia, se vi è un motivo significativo di preoccupazione, si devono effettuare studi di carcinogenicità per garantire la sicurezza degli studi clinici. In questo caso, si può effettuare uno studio clinico di durata maggiore con monitoraggio frequente. In genere, per medicinali indicati per malattie gravi in adulti e bambini, gli studi di carcinogenicità possono essere conclusi dopo l'approvazione, sulla base del presupposto che un accesso precoce dei pazienti ai farmaci compensi gli eventuali rischi; in ogni caso quanto prima possono essere completati tutti gli esami tanto meglio è.

## **Allegati**

- **Presentazione: Sviluppo non clinico**

Size: 394,828 bytes, Format: .pptx

Presentazione sullo sviluppo non clinico dei farmaci. Questa presentazione si occupa degli obiettivi di sviluppo non clinico, attività di background (inclusa la fabbricazione del principio attivo necessario), tipi di studio non clinico, specifiche sulla creazione di modelli animali, considerazioni sulle tempistiche e sulla durata e risultati non clinici che potrebbero interrompere lo sviluppo di un composto candidato.

A2-2.02.4-v1.3