



ANEXO III – MÓDULO 2: VISÃO GERAL NÃO-CLÍNICA E RESUMOS NÃO-CLÍNICOS

MÓDULO 4: ORGANIZAÇÃO

Índice

MÓDULO 2: VISÃO GERAL NÃO-CLÍNICA E RESUMOS NÃO-CLÍNICOS.....	3
Princípios Gerais de Resumo e Visão Geral Não-Clínica.....	3
2.4 VISÃO GERAL NÃO-CLÍNICA	3
Aspectos Gerais.....	3
Conteúdo e Formato Estrutural.....	4
2.6 RESUMOS NÃO-CLÍNICOS ESCRITOS E TABULADOS	7
Resumos Não-Clínicos Escritos	7
Introdução.....	7
Questões Gerais de Apresentação.....	8
2.6.1 Introdução	9
2.6.2 Resumo Escrito da Farmacologia	10
2.6.3 Resumo Tabulado da Farmacocinética (ver Apêndice B).....	12
2.6.4 Resumo Escrito da Farmacocinética.....	12
2.6.5 Resumo Tabulado da Farmacocinética (ver Apêndice B).....	14
2.6.6 Resumo Escrito da Toxicologia.....	14
2.6.7 Resumo Tabulado de Toxicologia (ver Apêndice B).....	17
MÓDULO 4: RELATÓRIOS DE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS.....	19
4.1 Índice do Módulo 4	19
4.2 Relatórios de Estudos.....	19
4.3 Referência de Literatura	21
APÊNDICE A.....	22
Exemplos de Tabelas e Figuras para Resumos Escritos.....	22
APÊNDICE B.....	30



Os Resumos Não Clínicos Tabulados – ModelosOs Resumos Não Clínicos Tabulados – Modelos	30
APÊNDICE C	85
Os Resumos Não Clínicos Tabulados – Exemplos.....	85



MÓDULO 2: VISÃO GERAL NÃO-CLÍNICA E RESUMOS NÃO-CLÍNICOS

Princípios Gerais de Resumo e Visão Geral Não-Clínica

Este guia fornece recomendações para a harmonização da Visão Geral Não-Clínica, Resumos Não-Clínicos Escritos e Resumos Não-Clínicos Tabulados.

O objetivo primário dos Resumos Não-Clínicos Escrito e Tabulado deve ser fornecer uma sinopse factual abrangente dos dados não clínicos. A interpretação dos dados, a relevância clínica dos achados, a relação cruzada com os aspectos de qualidade do medicamento e as implicações dos achados não clínicos quanto ao uso seguro do medicamento (i.e., como aplicável ao texto de bula) devem ser abordadas na Visão Geral.

2.4 VISÃO GERAL NÃO-CLÍNICA

A visão geral não-clínica deve fornecer uma análise global integrada das informações no Documento Técnico Comum. Normalmente, a Visão Geral Não-Clínica não deve exceder 30 páginas.

Aspectos Gerais

A Visão Geral Não-Clínica deve apresentar uma análise integrada e crítica da avaliação farmacológica, farmacocinética e toxicológica do IFA. Caso existam guias específicos sobre a condução dos estudos, estes devem ser levados em consideração e qualquer desvio dessas diretrizes deve ser discutido e justificado. A estratégia de testes não-clínicos deve ser discutida e justificada. Deve ser informado se os estudos submetidos foram conduzidos sob os princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL). Qualquer associação entre achados não clínicos e as características de qualidade do medicamento, os resultados dos ensaios clínicos, ou efeitos observados com medicamentos relacionados deve ser indicada, conforme apropriado.

Com exceção de medicamentos biotecnológicos, uma análise das impurezas e produtos de degradação no IFA e no medicamento deve ser



incluída juntamente com o que é conhecido sobre seus potenciais efeitos farmacológicos e toxicológicos. Esta análise deve fazer parte da justificativa dos limites de impurezas propostos para o IFA e medicamento e ser adequadamente referenciada à documentação de qualidade. As implicações de quaisquer diferenças na quiralidade, forma química e perfil de impurezas entre o composto utilizado nos estudos não clínicos e o medicamento a ser comercializado devem ser discutidas. Para medicamentos biotecnológicos, a comparabilidade do material utilizado nos estudos não clínicos, estudos clínicos e proposto para comercialização deve ser avaliada. Se um medicamento incluir um novo excipiente, deve ser fornecida uma avaliação das informações relativas à sua segurança.

Para medicamentos contendo insumos vegetais, a análise de impurezas ou produtos de degradação deve ser apresentada quando citada na literatura técnico-científica.

Literatura científica relevante e as propriedades dos medicamentos relacionados devem ser levados em consideração. Caso sejam utilizados dados de literatura científica publicada, em substituição a estudos conduzidos pelo requerente, isto deve ser apoiado por uma justificativa apropriada que analise o desenho dos estudos e qualquer desvio das diretrizes disponíveis. Além disso, a disponibilidade de informações sobre a qualidade dos lotes do IFA utilizado nesses estudos referenciados deve ser discutida.

A Visão Geral Não Clínica deve conter citações adequadas de referências aos Resumos Tabulados, no seguinte formato: (Tabela X.X, Número do Estudo/Relatório).

Conteúdo e Formato Estrutural

A Visão Geral Não Clínica deve ser apresentada na seguinte sequência:

Visão geral da estratégia de estudo não clínico

Farmacologia

Farmacocinética



Toxicologia

Visão geral integrada e conclusões

Lista de referências da literatura

Devem ser avaliados os estudos conduzidos para estabelecer os efeitos farmacodinâmicos, o mecanismo de ação e eventos adversos potenciais e a significância de seus achados.

A avaliação da farmacocinética, toxicocinética e dados de metabolismo deve abordar a relevância dos métodos analíticos utilizados, dos modelos farmacocinéticos e dos parâmetros derivados. Pode ser apropriado se referir a uma análise mais detalhada de certas questões nos estudos de farmacologia e toxicologia (e.g., impacto do estado da doença, alterações na fisiologia, anticorpos anti-droga, considerações interespecies de dados toxicocinéticos). A inconsistência de dados deve ser discutida. Comparações de metabolismo interespecies e comparações de exposição sistêmica em animais e humanos (ASC, C_{max} , e outros parâmetros apropriados) devem ser discutidos e as limitações e utilidade dos estudos não clínicos para previsão de potenciais efeitos adversos em humanos devem ser destacadas.

A ocorrência, gravidade e duração dos efeitos tóxicos, sua dose-dependência e grau de reversibilidade (ou irreversibilidade) e diferenças relacionadas à espécie ou gênero devem ser avaliadas e características importantes discutidas, particularmente em relação a:

- farmacodinâmica
- sinais tóxicos
- causas de óbito
- achados patológicos
- atividade genotóxica – a estrutura química do IFA, seu mecanismo de ação e sua relação com substâncias genotóxicas conhecidas



- potencial carcinogênico no contexto da estrutura química do IFA, sua relação com carcinogênicos conhecidos, seu potencial genotóxico e dados de exposição
- risco carcinogênico para humanos – se dados epidemiológicos estiverem disponíveis, eles devem ser considerados
- fertilidade, desenvolvimento embriofetal, toxicidade pré e pós-natal
- estudos em animais jovens
- as consequências de uso antes e durante a gravidez, durante a lactação e durante o desenvolvimento pediátrico
- tolerância local
- outros estudos de toxicidade / estudos para esclarecer problemas especiais

A avaliação dos estudos toxicológicos deve ser organizada em uma ordem lógica para que todos os dados relevantes que elucidem um certo efeito / fenômeno sejam reunidos. A extrapolação dos dados de animais para humanos deve ser considerada em relação a:

- espécies animais utilizadas
- número de animais utilizados
- vias de administração empregadas
- posologias utilizadas
- duração do tratamento ou do estudo
- exposições sistêmicas em testes toxicológicos nas espécies estudadas nos níveis em que não foram observados eventos adversos e nas doses tóxicas, em relação às exposições em humanos na dose máxima recomendada. Recomenda-se a inclusão de tabelas e figuras resumindo essa informação
- efeito do IFA observado em estudos não clínicos em relação ao esperado ou observado em humanos

Se métodos alternativos aos estudos em animais forem empregados, sua validade científica deve ser discutida.



A Visão Geral Integrada e Conclusões devem definir claramente as características do medicamento como demonstrado pelos estudos não clínicos e chegar a conclusões lógicas, bem fundamentadas, que apoiem a segurança do medicamento para o uso clínico pretendido. As implicações dos achados não clínicos para a utilização segura do IFA por humanos devem ser discutidas, levando em consideração os achados de farmacologia, farmacocinética e toxicologia (e.g., impactos no texto de bula).

2.6 RESUMOS NÃO-CLÍNICOS ESCRITOS E TABULADOS

Resumos Não-Clínicos Escritos

Introdução

Este guia destina-se a auxiliar os autores na preparação de resumos não clínicos escritos de farmacologia, farmacocinética e toxicologia em um formato aceitável, e não a indicar quais estudos são necessários. Ele apenas indica um formato apropriado para os dados não clínicos que foram obtidos.

A sequência e conteúdo das seções do Resumo Não Clínico Escrito estão descritas abaixo. Deve-se enfatizar que nenhum guia pode cobrir todas as eventualidades e o bom senso e o propósito claro sobre as necessidades para atender a autoridade regulatória revisora são os melhores guias para construir um documento aceitável. Portanto, o requerente pode modificar o formato, se necessário, para fornecer a melhor apresentação possível das informações, a fim de facilitar o entendimento e avaliação dos achados.

Sempre que necessário, os efeitos relacionados à idade e ao gênero devem ser discutidos. Achados relevantes com estereoisômeros e/ou metabólitos devem ser incluídos, conforme apropriado. O uso consistente de unidades, bem como de tabelas de conversão, ao longo do resumo, é recomendável para facilitar sua avaliação.

Nas seções de Discussão e Conclusão, as informações entre os estudos e entre as espécies devem ser integradas e a exposição nos animais testados



deve estar relacionada à exposição em humanos, tendo em conta as doses máximas pretendidas.

Questões Gerais de Apresentação

Ordem de Apresentação das Informações dentro das Seções

Quando disponível, os estudos *in vitro* devem preceder os estudos *in vivo*.

Quando vários estudos do mesmo tipo precisarem ser resumidos dentro das seções de Farmacocinética e Toxicologia, eles devem ser ordenados por espécies, por via de administração, e, em seguida, por duração (a duração mais curta primeiro).

As espécies devem ser ordenadas da seguinte maneira:

- Camundongo
- Rato
- Hamster
- Outro roedor
- Coelho
- Cão
- Primata não-humano
- Outro mamífero não-roedor
- Não-mamíferos

As vias de administração devem ser ordenadas da seguinte maneira:

- A via de administração pretendida para uso humano
- Oral
- Intravenosa
- Intramuscular
- Intraperitoneal
- Subcutânea
- Inalatória
- Tópica
- Outra



Uso de Tabelas e Figuras

Embora seja previsto que os Resumos Não Clínicos Escritos sejam compostos principalmente por texto, algumas informações contidas neles podem ser comunicadas de maneira mais efetiva e/ou concisa através do uso de tabelas e figuras apropriadas. Exemplos de formatos que podem ser incluídos nos Resumos Escritos são apresentados no Apêndice A.

Para permitir aos autores flexibilidade na definição da estrutura ideal para os Resumos Escritos, tabelas e figuras devem, preferencialmente, ser incluídas no texto. Alternativamente, elas podem ser agrupadas no final de cada Resumo Não Clínico Escrito.

Ao longo do texto, citações de referência aos Resumos Tabulados devem ser incluídas, no seguinte formato: (Tabela X.X, Número do Estudo/Relatório).

Tamanho dos Resumos Não Clínicos Escritos

Embora não exista um limite de tamanho formal dos Resumos Não Clínicos Escritos, recomenda-se que o tamanho total dos três Resumos Não Clínicos Escritos, de maneira geral, não exceda 100-150 páginas.

Sequência dos Resumos Escritos e Resumos Tabulados

A seguinte ordem é recomendada:

- Introdução
- Resumo Escrito da Farmacologia
- Resumo Tabulado da Farmacologia
- Resumo Escrito da Farmacocinética
- Resumo Tabulado da Farmacocinética
- Resumo Escrito da Toxicologia
- Resumo Tabulado da Toxicologia

Conteúdo dos Resumos Não Clínicos Escritos e Tabulados

2.6.1 Introdução



O objetivo desta seção deve ser de apresentar ao revisor o medicamento e seu uso clínico proposto. Os principais elementos abaixo devem ser abordados:

- Breve informação sobre a estrutura do fármaco (preferencialmente, um diagrama da estrutura deve ser fornecido) e suas propriedades farmacológicas.
- Informações sobre a indicação clínica proposta, dose, e tempo de uso do medicamento.

2.6.2 Resumo Escrito da Farmacologia

No Resumo Escrito da Farmacologia, os dados devem ser apresentados na seguinte sequência:

- Breve Resumo
- Farmacodinâmica Primária
- Farmacodinâmica Secundária
- Farmacologia de Segurança
- Interações medicamentosas farmacodinâmicas
- Discussões e Conclusões
- Tabelas e Figuras (aqui ou incluído no texto)

2.6.2.1 Breve Resumo

Os principais achados dos estudos farmacológicos devem ser brevemente resumidos em aproximadamente 2 a 3 páginas. Esta seção deve iniciar como uma breve descrição do conteúdo do pacote de dados farmacológicos, apontando quaisquer aspectos significativos, como a inclusão/exclusão de dados específicos (e.g., falta de um modelo animal).

2.6.2.2 Farmacodinâmica Primária



Os estudos sobre farmacodinâmica **primária**¹ devem ser resumidos e avaliados. Sempre que possível, seria útil relacionar a farmacologia do medicamento com os dados disponíveis (em termos de seletividade, segurança, potência, etc.) de outros medicamentos da mesma classe.

2.6.2.3 Farmacodinâmica Secundária

Os estudos sobre farmacodinâmica¹ secundária devem ser resumidos por sistema orgânico, quando apropriado, e avaliados nesta seção.

2.6.2.4 Farmacologia de Segurança

Os estudos de farmacologia de segurança¹ devem ser resumidos e avaliados nesta seção. Em alguns casos, estudos de farmacodinâmica secundária podem contribuir para a avaliação de segurança, quando eles preveem ou avaliam potenciais efeitos adversos em humanos. Nestes casos, estes estudos de farmacodinâmica secundária devem ser considerados juntamente com os estudos de farmacologia de segurança.

2.6.2.5 Interações Medicamentosas Farmacodinâmicas

Se foram realizados, os estudos de interação farmacodinâmica entre fármacos devem ser brevemente resumidos nesta seção.

2.6.2.6 Discussões e Conclusões

Esta seção fornece uma oportunidade para discutir a avaliação farmacológica e considerar a significância de quaisquer problemas que surjam.

2.6.2.7 Tabelas e Figuras

As tabelas de texto e figuras podem ser incluídas em pontos apropriados ao longo do resumo, junto com o texto. Alternativamente, as tabelas e figuras podem ser incluídas no final do resumo.

¹ Ver Guia ICH S7, *Estudos de Farmacologia de Segurança para Produtos Farmacêuticos Humanos*, Nota 2. P. 8, para definições



2.6.3 Resumo Tabulado da Farmacocinética (ver Apêndice B)

2.6.4 Resumo Escrito da Farmacocinética

A sequência do Resumo Escrito da Farmacocinética deve ser a seguinte:

- Breve Resumo
- Métodos de Análise
- Absorção
- Distribuição
- Metabolismo
- Excreção
- Interações medicamentosas farmacocinéticas
- Outros Estudos Farmacocinéticos
- Discussões e Conclusões
- Tabelas e Figuras (aqui ou incluído no texto)

2.6.4.1 Breve Resumo

Os principais achados dos estudos farmacocinéticos devem ser brevemente resumidos em aproximadamente 2 a 3 páginas. Esta seção deve iniciar como uma breve descrição do escopo da avaliação farmacocinética, enfatizando, por exemplo, se as espécies e linhagens examinadas foram aquelas utilizadas nas avaliações farmacológicas e toxicológicas, e se as formulações utilizadas foram similares ou idênticas.

2.6.4.2 Métodos de Análise

Esta seção deve conter um breve resumo sobre os métodos de análise para as amostras biológicas, incluindo os limites de detecção e quantificação de uma metodologia analítica. Se possível, os dados de validação para o método analítico e estabilidade das amostras biológicas devem ser discutidos nesta seção. O potencial impacto de diferentes métodos de análise na interpretação dos resultados deve ser discutido nas seguintes seções relevantes.

2.6.4.3 Absorção



Os dados a seguir devem ser resumidos nesta seção:

- Absorção (extensão e taxa de absorção, estudos *in vivo* e *in situ*)
- Parâmetros cinéticos, bioequivalência e/ou biodisponibilidade (estudos PK soro/ plasma/ sangue)

2.6.4.4 Distribuição

Os dados a seguir devem ser resumidos nesta seção:

- Estudos de distribuição tecidual
- Ligação proteica e distribuição nas células sanguíneas
- Estudos de transferência placentária

2.6.4.5 Metabolismo (comparação interespecies)

Os dados a seguir devem ser resumidos nesta seção:

- Estruturas químicas e quantidade de metabólitos nas amostras biológicas
- Possíveis vias metabólicas
- Metabolismo pré-sistêmico (efeitos de primeira passagem gastrointestinais/ hepáticos)
- Metabolismo *in vitro*, incluindo estudos P450
- Indução e inibição enzimática

2.6.4.6 Excreção

Os dados a seguir devem ser resumidos nesta seção:

- Vias e extensão da excreção
- Excreção no leite

2.6.4.7 Interações Medicamentosas Farmacocinéticas

Caso tenham sido realizados, os estudos não clínicos de Interações medicamentosas farmacocinéticas (*in vitro* e/ou *in vivo*) devem ser brevemente resumidos nesta seção.

2.6.4.8 Outros Estudos Farmacocinéticos



Caso tenham sido realizados em modelos não clínicos da doença (e.g., animais com insuficiência renal), eles devem estar resumidos nesta seção.

2.6.4.9 Discussões e Conclusões

Esta seção fornece uma oportunidade para discutir a avaliação farmacocinética e para considerar a significância de quaisquer problemas que surjam.

2.6.4.10 Tabelas e Figuras

As tabelas de texto e figuras podem ser incluídas em pontos apropriados ao longo do resumo, junto com o texto. Alternativamente, existe a opção de incluir as tabelas e figuras no final do resumo.

2.6.5 Resumo Tabulado da Farmacocinética (ver Apêndice B)

2.6.6 Resumo Escrito da Toxicologia

A sequência do Resumo Escrito de Toxicologia deve ser a seguinte:

- Breve Resumo
- Toxicidade de Dose Única
- Toxicidade de Doses Repetidas
- Genotoxicidade
- Carcinogenicidade
- Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento
- Estudos em Animais Jovens
- Tolerância Local
- Outros Estudos de Toxicidade
- Discussões e Conclusões
- Tabelas e Figuras (aqui ou incluídas no texto)

2.6.6.1 Breve Resumo

Os principais achados dos estudos toxicológicos devem ser brevemente resumidos em poucas páginas (geralmente não mais do que 6). Nesta seção, a extensão da avaliação toxicológica pode ser indicada pelo uso de



uma tabela listando os principais estudos toxicológicos (os resultados não devem ser apresentados nesta tabela), por exemplo:

PROGRAMA TOXICOLÓGICO

Tipo e Duração do Estudo	Via de Administração	Espécies	Substância administrada*
Toxicidade de dose única	v.o. e i.v.	Rato e camundongo	Druga mãe
Toxicidade de dose única	v.o. e i.v.	Rato e camundongo	Metabólito X
Toxicidade de doses repetidas			
1 mês	v.o.	Rato e cachorro	Druga mãe
6 meses	v.o.	Rato	Druga mãe
9 meses,	v.o.	Cão	Druga mãe
etc.			

* Esta coluna é necessária somente se metabólitos forem investigados.

O escopo da avaliação toxicológica deve ser descrito em relação ao uso clínico proposto. Deve ser incluído comentário acerca do cumprimento dos princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL) na condução dos estudos.

2.6.6.2 Toxicidade de Dose Única

Os dados de dose única devem ser brevemente resumidos, ordenados por espécie, por via de administração. Em alguns casos, pode ser útil fornecer os dados na forma de uma tabela.

2.6.6.3 Toxicidade de Doses Repetidas (incluindo avaliação toxicocinética de suporte)

Os estudos devem ser resumidos, ordenados por espécies, por via de administração, e por duração, fornecendo detalhes resumidos da metodologia, e destacando achados importantes (e.g., natureza e gravidade da toxicidade no órgão-alvo, relações dose (exposição) /resposta, níveis em que não se observaram eventos adversos, etc.). Os estudos não



pivotalis podem ser resumidos em menos detalhes (estudos pivotalis são os estudos BPL definitivos especificados pelo Guia ICH M3).

2.6.6.4 Genotoxicidade

Os estudos podem ser brevemente resumidos na seguinte ordem:

- sistema celular in vitro de não-mamíferos
- sistema celular in vitro de mamíferos
- sistema de mamíferos in vivo (incluindo avaliação toxicocinética de suporte)
- outros sistemas

2.6.6.5 Carcinogenicidade (incluindo avaliações toxicocinéticas de suporte)

Um breve racional deve explicar por que os estudos foram escolhidos, e o embasamento para a seleção da dose alta. Os estudos individuais devem ser resumidos na seguinte ordem:

- Estudos de longo prazo (ordenado por espécie; incluindo estudos para determinar a faixa de dose que não podem ser adequadamente incluídos sob toxicidade de dose repetida ou farmacocinética)
- Estudos de curto ou médio prazo (incluindo os estudos para determinar a faixa de dose que não podem ser adequadamente incluídos sob toxicidade de doses repetidas ou farmacocinética)
- Outros estudos

2.6.6.6 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento (incluindo estudos para determinação de doses e avaliações toxicocinéticas de suporte)

Os estudos devem ser resumidos na seguinte ordem, fornecendo breves detalhes sobre a metodologia e destacando achados importantes:

- Fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce
- Desenvolvimento embrionário e fetal
- Desenvolvimento pré e pós-natal, incluindo função materna



- Estudos de doseamento na prole (animais jovens), se tais estudos forem realizados

Se forem utilizados desenhos de estudos modificados, os subtítulos devem ser modificados em conformidade.

2.6.6.7 Tolerância Local

Se estudos de tolerância local tiverem sido realizados, eles devem ser resumidos por espécie, via de administração, e duração, fornecendo breves detalhes da metodologia e destacando achados importantes.

2.6.6.8 Outros Estudos de Toxicidade (se disponíveis)

Se outros estudos forem realizados, eles devem ser resumidos. Quando apropriado, deve ser fornecido o racional para a condução dos estudos.

- Antigenicidade
- Imunotoxicidade
- Estudos mecanísticos (se não for relatado em outro lugar)
- Dependência
- Estudos sobre metabólitos
- Estudos sobre impurezas
- Outros estudos

2.6.6.9 Discussões e Conclusões

Esta seção deve fornecer uma oportunidade para discutir a avaliação toxicológica e a significância de quaisquer problemas que surjam. São recomendadas tabelas e figuras resumindo estas informações.

2.6.6.10 Tabelas e Figuras

As tabelas de texto e figuras podem ser incluídas em pontos apropriados ao longo do resumo, junto com o texto. Alternativamente, as tabelas e figuras podem ser incluídas no final do resumo.

2.6.7 Resumo Tabulado de Toxicologia (ver Apêndice B)



Resumos Não Clínicos Tabulados

Recomenda-se que as tabelas de resumo sobre as informações não clínicas no Documento Técnico Comum sejam fornecidas no formato descrito neste guia. Os requerentes podem modificar o formato se necessário, para fornecer a melhor apresentação possível das informações e facilitar o entendimento e avaliação dos resultados.

Este Guia não tem como objetivo indicar quais estudos são necessários, apenas recomendar como tabular os resultados do estudo, se um estudo foi realizado. Os requerentes podem precisar adicionar ou excluir alguns itens do formato descrito, quando apropriado. Um formato tabular pode conter resultados de vários estudos. Alternativamente, pode ser apropriado citar os resultados de um estudo em vários formatos tabulares.

Os formatos recomendados para as tabelas nos Resumos Não Clínicos Tabulados são fornecidos nos Apêndices B e C. O Apêndice B contém modelos para uso na preparação das tabelas. Os modelos são comentados (em itálico) para orientar sua preparação. (As informações em itálico devem ser excluídas quando as tabelas estiverem preparadas) O Apêndice C fornece exemplos das tabelas de resumo. O objetivo dos exemplos é fornecer orientações adicionais sobre o conteúdo e formato sugeridos dos Resumos Tabulados. Entretanto, é de responsabilidade do requerente decidir sobre a melhor apresentação dos dados para cada medicamento. Os autores devem ter em mente que, em algumas regiões, uma revisão dos Resumos Tabulados (juntamente com os Resumos Escritos) representa a revisão primária da informação não clínica. A apresentação dos dados nos formatos fornecidos como modelos e exemplos deve garantir que um nível suficiente de detalhes esteja disponível para o revisor e fornecer visões concisas das informações relatadas.

Quando um estudo em animal jovem for conduzido, ele deve ser tabulado usando o modelo apropriado para o tipo do estudo.



A ordem de apresentação fornecida para os Resumos Não Clínicos Escritos deve ser seguida para a apresentação das tabelas dos Resumos Não Clínicos Tabulados.

MÓDULO 4: RELATÓRIOS DE ESTUDOS NÃO CLÍNICOS

Este guia apresenta um formato acordado para a organização dos relatórios não clínicos no Documento Técnico Comum para petições que serão submetidas à Autoridades Regulatórias. Este guia não tem como objetivo indicar quais estudos são necessários. Ele apenas indica um formato apropriado para os dados não clínicos que foram adquiridos.

A localização adequada para os dados individuais dos animais é no relatório do estudo ou como um apêndice ao relatório do estudo.

4.1 Índice do Módulo 4

Deve ser fornecido um índice listando todos os relatórios de estudos não clínicos e dando a localização exata de cada relatório de estudo no Documento Técnico Comum.

4.2 Relatórios de Estudos

Os relatórios de estudos devem ser apresentados na seguinte ordem:

4.2.1 Farmacologia

- 4.2.1.1 Farmacodinâmica Primária
- 4.2.1.2 Farmacodinâmica Secundária
- 4.2.1.3 Farmacologia de Segurança
- 4.2.1.4 Interações Medicamentosas Farmacocinéticas

4.2.2 Farmacocinética

- 4.2.2.1 Métodos Analíticos e Relatórios de Validação (se estiverem disponíveis relatórios separados)
- 4.2.2.2 Absorção
- 4.2.2.3 Distribuição
- 4.2.2.4 Metabolismo



- 4.2.2.5 Excreção
- 4.2.2.6 Interações Medicamentosas Farmacocinéticas
- 4.2.2.7 Outros Estudos Farmacocinéticos
- 4.2.3 Toxicologia
 - 4.2.3.1 Toxicidade de Dose Única (ordenado por espécies e vias de administração)
 - 4.2.3.2 Toxicidade de Doses Repetidas (ordenado por espécies, por via de administração, por duração: incluindo avaliações toxicocinéticas de suporte)
 - 4.2.3.3 Genotoxicidade
 - 4.2.3.3.1 *In vitro*
 - 4.2.3.3.2 *In vivo* (incluindo avaliações toxicocinéticas de suporte)
 - 4.2.3.4 Carcinogenicidade (incluindo avaliações toxicocinéticas de suporte)
 - 4.2.3.4.1 Estudos de longo prazo (ordenados por espécies: incluindo estudos para determinar a faixa de dose que não podem ser adequadamente incluídos sob toxicidade de doses repetidas ou farmacocinética)
 - 4.2.3.4.2 Estudos de curto ou médio prazo (incluindo os estudos para determinar a faixa de dose que não podem ser adequadamente incluídos sob toxicidade de doses repetidas ou farmacocinética)
 - 4.2.3.4.3 Outros estudos
 - 4.2.3.5 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento (incluindo os estudos para determinar a faixa de dose e avaliações toxicocinéticas de suporte) (se forem utilizados desenhos de estudos modificados, os



subtítulos seguintes devem ser modificados em conformidade)

- 4.2.3.5.1 Fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce
- 4.2.3.5.2 Desenvolvimento embrionário e fetal
- 4.2.3.5.3 Desenvolvimento pré e pós-natal, incluindo função materna
- 4.2.3.5.4 Estudos em que a prole (animais juvenis) é doseada e / ou avaliada, se tais estudos foram realizados
- 4.2.3.6 Tolerância local
- 4.2.3.7 Outros estudos de toxicidade (se disponíveis)
 - 4.2.3.7.1 Antigenicidade
 - 4.2.3.7.2 Imunotoxicidade
 - 4.2.3.7.3 Estudos mecanísticos (se não incluídos em outro local)
 - 4.2.3.7.4 Dependência
 - 4.2.3.7.5 Metabólitos
 - 4.2.3.7.6 Impurezas
 - 4.2.3.7.7 Outros

4.3 Referência de Literatura



APÊNDICE A

Exemplos de Tabelas e Figuras para Resumos Escritos

As tabelas e figuras no Apêndice A são apresentados meramente como exemplos. Os requerentes devem fornecer tabelas e figuras utilizando um formato apropriado para o medicamento.

As referências do estudo devem ser incluídas na tabela ou texto.

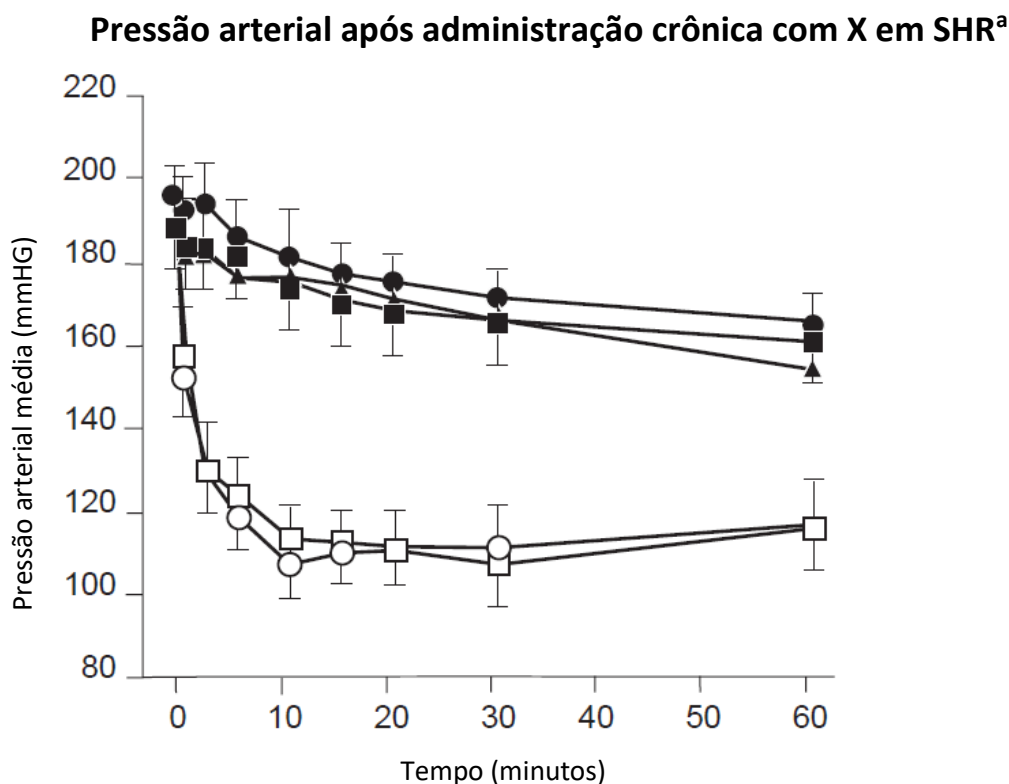
As tabelas devem incluir estatísticas, se apropriado.


Tabela X
**Ligação de X e seus Principais Metabólitos e Comparadores a Receptores
 X_2 e X_3**

Substância	X_2	X_2	X_3	X_3
	$K_i1(nM)$	$K_i2(nM)$	$K_i1(nM)$	$K_i2(nM)$
1	538	2730	691	4550
2	2699	1050	2,0	181
3	578	14,4	141	10400
4	20	100	10,7	7,9
5	2100	3,1	281	28
6	7,5	8,4	44	2,8
7	3,11	3,76	1,94	1,93

K_i1 e K_i2 representam os sítios de ligação de alta e baixa afinidade, respectivamente (Dados do Número do Estudo).

Figura X



Pressão arterial após administração crônica com X em SHR^a[ref]. Efeito hipotensivo de infusão salina i.v. durante 5 minutos (σ) comparado com X, 3 mg/kg infusão i.v. para SHR pré-tratados duas vezes ao dia com solução salina, 1 mL/kg v.o., por 7 (μ) ou 14 (π) dias, ou X, 25 mg/kg v.o., por 7 (λ) ou 14 (ν) dias. Significados estatísticos de pré-tratados com salina: $p < 0,05$, todos os pontos após o desafio $p < 0,01$. Valor representa média \pm s.e.m.

^aSHR = rato hipertenso espontâneo (n=5 por grupo)


Tabela X

Parâmetros farmacocinéticos modelo-independentes para X em camundongos após doses orais únicas em 2, 10 e 30 mg/kg [ref]

Parâmetro (unidade)	Valor do Parâmetro						
	Sexo	Machos			Fêmeas		
Dose (mg/kg)		2	10	30	2	10	30
C _{max} (ng/mL)		4,9	20,4	30,7	5,5	12,9	28,6
T _{max} (h)		0,8	0,4	0,3	0,4	0,5	0,3
ASC _{0-t} (ng.h/mL)		21,6	80,5	267	33,3	80	298
ASC _{0-inf} (ng.h/mL)		28,3	112	297	40,2	90	327

Parâmetros farmacocinéticos foram determinados em plasma combinado de três animais em cada tempo

Tabela X

Excreção de material radioativo após dose única de [¹⁴C]X em um camundongo macho [ref]

Dose (mg/kg)/ via de administração	Porcentagem da dose administrada		
	Urina*	Fezes	Total ⁺
2,8 i.v.	88,1 ± 7,4	5,5 ± 0,7	93,6 ± 6,9
8,8 v.o..	89,4 ± 4,7	6,9 ± 1,4	95,3 ± 3,4

A excreção foi determinada mais de 168 horas após a administração
 Valores são médias ± D.P (n = 5 para v.o. e 5 para i.v.)

* - inclui radioatividade na lavagem de gaiolas (22,1% após v.o. e 21,7% após i.v)

+ - inclui radioatividade na carcaça


Tabela X

Concentrações de material radioativo nos tecidos de ratos machos após dose única intravenosa de [¹⁴C]X em 1,75 mg/kg [refs]

Tecido	Concentração (ng equiv.*/g)				
	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h
Sangue	105	96,6	2,34	2,34	3,65
Plasma	142	175	3,12	ND	ND
Adrenais	656	49,2	14,3	9,63	ND
Medula óssea	359	31,5	ND	ND	ND
Cérebro	116	9,37	ND	ND	ND
Olhos	124	28,9	4,69	ND	ND
Tecido adiposo	490	44,0	10,2	6,25	5,47
Coração	105	26,6	ND	ND	ND
Rins	1280	651	21,6	13,3	9,63
Intestino grosso	570	2470	39,3	12,0	ND
Fígado	875	380	133	87,7	64,6
Pulmões	234	59,1	7,55	ND	ND

* - ng de base livre equivalente/g

N = 5 animais/ponto no tempo

ND – Não Detectado


Tabela X
Excreção de material radioativo após doses únicas de [¹⁴C]X em ratos machos [refs]

Dose (mg/kg)/ via de administração		Porcentagem da dose administrada			
		Urina	Fezes	Bile	Total
1,75	i.v.	61,3 ± 9,3	30,3 ± 4,1	-	95,2 ± 5,0
1,75	v.o.	57,4 ± 3,8	37,0 ± 3,4	-	95,2 ± 1,5
2	v.o.	72,3 ± 0,8	26,9 ± 1,9	-	99,5 ± 1,1
20	v.o.	23,5 ± 6,3	0,5 ± 0,2	76,0 ± 5,9	100 ± 0,8
220	v.o.	67,1 ± 9,0	24,8 ± 5,0	-	93,3 ± 6,8

A excreção foi determinada em um período de 168 horas em ratos Wistar: os valores são médias ± DP. (n = 5); - não testado; Total inclui radioatividade nas carcaças e lavagem das gaiolas.


Tabela X

Dados comparativos de farmacocinética e exposição sistêmica a X após administração oral em camundongos, ratos, cachorros e pacientes [ref]

Espécies (formulação)	Dose (mg/kg/dia)	Exposição sistêmica (plasma)		Referências
		C _{max} (ng/ml)	ASC (ng.h/mL)#	
Homem (comprimido)	0,48 [§]	36,7	557	X
Camundongo (solução)	8,8	68,9 (1,9)*	72,7 (0,2)*	Y
	21,9	267 (7,3)*	207 (0,5)*	
	43,8	430 (11,7)*	325 (0,7)&	
Rato (solução)	50	479 (13,0)*	1580 (2,8)*	Z
Cães (solução)	1,5	5,58 (0,2)*	15,9 (<0,1)*	V
	5	24,8 (0,7)*	69,3 (0,1)*	
	15	184 (5,0)*	511 (0,9)*	

Os dados apresentados são para animais machos e fêmeas, depois da administração oral da dose diária repetida (no final do estudo de camundongos de 60 dias, do estudo de ratos de 14 dias, e do estudo de cães de 1 ano). Os dados para o homem foram extrapolados a partir dos dados de dose normalizada, obtidos em pacientes masculinos e femininos seguindo o regime t.i.d.

- ASC₀₋₆ no camundongo, ASC_{0-t} no rato e no cão, e dose normalizada ASC_{0-t} x 24 no homem. § - calculado a partir da dose total diária, assumindo um peso corporal de 50 kg para o homem. * - os números entre parênteses representam razões de exposição entre os animais e pacientes.


Tabela X
Incidência de Lesões Celulares Intersticiais Proliferativas (Leydig) em Ratos [ref]

Lesão	Dose dos Grupos			
	Controle	3 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
Hiperplasia (apenas)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Adenoma (apenas)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Adenoma + Hiperplasia	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Total*	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)

* Adenoma e/ou Hiperplasia



APÊNDICE B

Os Resumos Não Clínicos Tabulados – ModelosOs Resumos Não Clínicos Tabulados – Modelos

- 2.6.3 Farmacologia
 - 2.6.3.1 Farmacologia: Visão Geral
 - 2.6.3.2 Farmacodinâmica Primária*
 - 2.6.3.3 Farmacodinâmica Secundária*
 - 2.6.3.4 Farmacologia de Segurança
 - 2.6.3.5 Interações Medicamentosas Farmacodinâmicas
- 2.6.5 Farmacocinética
 - 2.6.5.1 Farmacocinética: Visão Geral
 - 2.6.5.2 Métodos Analíticos e Relatórios de Validação*
 - 2.6.5.3 Farmacocinética: Absorção após Dose Única
 - 2.6.5.4 Farmacocinética: Absorção após Doses Repetidas
 - 2.6.5.5 Farmacocinética: Distribuição nos Órgãos
 - 2.6.5.6 Farmacocinética: Ligação com Proteína Plasmática
 - 2.6.5.7 Farmacocinética: Estudo em Animais Prenhes ou Lactantes
 - 2.6.5.8 Farmacocinética: Outros Estudos de Distribuição
 - 2.6.5.9 Farmacocinética: Metabolismo *In Vivo*



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

- 2.6.5.10 Farmacocinética: Metabolismo *In Vitro*
- 2.6.5.11 Farmacocinética: Possíveis Vias Metabólicas
- 2.6.5.12 Farmacocinética: Indução/Inibição de enzimas que Metabolizam o Medicamento
- 2.6.5.13 Farmacocinética: Excreção
- 2.6.5.14 Farmacocinética: Excreção pela Bile
- 2.6.5.15 Farmacocinética: Interações Medicamentosas
- 2.6.5.16 Farmacocinética: Outros
- 2.6.7 Toxicologia
 - 2.6.7.1 Toxicologia: Visão Geral
 - 2.6.7.2 Toxicocinética: Visão Geral dos Estudos Toxicocinéticos
 - 2.6.7.3 Toxicocinética: Visão Geral dos Dados Toxicocinéticos
 - 2.6.7.4 Toxicocinética: IFA
 - 2.6.7.5 Toxicidade de Dose Única
 - 2.6.7.6 Toxicidade de Doses Repetidas: Estudos Não Pivotaes
 - 2.6.7.7 Toxicidade de Doses Repetidas: Estudos Pivotaes
 - 2.6.7.8 Genotoxicidade: *In Vitro*
 - 2.6.7.9 Genotoxicidade: *In vivo*
 - 2.6.7.10 Carcinogenicidade



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

- 2.6.7.11 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento: Estudos Não Pivotaís
- 2.6.7.12 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento – Fertilidade e Desenvolvimento Embrionário Precoce à Implantação (Fundamental)
- 2.6.7.13 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento – Efeitos sobre o Desenvolvimento Embrionário e Fetal (Pivotal)
- 2.6.7.14 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento – Efeitos no Desenvolvimento Pré e Pós-Natal, Incluindo Função Materna (Pivotal)
- 2.6.7.15 Estudos em Animais Jovens^a
- 2.6.7.16 Tolerância Local
- 2.6.7.17 Outros Estudos de Toxicidade

*: Resumo Tabulado opcional. É preferível incluir tabelas textuais e figuras com o Resumo Não Clínico Escrito.

^a: Quando um estudo em animal jovem for conduzido, ele deve ser tabelado utilizando o modelo adequado para o tipo de estudo, e localizado na Seção 2.6.7.15.


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.3.1 Farmacologia
Visão Geral
Substância Teste: (1)

<u>Tipo de Estudo</u>	<u>Sistema de Teste</u>	<u>Forma de Administração</u>	<u>Local dos Testes</u>	<u>Número do Estudo</u> (4)	<u>Localização</u> <u>Vol.</u> <u>Seção</u>
					(3)
Farmacodinâmica Primária (2)					
Farmacodinâmica Secundária					
Farmacologia de Segurança					
Interações Medicamentosas					
Farmacodinâmicas					

- Notas:*
- (1) *DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês (International Nonproprietary Name – INN)*
 - (2) *Deve haver uma linha para cada relatório farmacológico, na mesma ordem do CTD. Os relatórios que contêm uma Declaração de Conformidade BPL, deve estar identificada em uma nota de rodapé.*
 - (3) *A localização do Relatório Técnico no CTD deve ser indicada*
 - (4) *Ou Número do Relatório (em todas as tabelas)*


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.3.4 Farmacologia de Segurança (1)
Substância Teste: (2)

Sistemas Orgânicos Avaliados	Espécies/ Linhas	Forma de Administração	Doses^a (mg/kg)	Gênero e No. por Grupo	<u>Achados</u> <u>Significativos</u>	Conformidade <u>BPL</u>	Número do <u>Estudo(3)</u>
---	-----------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------	---	--------------------------------	---

- Notas: (1) Todos os estudos de farmacologia de segurança devem ser resumidos
- (2) DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês International Nonproprietary Name – INN.
- (3) Ou Número do Relatório (em todas as tabelas)
- a - Dose única, a menos que especificado de outra forma.


2.6.5.1 Farmacocinética
Visão Geral
Substância Teste: (1)

<u>Tipo de Estudo</u>	<u>Sistema de Teste</u>	<u>Forma de Administração</u>	<u>Local dos Testes</u>	<u>Número do Estudo</u>	<u>Localização Vol. Seção</u>
Absorção (2)					(3)
Distribuição					
Metabolismo					
Excreção					
Interações Farmacocinéticas entre Fármacos					
Outros					

Notas: (1) DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês International Nonproprietary Name – INN

(2) Deve haver uma linha para cada relatório farmacocinético, na mesma ordem do CTD. Os relatórios que contêm uma Declaração de Conformidade BPL, deve estar identificada em uma nota de rodapé.

(3) A localização do Relatório Técnico no CTD deve ser indicada


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.5.3 Farmacocinética: Absorção após Dose Única
Substância Teste: (1)
Localização no CTD: Vol. Seção:
Estudo No.
Espécies
Gênero (M/F) / Número de Animais:
(4)
Condição de Alimentação:
Veículo/ Formulação:
Forma de Administração:
Dose (mg/kg):
Amostra (sangue total, plasma, soro etc.):
Analito:
Teor (2):
Parâmetros PK:
Informação Adicional: (3)

Notas: (1) DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês International Nonproprietary Name – INN

(2) Por exemplo, HPLC, LSC com substância marcada com ¹⁴C

(3) Por exemplo, breve texto de achados, diferenças das espécies, diferenças de gêneros, dose dependência, ou comentários especiais.

(4) Deve haver uma coluna para cada estudo realizado. Para comparação, informações representativas sobre humanos na dose máxima recomendada devem ser incluídas



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

2.6.5.4 Farmacocinética: Absorção após Doses Repetidas

Substância Teste:

[Os dados podem ser tabulados conforme o formato de 2.6.5.3, se aplicável.]


Formato A
2.6.5.5 Farmacocinética: Distribuição nos órgãos
Substância Teste:
Localização no CTD: Vol. Seção:
Estudo No.
Espécies
Gênero (M/F)/ Número de Animais:
Condição de Alimentação:
Veículo/ Formulação:
Forma de Administração:
Dose (mg/kg):
Radionuclídeo:
Atividade Específica:
Tempo de Amostragem:

Tecidos/órgãos	Concentração (unidade)					t _{1/2?}
	T(1)	T(2)	T(3)	T(4)	T(5)	

Informações adicionais:


Formato Alternativo B
2.6.5.5 Farmacocinética: Distribuição nos órgãos
Substância Teste:
Localização no CTD: Vol. Seção:
Estudo No.
Espécies
Gênero (M/F)/ Número de Animais:
Condição de Alimentação:
Veículo/ Formulação:
Forma de Administração:
Dose (mg/kg):
Radionuclídeo:
Atividade Específica:
Analito/teor (unidade):
Tempo de Amostragem:

Tecidos/órgãos	C _t		Último ponto de tempo			ASC	t _{1/2?}
	conc.	T/P ¹⁾	conc.	T/P ¹⁾	Tempo		

Informações adicionais:
¹⁾ [Tecido]/[Plasma]


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.5.6 Farmacocinética: Ligação com Proteína Plasmática
Substância Teste:
Sistema de estudo:
Órgão alvo, Sistema de teste e método:

<u>Espécies</u>	<u>Conc. testada</u>	<u>% Ligada</u>	Estudo No.	<u>Localização no CTD</u>	
				<u>Vol.</u>	<u>Seção</u>
<hr/>					

Informações Adicionais:

**2.6.5.7 Farmacocinética: Estudo em Animais Prenhes ou Lactantes (1)**

Substância Teste: (2)
Localização no CTD: Vol. Seção:
Estudo No.

Transferência placentária**Espécies:****Dia de gestação/ Número de animais:****Veículo/ Formulação:****Forma de Administração:****Dose (mg/kg):****Analito:****Teor:****Tempo (h)****Concentração/ Quantidade (% da dose)****DAM progenitora (3):****Feto (3):****Informações Adicionais:****Excreção pelo leite**

Localização no CTD: Vol. Seção:
Estudo No.

Espécies:**Data da lactação/ Número de animais:****Condições de alimentação:****Veículo/ Formulação:****Forma de Administração:****Dose (mg/kg):****Analito:**

**MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019****Teor:****Tempo [h]****Concentração:****Leite:****Plasma:****Leite/ plasma:****Neonatos:****Informações Adicionais:****Notas para a Tabela 2.6.5.7**

- (1) Mesmo se os dados forem obtidos em estudos de toxicologia de reprodução, eles devem ser apresentados nesta tabela.
- (2) DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês International Nonproprietary Name – INN
- (3) O tecido amostrado deve ser descrito; por exemplo, plasma para DAM progenitora, concentrações fetais.



2.6.5.8 Farmacocinética: Outros Estudos de Distribuição

Substância Teste:


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.5.9 Farmacocinética: Metabolismo *In Vivo*
Substância Teste:
Gênero (M/F) / Número de Animais:
Condição de Alimentação:
Veículo/ Formulação:
Forma de Administração:
Dose (mg/kg):
Radionuclídeo:
Atividade Específica:

<u>Espécies</u>	<u>Amostra</u>	Tempo ou Período da Amostragem	% da Dose na Amostra	<u>% da Substância na Amostra</u>			Estudo No.	<u>Localização no CTD</u>	
				Progenitor	M1	M2		Vol	Seção
	Plasma								
	Urina								
	Bile								
	Fezes								
	Plasma								
	Urina								
	Bile								
	Fezes								



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Plasma
Urina
Bile
Fezes

**Informações
adicionais:**

Nota: Dados humanos devem ser incluídos para comparação, se disponível.

2.6.5.10 Farmacocinética: Metabolismo *In Vitro*

Substância Teste:

Localização no CTD: Vol. Seção:

Estudo No.

Sistema de estudo:

Tempo

Concentração:

Substâncias

Progenitores

M-1

M-2

Informações Adicionais:

Nota: Dados humanos devem ser incluídos para comparação, se disponíveis.

**2.6.5.11 Farmacocinética: Possíveis Vias Metabólicas****Substância Teste:**

(Ilustrar o possível mapa metabólico indicando as espécies em que as reações metabólicas ocorreram.)



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

2.6.5.12 Farmacocinética: Indução/Inibição das Enzimas que Metabolizam o Medicamento

Substância Teste:

**Localização no CTD: Vol. Seção:
Estudo No.**

Nota: Apenas os Estudos Não clínicos

Tipo de estudo:

Método:

Achados tabelados:

Informações Adicionais:



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

2.6.5.13 Farmacocinética: Excreção

Substância Teste:

Espécies _____

Gênero (M/F) / Número de _____

Animais: (3)

Condição de Alimentação: _____

Veículo/ Formulação: _____

Forma de Administração: _____

Dose (mg/kg): _____

Analito _____

Ensaio _____

Via de excreção (4)

	<u>Urina</u>	<u>Fezes</u>	<u>Total</u>	<u>Urina</u>	<u>Fezes</u>	<u>Total</u>	<u>Urina</u>	<u>Fezes</u>	<u>Total</u>	<u>Urina</u>	<u>Fezes</u>	<u>Total</u>
Tempo												
0 – T h												

Número do estudo _____

Localização no CTD _____

Informações Adicionais: (2)

- Notas:
- (1) DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês International Nonproprietary Name – INN
 - (2) Por exemplo, texto breve de achados, diferenças das espécies, diferenças de gêneros, dose dependência ou comentários especiais.
 - (3) . Deve haver uma coluna para cada estudo realizado. Para comparação, informações representativas sobre humanos na dose máxima recomendada devem ser incluídas. Pode ser combinada com a tabela de Absorção, se apropriado.
 - (4) Outras vias (e.g., biliar, respiratória) devem ser adicionadas, se realizadas.

**2.6.5.14 Farmacocinética: Excreção pela Bile****Substância Teste:**

[Os dados podem ser tabelados conforme o formato de 2.6.5.13, se aplicável.]



2.6.5.15 Farmacocinética: Interações Medicamentosas

Substância Teste:

Localização no CTD: Vol. Seção:

Estudo No.

Tipo de estudo:

Método:

Achados tabelados:

Informações Adicionais:

**2.6.5.16 Farmacocinética: Outros****Substância Teste:****Localização no CTD: Vol. Seção:****Estudo No.****Tipo de estudo:****Método:****Achados tabelados:****Informações Adicionais:**


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.1 Toxicologia
Visão Geral
Substância Teste: (1)

<u>Tipo de Estudo</u>	<u>Espécies e Linhagens</u>	<u>Forma de Administração</u>	<u>Duração da Dose</u> <u>Doses (mg/kg^a)</u>	<u>Conformidade BPL</u>	<u>Centro de Pesquisa</u>	<u>Número do Estudo</u>	<u>Localização Vol. Seção</u>
Toxicidade Dose Única	(2)						(3)
Toxicidade Doses Repetidas							
Genotoxicidade							
Carcinogenicidade							
Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento							
Tolerância Local							
Outros Estudos de Toxicidade							

- Notas:
- (1) DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês (International Nonproprietary Name – INN)
 - (2) Deve haver uma linha para cada relatório toxicológico, na mesma ordem que o CTD.
 - (3) A localização do Relatório técnico no CTD deve ser indicada.

a – Ao menos que outro seja especificado. Para Toxicidade de Doses Repetidas, o maior NOEL (*No Observed Adverse-Effect Level* - Nível de efeito adverso não observado) deve ser sublinhado.


2.6.7.2 Toxicocinética
Visão Geral dos Estudos Toxicocinéticos
Substância Teste: (1)

<u>Tipo de Estudo</u> (2)	<u>Sistema Testado</u>	<u>Forma de Administração</u>	<u>Doses (mg/kg)</u>	<u>Conformidade BPL</u>	<u>Número do Estudo</u>	<u>Localização</u> Vol. Seção (3)	
------------------------------	------------------------	-------------------------------	----------------------	-------------------------	-------------------------	---	--

- Notas:**
- (1) *DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês International Nonproprietary Name – INN*
 - (2) *Deve haver uma linha para cada relatório toxicocinético, na mesma ordem que o CTD (Seção 3, Toxicologia).*
 - (3) *A localização do Relatório Técnico no CTD deve ser indicada.*

**2.6.7.3 Toxicocinética****Visão Geral dos Dados Toxicocinéticos****Substância Teste: (1)****(2)**

- Notas:**
- (1) *DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês International Nonproprietary Name – INN*
 - (2) *Um resumo de 2 a 3 páginas (tabelas e/ou figuras) dos dados toxicocinéticos no estado de equilíbrio devem ser preparados em um formato que facilite a comparação entre as espécies, incluindo humanos.*


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.4 Toxicologia
Insumo Farmacêutico Ativo
Substância Teste: (1)

<u>No. Lote</u>	<u>Pureza (%)</u>	<u>Impurezas Especificadas ()</u>	<u>Número do Estudo</u>	<u>Tipo de Estudo</u>
ESPECIFICAÇÃO PROPOSTA: <u>(2)</u>				(3)

- Notas:**
- (1) DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês International Nonproprietary Name – INN
 - (2) Todos os lotes utilizados nos estudos Toxicocinéticos devem ser listados, em ordem cronológica aproximada.
 - (3) Os estudos Toxicológicos em que cada lote foi utilizado devem ser identificados.


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.5 Toxicidade de Dose Única (1)
Substância Teste: (2)

<u>Espécies/ Linhagens</u>	<u>Forma de Administração (Veículo/ Formulação)</u>	<u>Doses (mg/kg)</u>	<u>Gênero e No. por Grupo</u>	<u>Dose máxima não- letal observada (mg/kg)</u>	<u>Dose Letal Aproximada (mg/kg)</u>	<u>Achados Significativos</u>	<u>Número do Estudo</u>
--------------------------------	---	--------------------------	---------------------------------------	---	--	-----------------------------------	-----------------------------

- Notas:**
- (1) *Todos os estudos de toxicidade de dose única devem ser resumidos, na mesma ordem do CTD. Notas de rodapé devem ser utilizadas para indicar características especiais, como duração incomum, taxa de infusão, ou idade dos sujeitos testados.*
 - (2) *DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês International Nonproprietary Name – INN*


2.6.7.6 Toxicidade de Doses Repetidas
Estudos Não Pivotais (1)
Substância Teste: (2)

<u>Espécies/ Linhas</u>	<u>Forma de Administração (Veículo/ Formulação)</u>	<u>Duração da Dose</u>	<u>Doses (mg/kg)</u>	<u>Gênero e No. por Grupo</u>	<u>NOAE²L (mg/kg)</u>	<u>Achados Relevantes</u>	<u>Número do Estudo</u>
-----------------------------	---	----------------------------	--------------------------	---------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------	---------------------------------

- Notas:**
- (1) *Todos os estudos de toxicidade de doses repetidas (incluindo os estudos de toxicidade para determinação da faixa de dose), com exceção dos estudos BPL definitivos especificados pelo Guia ICH M3, devem ser resumidos, na mesma ordem do CTD. Notas de rodapé devem ser utilizadas para indicar características especiais, tais como a idade anormal de sujeitos de teste.*
- (2) *DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês (International Nonproprietary Name – INN)*

² Nível de efeito adverso não observado (No Observed Adversed-Effect Level) **8**



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

2.6.7.7 (1) Toxicidade de Doses Repetidas (2)

Espécies/Linhagens:

Idade Inicial:

Data da Primeira Dose:

Características Especiais:

Nível de efeito adverso não observado:

Dose Diária (mg/kg) 0 (Controle)

Número de animais M: E: M: E: M: E: M: E:

Toxicocinética: ASC () (4) (5)

Achados Relevantes:

Morto ou Moribundos
sacrificados

Peso Corporal (%^a)

Consumo de Alimento (%^a) (5)

Consumo de Água () (5)

Observações Clínicas

Oftalmoscopia

Eletrocardiografia

- Nenhum achado relevante. + Leve ++ Moderado +++ Acentuado (6)

(7) * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

a - No final do período de dose. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentados percentuais diferentes dos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais).

Título do Relatório:

Duração da Dose:

Duração do Pós-dose:

Forma de Administração:

Veículo/ Formulação:

Substância Teste: (3)

No. do Estudo:

Localização no CTD: Vol. Seção

Conformidade BPL:


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.7 (1) Toxicidade de Doses Repetidas
Estudo No. (Continuação)
Substância Teste: (3)

Dose Diária (mg/kg)	<u>0 (Controle)</u>					
Número de animais	<u>M:</u>	<u>F:</u>	<u>M:</u>	<u>F:</u>	<u>M:</u>	<u>F:</u>
Hematologia						
Parâmetros bioquímicos						
Urinálise						
Peso dos Órgãos^a (%)						
Alterações macroscópicas						
Histopatologia						
Exames Adicionais						
Avaliação Pós-dose						
Número Avaliado						
(8)						

- Nenhum achado importante.

(7) * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

a - Os pesos absoluto e relativo diferiram dos controles na direção indicada. O número indica a diferença percentual para o peso absoluto dos órgãos.

- (1) As tabelas devem ser numeradas consecutivamente: 2.6.7.7A, 2.6.7.7B, 2.6.7.7C etc.
- (2) Deve haver uma tabela para cada um dos estudos de toxicidade de doses repetidas especificados pelo Guia ICH M3, assim como qualquer outro estudo de toxicidade de doses repetidas que pode ser considerado fundamental.
- (3) DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês *International Nonproprietary Name – INN*
- (4) Estado de equilíbrio ASC, C_{max} , C_{ss} , ou outra informação toxicocinética apoiando o estudo. Se for de um estudo separado, o Número do Estudo deve ser indicado em uma nota de rodapé.
- (5) APENAS ACHADOS SIGNIFICATIVOS DEVEM SER APRESENTADOS. Se parâmetros adicionais (outros além dos modelos) apresentaram alterações significativas, eles devem ser adicionados nas tabelas. De maneira geral, os dados do final do período de dose podem ser apresentados; entretanto, se houver achados significativos adicionais em pontos de tempo anteriores, estes devem ser incluídos. Notas de rodapé devem ser utilizadas conforme necessário, para fornecer informações adicionais sobre os testes e resultados.
- (6) Ou outra escala, conforme adequado.
- (7) Métodos de análises estatísticas devem ser indicados.
- (8) Todos os parâmetros que ainda apresentem alterações relacionadas ao medicamento devem ser listados. Esta seção deve ser excluída se o estudo não incluir uma Avaliação Pós-dose.
- (9) Quando apropriado, informações sobre os animais que foram necropsiados precocemente devem ser apresentadas separadamente.



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

2.6.7.8 (1) Genotoxicidade: In Vitro

Título do Relatório:

Substância Teste: (2)

Teste para Indução de:

No. de Ensaios Independentes:

Estudo No.

Linhagens:

No. de Culturas Replicadas:

Localização no CTD: Vol. Seção

Sistema Metabólico:

No. de Células Analisadas/Cultura:

Veículos: Para Substância Teste:

Para Controles Positivos:

Conformidade BPL:

Tratamento:

Data de Tratamento:

Efeitos Citotóxicos:

Efeitos Genotóxicos:

Ativação <u>Metabólica</u>	Substância <u>Teste</u>	Concentração ou Nível da Dose (3)					
Sem ativação			_____	_____	_____	_____	_____
		(4)					
Com ativação							

- Notas: (1) As tabelas devem ser numeradas consecutivamente: 2.6.7.8A, 2.6.7.8B, etc. Os achados dos ensaios replicados devem ser apresentados nas páginas subsequentes.
- (2) DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês (International Nonproprietary Name – INN)
- (3) Unidades devem ser inseridas.
- (4) Se for observada precipitação, deve ser inserida em uma nota de rodapé.
- (5) Métodos de análises estatísticas devem ser indicados.

(5)* - p<0,05 ** - p<0,01


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.9 (1) Genotoxicidade: In Vivo
Título do Relatório:
Substância Teste: (2)
Teste para Indução de:
Esquema de Tratamento:
Estudo No.
Espécies/Linhagens:
Tempo de Amostragem:
Localização no CTD: Vol. Seção
Idade:
Forma de Administração:
Células Avaliadas:
Veículo/Formulação:
Conformidade BPL:
No de Células Analisadas/Animal:
Data de Dose:
Características Especiais:
Efeitos Tóxicos/Citotóxicos:
Efeitos Genotóxicos:
Evidência de Exposição
Substância
Teste
Dose
(mg/kg)
Número de
Animais

Notas: (1) *As tabelas devem ser numeradas consecutivamente: 2.6.7.9A, 2.6.7.9B, etc.*

(2) *DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês International Nonproprietary Name – INN*

(3) *Métodos de análises estatísticas devem ser indicados.*

(3)* - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.10 (1) Carcinogenicidade
Título do Relatório:
Substância Teste: (2)
Espécies/Linhagens:
Duração da Dose:
Estudo No.
Idade Inicial:
Forma de Administração:
Localização no CTD: Vol. Seção
Data da Primeira Dose:
Veículo/Formulação:
Conformidade BPL:
Tratamento dos Controles:
Embasamento para a Seleção da Dose Alta: (3)
Características Especiais:
Dose Diária (mg/kg)
0 (Controle)
Gênero

<u>M</u>	<u>F</u>
----------	----------

<u>M</u>	<u>F</u>
----------	----------

<u>M</u>	<u>F</u>
----------	----------

<u>M</u>	<u>F</u>
----------	----------

Toxicocinética: ASC () (4)
Número de Animais
No Início
Mortos/Moribundos sacrificados
Sacrifício Terminal
Sobreviventes (%)
(5)
Peso Corporal (%^a)
Consumo de Alimento (%^a)
(6) * - p<0,05 ** - p<0,01

a - Aos 6 meses. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentadas as diferenças percentuais em relação aos controles. A significância estatística é baseada em dados reais (não em diferenças percentuais).

(Continua)


2.6.7.10 (1) Carcinogenicidade
No. do Estudo (Continuação)
Dose Diária (mg/kg)
0
(Controle)
(Controle)
Número Avaliado
M:
F:
M:
F:
M:
F:
M:
F:
M:
F:
Número de Animais
com Lesões Neoplásicas:
(7)
Achados Significativos:
Achados macroscópicos
Histopatologia - Lesões
Não-neoplásicas

- Nenhum achado relevante.

* - $p < 0,05$

** - $p < 0,01$

Notas para a Tabela 2.6.7.10.

- (1) As tabelas devem ser numeradas consecutivamente: 2.6.7.10A, 2.6.7.10B, etc. Deve haver uma tabela para cada estudo de carcinogenicidade.
- (2) DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês (*International Nonproprietary Name – INN*)
- (3) Do Guia ICH S1C.
- (4) Estado de equilíbrio ASC, C_{max} , C_{ss} , ou outra informação toxicocinética apoiando o estudo. Se a informação for de um estudo separado, o Número do Estudo deve ser indicado em uma nota de rodapé.
- (5) Se diferentes parâmetros apresentaram alterações relacionadas ao medicamento, estes devem ser adicionados à tabela. Notas de rodapé devem ser utilizadas conforme necessário, para fornecer informações adicionais sobre os testes ou resultados.
- (6) Métodos de análises estatísticas devem ser indicados.
- (7) As lesões relacionadas ao medicamento devem ser listadas primeiro. Depois as outras lesões devem ser listadas por ordem alfabética dos órgãos/tecidos.


2.6.7.11 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento
Estudos Não Pivotalis (1)
Substância Teste: (2)

<u>Espécies/ Linhagens</u>	<u>Forma de Administração (Veículo/ Formulação)</u>	<u>Período de Dose</u>	<u>Doses (mg/kg)</u>	<u>No. por Grupo</u>	<u>Achados Significativos</u>	<u>Número do Estudo</u>
--------------------------------	---	----------------------------	--------------------------	--------------------------	-------------------------------	-----------------------------



-
- Notas:*
- (1) Todos os estudos de toxicidade (incluindo todos os estudos relevantes para determinação da faixa de dose), com exceção dos dos estudos BPL definitivos especificados pelo Guia ICH M3, devem ser resumidos, na mesma ordem do CTD. Entretanto, estudos investigativos devem ser resumidos utilizando um modelo mais detalhado.*
 - (2) DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês International Nonproprietary Name – INN*


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.12 (1) Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento – Fertilidade e Desenvolvimento Embrionário Até a implantação (3)
Título do Relatório:
Substância Teste: (2)
Desenho similar ao ICH 4.1.1?
Espécies/Linhagens:
Idade Inicial:
Data da Primeira Dose
Características Especiais:
Nível de efeito adverso não observado:
Machos F₀:
Fêmeas F₀:
Ninhadas F₁:
Duração da Dose: M:
Data do Acasalamento: (8) F:
Data da Cesárea:
Forma de Administração:
Veículo/Formulação:
Estudo No.
Localização no CTD: Vol. Seção
Conformidade BPL:
Dose Diária (mg/kg)
0 (Controle)
Machos Toxicocinéticos: ASC () (4)

No. Avaliado

No. Mortos ou Moribundos sacrificados

Observações Clínicas

Observações de Necropsias

 Peso Corporal (%^a)

 Consumo de Alimento (%^a)

No. Médio de Dias Antes do Acasalamento



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

No. de Machos com presença de esperma

No. de Machos Férteis (5)

- Nenhum achado relevante. + Leve ++ Moderado +++ Acentuado (6)

(7) * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

a - Após 4 semanas de dose. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentadas diferenças percentuais dos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais).



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

2.6.7.12 (1) Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento

No. do Estudo (Continuação)

Dose Diária (mg/kg)

0 (Controle)

Fêmeas

Toxicocinéticos: ASC () (4)
 No. Avaliado
 No. Mortos ou Moribundos sacrificados
 Observações Clínicas
 Observações de Necropsias
 Peso Corporal Pré-Acasalamento (%^a)
 Peso Corporal na Gestação (%^a)
 Consumo de Alimento Pré-Acasalamento (%^a)
 Consumo de Alimento na Gestação (%^a)
 No. Médio de Ciclos Estrais/14 dias
 No. de Dias antes do Acasalamento
 No. de Fêmeas que com presença de esperma
 No. de Fêmeas Prenhes
 No. de Abortos ou com Reabsorção total da Ninhada
 No. Médio de Corpo Lúteo
 No. Médio de Implantações
 % Média de Perda Pré-Implantação
 No. Médio de Conceptos Vivos
 No. Médio de Reabsorção
 No. de Conceptos Mortos
 % Média de Perda Pós-implantação

- Nenhum achado relevante. + Leve ++ Moderado +++ Acentuado (6)

(7) * - p<0,05 ** - p<0,01

a - No final do período pré-acasalamento ou gestacional. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentadas diferenças percentuais dos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais).

Notas para a Tabela 2.6.7.12, 2.6.7.13 e 2.6.7.14.

- (1) Se houver vários estudos deste tipo, as tabelas devem ser numeradas consecutivamente: 2.6.7.12A, 2.6.7.12B, 2.6.7.13A, 2.6.7.13B, etc.
- (2) DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês *International Nonproprietary Name – INN*
- (3) Se um estudo com desenho modificado for utilizado, as tabelas devem ser modificadas em conformidade.
- (4) Estado de equilíbrio ASC, C_{max} , C_{ss} , ou outra informação toxicocinética apoiando o estudo. Se a informação for de um estudo separado, o Número do Estudo deve ser indicado em uma nota de rodapé.
- (5) POSSÍVEIS APRESENTAÇÕES DOS ACHADOS SÃO APRESENTADAS NESTES MODELOS. A APRESENTAÇÃO DE DADOS DEVE SER FLEXÍVEL E APROPRIADA, DE ACORDO COM A ANÁLISE ESTATÍSTICA E DESENHO DO ESTUDO. Se parâmetros adicionais apresentaram alterações relacionadas ao medicamento, estes devem ser adicionados à tabela. Notas de rodapé devem ser utilizadas conforme necessário para fornecer informações adicionais sobre os testes ou achados.
- (6) Ou outra escala conforme apropriada.
- (7) Os métodos de análise estatística devem ser indicados.
- (8) O dia do acasalamento deve ser indicado, por exemplo, Dia 0 ou Dia 1.



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

**2.6.7.13 (1) Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento –
Efeitos no Desenvolvimento Embrio-Fetal (3)**

Título do Relatório:

Substância Teste: (2)

Desenho similar ao ICH 4.1.3?

Duração da Dose:

Estudo No.

Espécies/Linhagens:

Data do Acasalamento: (8):

Localização no CTD: Vol. Seção

Idade Inicial:

Data da Cesárea:

Forma de Administração:

Veículo/Formulação:

Conformidade BPL:

Data da Primeira Dose

Características Especiais:

Nível de efeito adverso não observado:

Fêmeas F₀:

Ninhadas F₁:

Dose Diária (mg/kg)

0 (Controle)

Dam

Toxicocinéticos: ASC () (4)

progenitoras/Does

No. Prenhas

No. Mortos ou Moribundos sacrificados

(5)

No de Abortos ou com Reabsorção total da Ninhada

Observações Clínicas

Observações de Necropsias

Peso Corporal (%^a)

Consumo de Alimento (%^a)

No. Médio de Corpo Lúteo

No. Médio de Implantações

% Média de Perdas Pré-Implantação

- Nenhum achado relevante.

+ Leve

++ Moderado

+++ Acentuado

(6)

(7) * - p<0,05 ** - p<0,01

a - No final do período de dose. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentadas diferenças percentuais em relação aos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais).

(Continua)


2.6.7.13 (1) Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento
No. do Estudo (Continuação)
Dose Diária (mg/kg)
0 (Controle)

Ninhadas No. de Ninhadas Avaliadas
 No. de Fetos Vivos
 No. Médio de Reabsorção
 No. de Ninhadas com Fetos Mortos
 % Média de Perda Pós-implantação
 Peso Corporal Fetal Médio (g)
 Proporção Sexual dos Fetos
 Anomalias fetais:
 Anomalias Externas Macroscópicas
 Anomalias Viscerais
 Anomalias Esqueléticas
 Total de Fetos Afetados (Ninhadas)

- Nenhum achado relevante.

* - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.14 (1) Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento – Efeitos no Desenvolvimento Pré e Pós Natal, Incluindo Função Materna (3)
Título do Relatório:
Substância Teste: (2)
Desenho similar ao ICH 4.1.2?
Duração da Dose:
Estudo No.
Espécies/Linhagens:
Data do Acasalamento: (8):
Localização no CTD: Vol. Seção
Idade Inicial:
Forma de Administração:
Veículo/Formulação:
Data da Primeira Dose:
Ninhadas Sacrificadas/ Não sacrificadas
Conformidade BPL:
Características Especiais:
Nível de efeito adverso não observado:
Fêmeas F₀:
Machos F₁:
Fêmeas F₁:
Dose Diária (mg/kg)
0 (Controle)
Fêmeas Toxicocinéticos: ASC () (4)
F₀

No. Prenhas

No. Mortos ou Moribundos sacrificados (5)

No de Abortos ou com Reabsorção total da Ninhada



Observações Clínicas

Observações de Necropsias

Peso Corporal na Gestação (%^a)

Peso Corporal na Lactação (%^a)

Consumo de Alimento na Gestação (%^a)

Consumo de Alimento na Lactação (%^a)

Duração Média da Gestação (dias)

Parto Anormal

-	Nenhum achado relevante.	+ Leve	++ Moderado	+++ Acentuado	(6)	G = Dia de Gestação
---	--------------------------	--------	-------------	---------------	-----	---------------------

(7)	* - p<0,05	** - p<0,01				L = Dia de Lactação
-----	------------	-------------	--	--	--	---------------------

a - No final da gestação ou lactação. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentadas diferenças percentuais em relação aos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais). (Continua)


2.6.7.14 (1) Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento
**No. do Estudo
(Continuação)**
Dose Diária (mg/kg)
0 (Controle)
Ninhadas F₁
(Pré -
desmame)

 No. de Ninhadas Avaliadas
 No. Médio de Implantações

 No. Médio de Filhotes nascidos
 vivos/Ninhada
 No. Médio de Filhotes /Ninhada
 No. de Ninhadas com Filhotes
 Natimortos
 Sobrevivência Pós-natal até o Dia 4
 Sobrevivência Pós-natal até a Desmame
 No. Total de Ninhadas Perdidas
 Alterações nos Pesos dos Filhotes^a (g)
 Proporção Sexual dos Filhotes
 Sinais Clínicos dos Filhotes
 Observações de Necropsias dos Filhotes

Machos F₁
(Pós-
desmame)

 No. Avaliado Pós-desmame por
 Ninhada:



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

No. de Mortos ou Moribundos sacrificados
 Observações Clínicas
 Observações de Necropsia
 Alterações no Peso Corporal^b (g)
 Consumo de Alimento (%^c)
 Separação do Prepúcio
 Função Sensorial
 Atividade Motora
 Aprendizagem e Memória
 No. Médio de Dias Antes do Acasalamento
 No. de Machos que com presença de esperma
 No. de Machos Férteis

- Nenhum achado relevante. + Leve ++ Moderado +++ Acentuado (6)

(7) * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

a - Do nascimento até o desmame.

b Do desmame até o acasalamento.

c No final do período pós-desmame. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentadas diferenças percentuais em relação aos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais)


2.6.7.14 (1) Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento
**No. do Estudo
(Continuação)**
Dose Diária (mg/kg)
0 (Controle)

<u>Fêmeas F₁</u>	No. Avaliado Pós-desmame
<u>(Pós -</u>	No. de Mortos ou Moribundos
<u>desmame)</u>	sacrificados
	Observações Clínicas
	Observações de Necropsia
	Alterações do Peso Corporal Pré
	acasalamento ^a (g)
	Alterações do Peso Corporal na
	Gestação (g)
	Consumo de Alimento Pré
	acasalamento (% ^b)
	Consumo de Alimento na Gestação (% ^b)
	Idade Média de Abertura do canal
	Vaginal (dias)
	Função Sensorial
	Atividade Motora
	Aprendizagem e Memória
	No. Médio de Dias Antes do
	Acasalamento



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

No. de Fêmeas com presença de esperma
 No. de Fêmeas Prenhes
 No. Médio de Corpo Lúteo
 No. Médio de Implantações
 % Média de Perda Pré-implantação

Ninhadas F₂ No. Médio de Conceptos Vivos/Ninhada
 No. Médio de Reabsorção
 No. de Ninhadas com Conceptos Mortos
 No. de Conceptos Mortos
 % Média de Perda Pós-implantação
 Peso Corporal Fetal (g)
 Proporção Sexual dos Fetos (% machos)
 Anomalias Fetais

- Nenhum achado + Leve ++ +++ (6)
 relevante. Moderado Acentuado

(7) * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

a - Do desmame até o acasalamento

b No final do período pré-acasalamento ou gestacional. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentadas diferenças percentuais em relação aos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais)


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.14 (1) Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento
No. do Estudo (Continuação)
Dose Diária (mg/kg)
0 (Controle)
Fêmeas F₁

No. Avaliado Pós-desmame

(Pós -

No. de Mortos ou Moribundos sacrificados

desmame)

Observações Clínicas

Observações de Necropsia

 Alterações do Peso Corporal Pré acasalamento^a (g)

Alterações do Peso Corporal na Gestaçã (g)

 Consumo de Alimento Pré acasalamento (%^b)

 Consumo de Alimento na Gestaçã (%^{ab})

Nota: Formato

Idade Média de Abertura do canal Vaginal (dias)

Alternativo para

Função Sensorial

Parto Natural

Atividade Motora

Aprendizagem e Memória

No. Médio de Dias Antes do Acasalamento

No. de Fêmeas com presença de esperma

No. de Fêmeas Prenhes

Duração Média da Gestaçã


Partos Anormais
Ninhadas F₂

No. Ninhadas Avaliadas
 No. Médio de Implantações
 No. Médio de Filhotes/Ninhada
 No Médio de Filhotes Nascidos
 Vivos/Ninhada
 No. Médio de Filhotes Natimortos/Ninhada
 Sobrevivência Pós-natal até o Dia 4
 Sobrevivência Pós-natal até o Desmame
 Alterações no Peso Corporal dos Filhotes^a
 (g)
 Proporção Sexual dos Filhotes
 Sinais Clínicos dos Filhotes
 Observações de Necropsia dos Filhotes

- Nenhum achado relevante. + Leve ++ Moderado +++ Acentuado (6)

(7) * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

a - Do nascimento até o acasalamento

b No final do período pré-acasalamento ou gestacional. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentadas diferenças percentuais em relação aos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais)


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.16 Tolerância Local (1)
Substância Teste: (2)

<u>Espécies/ Linhagens</u>	<u>Forma de Administração</u>	<u>Doses (mg/kg)</u>	<u>Gênero e No. por Grupo</u>	<u>Achados Significativos</u>	<u>Número do Estudo</u>
--------------------------------	-----------------------------------	--------------------------	---------------------------------------	-------------------------------	---------------------------------

- Notas:*
- (1) *Todos os estudos de tolerância local devem ser resumidos.*
 - (2) *DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês International Nonproprietary Name – INN*


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.17 Outros Estudos de Toxicidade (1)
Substância Teste: (2)

<u>Espécies/ Linhas</u>	<u>Forma de Administração</u>	<u>Duração da Dose</u>	<u>Doses (mg/kg)</u>	<u>Gênero e No. por Grupo</u>	<u>Achados Significativos</u>	<u>Número do Estudo</u>
-----------------------------	-----------------------------------	----------------------------	--------------------------	-----------------------------------	-------------------------------	-----------------------------

- Notas:**
- (1) *Todos os estudos de toxicidade suplementares devem ser resumidos*
 - (2) *DCB (Denominação Comum Brasileira) ou DCI (Denominação Comum Internacional), em inglês International Nonproprietary Name – INN*



APÊNDICE C

Os Resumos Não Clínicos Tabulados – Exemplos


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
EXEMPLO
2.6.3.1 Farmacologia
Visão Geral
Substância Teste: curitol sodium

<u>Tipo de Estudo</u>	<u>Sistema de Teste</u>	<u>Forma de Administração</u>	<u>Instalação dos Testes</u>	<u>Número do Estudo</u>	<u>Localização Vol. Seção</u>
1.1 Farmacodinâmica Primária					
Atividade Antiviral vs. VZV	Pulmão embrionário humano	<i>In vitro</i>	Patrocinador Inc.	95401	1
Atividade Antiviral vs. VZV	fibroblastos	<i>In vitro</i>	Patrocinador Inc.	95402	1
Atividade Antiviral vs. HSV	Isolados clínicos	<i>In vitro</i>	Patrocinador Inc.	95406	1
Atividade Antiviral vs. CMV	Pulmão embrionário humano	<i>In vitro</i>	Patrocinador Inc.	95408	1
Atividade Antiviral vs. VZV	fibroblastos	Gavagem	Patrocinador Inc.	95411	1
Atividade Antiviral vs. SVV	Pulmão embrionário humano	Intubação Nasogástrica	Patrocinador Inc.	95420	1
	fibroblastos				
	Camundongo ICR				
	Macacos Verdes Africanos				
Farmacodinâmica Secundária					
Atividade antimicrobiana	bactérias Gram-positivas e Gram-negativas; leveduras	<i>In vitro</i>	Patrocinador Inc	95602	1



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Farmacologia de Segurança

Efeitos no sistema nervoso central ^a	Camundongos, ratos coelhos e gatos	Gavagem	Patrocinador Inc	95703	2
Efeitos no sistema cardiovascular	Cachorros	Gavagem, i.v	Patrocinador Inc	95706	2

Interações Farmacodinâmicas entre Medicamentos

Interações com atividade anti-HIV do AZT	Linfócitos T humanos	<i>In vitro</i>	Patrocinador Inc.	95425	2
--	----------------------	-----------------	-------------------	-------	---

a - Relatório contém uma Declaração de Conformidade com as BPL.


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.3.4 Farmacologia de Segurança (1)
Substância Teste: curitol sodium

Sistemas Orgânicos Avaliados	Espécies/ <u>Linhagens</u>	Forma de Administração	Doses^a <u>(mg/kg)</u>	Gênero e No. <u>por Grupo</u>	<u>Achados Significativos</u>	Conformidade com as <u>BPL</u>	Número do <u>Estudo</u>
SNC	Camundongo CD-1	Gavagem	0, 10, 50, 250	10M	Leve prolongação da anestesia hexobarbital (≥ 10 mg/kg). Sem propriedades analgésicas, anticonvulsivas ou catalépticas. Nenhum efeito na coordenação, tração ou motilidade espontânea.	Sim	92201
Renal, GI, SNC, e Homeostasia	Camundongo CD-1	Gavagem	0, 10, 50, 250	6M	Leve aumento na excreção urinária de sódio e potássio (≥ 50 mg/kg). Nenhum efeito no tempo de trânsito GI (farelo de carvão vegetal), diâmetro pupilar, tempo de coagulação sanguínea, ou volume urinário.	Não	92205
Cardiovascular	Cães sem raça definida	Intravenoso	0, 3, 10, 30	3M	Diminuição transitória da pressão sanguínea e aumento da frequência cardíaca e	Sim	92210



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

respiratória (todas as dosagens) relacionadas à dose. Alterações menores de ECG a 30 mg/kg. Nenhum efeito no débito cardíaco, volume sistólico ou resistência periférica total.

a – Dose única ao menos que especificado de outra forma.

EXEMPLO

2.6.5.1 Farmacocinética

Visão Geral

Substância Teste: curitol sodium

<u>Tipo de Estudo</u>	<u>Sistema de Teste</u>	<u>Forma de Administração</u>	<u>Instalação dos Testes</u>	<u>Número do Estudo</u>	<u>Localização</u> <u>Vol.</u> <u>Seção</u>
Absorção					
Absorção e excreção	Ratos	Gavagem, i.v.	Patrocinador Inc.	93302	1
Absorção e excreção	Cachorros	Gavagem, i.v.	Patrocinador Inc.	93304	1
Absorção e excreção	Macacos	Gavagem, i.v.	Patrocinador Inc.	93306	1
Distribuição					
Distribuição tecidual dose única	Ratos	Gavagem	Patrocinador Inc.	93307	1
Distribuição tecidual doses repetidas	Ratos	Gavagem	Patrocinador Inc.	93308	1
Ligação com proteína plasmática	Camundongos, ratos, cães	<i>In vitro</i>	Patrocinador Inc.	93311	1
Ligação com proteína plasmática	Macacos, humanos, ratos, cães	Comprimidos/ Gavagem/Cápsulas	Patrocinador Inc.	93312	1
Metabolismo					
Metabólitos no sangue, urina e fezes	Ratos	Gavagem	Patrocinador Inc.	93402	1

EXEMPLO

Metabólitos no sangue, urina e fezes	Cães	Gavagem	<i>Patrocinador Inc.</i>	93407	1
Excreção					
Absorção e excreção	Ratos	Gavagem, i.v.	Patrocinador Inc.	93302	1
Absorção e excreção	Cães	Gavagem, i.v.	Patrocinador Inc.	93304	1
Absorção e excreção	Macacos	Gavagem, i.v.	Patrocinador Inc.	93306	1
Interações medicamentosas farmacocinéticas					
Interação com AZT ^a	Ratos	Gavagem	Patrocinador Inc.	94051	1

a – O relatório contém uma Declaração de Conformidade BPL.


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.5.3 Farmacocinética: Absorção após uma Dose Única
Substância Teste: curitol sodium

Localização no CTD: Volume 1, Seção:

Estudo No. 95104

Espécies	<u>Camundongo</u>	<u>Rato</u>	<u>Cão</u>	<u>Macaco</u>	<u>Humano</u>
Gênero (M/F)/ Número de Animais	4M	3M	4F	2M	6M
Condição de Alimentação	Alimentado	Jejum	Jejum	Alimentado	Jejum
Veículo/ Formulação	Suspensão acácia 10%	Suspensão acácia 10%	Cápsula	Suspensão acácia 10%	Comprimido
Forma de Administração	Gavagem	Gavagem	Cápsula	Gavagem	Oral
Dose (mg/kg)	15	8	5	5	4 mg
Amostra (sangue total, plasma, soro etc.)	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analito	TRA ^a	MM-180801	MM-180801	MM-180801	MM-180801
Ensaio	LSC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
Parâmetros PK:					
T_{max} (h)	4,0	1,0	3,3	1,0	6,8
C_{max} (ng/mL ou ng-eq/mL)	2.260	609	172	72	8,2
ASC (ng ou ng-eq x h/mL)	15.201	2.579	1.923	582	135
(Tempo para cálculo – h)	(0-72)	(0-24)	(0,5-48)	(0-12)	(0-24)
T 1/2 (h)	10,6	3,3	9,2	3,2	30,9
(Tempo para cálculo – h)	(7-48)	(1-24)	(24-96)	(1-12)	(24-120)

Informações Adicionais:



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Uma dose única oral foi bem absorvida em camundongos, ratos, cães e macacos.

Em um estudo examinando a concentração da substância na veia porta e veia cava inferior, 30 minutos após a dose para ratos, a concentração da substância foi aproximadamente 15 vezes maior na circulação portal comparada à circulação sistêmica. Este resultado indica um extenso metabolismo e/ou excreção da substância por secreção biliar no rato.

a – Radioatividade total, ¹⁴C


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
Formato A
2.6.5.5 Farmacocinética: Distribuição nos órgãos

Substância Teste: curitol sodium
Localização no CTD: Vol. 21, Seção
Estudo No. 95207

Espécies: Rato

Gênero (M/F)/ Número de Animais: 3M/ cada ponto no tempo

Condição de Alimentação: Jejum

Veículo/ Formulação: Solução/Água

Forma de Administração: Gavagem Oral

Dose (mg/kg): 10

Radionuclídeo: ¹⁴C

Atividade Específica: 2x10⁵ Bq/mg

Tempo de Amostragem: 0,25, 0,5, 2, 6, 24, 96 e 192 h

Tecidos/órgãos	Concentração (mcg/mL)					t _{1/2?}
	0,25	0,5	2	6	24	
Sangue	9,2	3,7	1,8	0,9	0,1	
Plasma	16,5	7,1	3,2	1,6	0,2	
Cérebro	0,3	0,3	0,2	0,1	nd	
Pulmão	9,6	14,1	7,3	2,9	0,1	
Fígado	73,0	54,5	19,9	12,4	3,2	
Rim	9,6	13,2	4,9	3,8	0,6	
Testículos	0,3	0,5	0,6	0,5	0,1	
Músculo	1,0	1,2	0,8	0,3	nd	

Informações adicionais:

Coração, timo, adrenal, baço, estômago, intestino, foram examinados, porém não apresentados.

nd = não detectado


Formato Alternativo B
2.6.5.5 Farmacocinética: Distribuição nos órgãos
Substância Teste: curitol sodium

Localização no CTD: Vol. 21 Seção:

Estudo No. 95207

Espécies: Rato

Gênero (M/F)/ Número de Animais: 3M/ cada ponto no tempo

Condição de Alimentação:

Alimentado

Veículo/ Formulação:

Solução/Salina

Forma de Administração:

Intravenosa

Dose (mg/kg): 1

Radionuclídeo: Substância não marcada

Atividade Específica: -

Tempo de Amostragem: 10 min, 1, 4, 8, 24, 48, 96 e 168 h

Tecidos/órgãos	C _{1h}		Último ponto de tempo			ASC	t _{1/2?}
	conc.	T/P ¹⁾	conc.	T/P ¹⁾	Tempo		
Coração	1,4	0,08	0,44	22	48	57,3	37,3
Fígado	4,5	6	1,85	92,5	48	290	51,7


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Rim	2,8	0,20	1,07	53,5	48	126	36,6
Baço	6,5	8,6	3,5	175	48	410	46,9

Informações adicionais:

¹⁾ [Tecido]/[Plasma]


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.5.6 Farmacocinética: Ligação com Proteína Plasmática
Substância Teste: curitol sodium

Sistema de estudo: *In Vitro*
Órgão alvo, Sistema de teste e método: Plasma,
 Ultrafiltração

<u>Espécies</u>	<u>Conc. testada</u>	<u>% Ligada</u>	<u>Estudo</u>	<u>Localização no CTD</u>	
			<u>No.</u>	<u>Vol.</u>	<u>Seção</u>
Rato	1 – 100uM	82,1 – 85,4	95301	21	
Cão	1 – 100uM	83,5 – 88,2	95301	21	
Humano	1 – 100uM	75,2 – 79,4	96–103-03	45	

Informações Adicionais:


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.5.7 Farmacocinética: Estudo em Animais Prenhes ou Lactantes

Substância Teste: curitol sodium
Localização no CTD: Vol. 22, Seção:
Estudo No. 95702

Transferência placentária

Espécies: Rato

Dias de gestação/ Número de animais: 14 e 19 dias gestação/3 animais em cada ponto de tempo

Veículo/ Formulação: Solução/Água

Forma de Administração: Gavagem Oral

Dose (mg/kg): 5

Analito: Radioatividade total, ¹⁴C

Ensaio: LSC

Tempo (h)

	<u>14 dias/30 minutos</u>	<u>14 dias/24 h</u>	<u>19 dias/30 minutos</u>	<u>19 dias/24 horas</u>
Concentração/ Quantidade (% da dose)				
Plasma materno	12,4	0,32	13,9	0,32
Placenta	3,8	0,14	3,3	0,32
Fluído Amniótico	0,07	0,04	0,04	0,13
Feto inteiro	0,54	0,03	0,39	0,10

Informações Adicionais:

Sangue materno, fígado, rim, ovário e útero também foram examinados, porém não apresentado.

Localização no CTD: Vol. 22, Seção:
Estudo No. 95703

Excreção pelo leite

Espécies: Rato


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Data da lactação/ Número de animais: dia 7/ 3

Condições de alimentação: Alimentado

Veículo/ Formulação: Solução/ Água

Forma de Administração: Gavagem Oral

Dose (mg/kg): 5

Analito: Radioatividade total, ¹⁴C

Ensaio: LSC

Tempo [h]

	1	2	4	6	8	24
Concentração:						
Leite:	0,6	0,8	1,0	1,1	1,3	0,4
Plasma:	1,5	1,4	1,2	0,8	0,6	0,1
Leite/ plasma:	0,40	0,57	0,83	1,4	2,2	4,0

Neonatos:

Informações Adicionais:


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.5.9 Farmacocinética: Metabolismo *In Vivo*
Substância Teste: curitol sodium

Gênero (M/F)/ Número de Animais:
Ratos: 4M

Cães: 3F

Humanos: 8M

Condição de Alimentação:
 Alimentado

Veículo/ Formulação:
Ratos:
 Solução/água

Cães: Cápsulas

Humanos: 75-mg comprimidos

Forma de Administração:
Ratos:
 Gavagem*

Cães: Cápsula oral*

Humanos: Comprimido Oral

Dose (mg/kg):
Ratos: 5 mg/kg

Cães: 5 mg/kg

Humanos: 75 mg

Radionuclídeo: ¹⁴C

Atividade Específica: 2 x 10⁵ Bq/mg

<u>Espécies</u>	<u>Amostra</u>	<u>Tempo ou Período da Amostragem</u>	<u>% da Dose na Amostra</u>	<u>% da Substância na Amostra</u>			<u>Estudo No.</u>	<u>Localização no CTD</u>	
				<u>Parente</u>	<u>M1</u>	<u>M2</u>		<u>Vol</u>	<u>Seção</u>
Ratos	Plasma	0,5 h	-	87,2	6,1	3,4	95076	26	
	Urina	0-24 h	2,1	0,6	n.d.	0,2			
	Bile	0-4 h	28,0	15,5	7,2	5,1			


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

	Fezes	-	-	-	-	-		
Cães	Plasma	0,5 h	-	92,8	n.d.	7,2	95082	26
	Urina	0-24 h	6,6	6,4	n.d.	n.d.		
	Bile	0-4 h	32,0	28,5	2,8	n.d.		
	Fezes	-	-	-	-	-		
Humanos	Plasma	1 h	-	87,5	traços	12,5	CD-102	42
	Urina	0-24 h	5,5	2,4	2,9	n.d.		
	Bile	-	-	-	-	-		
	Fezes	-	-	-	-	-		

Informações adicionais:

- * - Administração intraduodenal para coleta de bile
 n.d. - Não detectado


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.5.13 Farmacocinética: Excreção
Substância Teste: curitol sodium

Espécies	<u>Rato</u>			<u>Rato</u>			<u>Cão</u>			<u>Cão</u>		
	<u>Urin</u>	<u>Fezes</u>	<u>Total</u>	<u>Urina</u>	<u>Fezes</u>	<u>Total</u>	<u>Urina</u>	<u>Fezes</u>	<u>Total</u>	<u>Urina</u>	<u>Fezes</u>	<u>Total</u>
Gênero (M/F)/ Número de Animais	4M			4M			3M			3M		
Condição de Alimentação	Jejum			Jejum			Jejum			Jejum		
Veículo/ Formulação	Solução Aquosa			Solução Salina			Cápsula			Solução Salina		
Forma de Administração	Oral			Intravenosa			Oral			Oral		
Dose (mg/kg)	10			5			10			5		
Analito	TRA ^a			TRA ^a			TRA ^a			TRA ^a		
Ensaio	LSC			LSC			LSC			LSC		
Via de excreção	<u>a</u>											
Tempo												
0 – 24 h	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0 – 48 h	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0 – 72 h	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0 – 96 h	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102
Número do estudo	95102						95156					
Localização no CTD	Volume 20, Seção						Volume 20, Seção					

Informações Adicionais:

 a - Radioatividade total; porcentagem recuperada, ¹⁴C


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.5.14 Farmacocinética: Excreção pela Bile
Substância Teste: curitol sodium

Espécies	<u>Rato</u>			<u>Rato</u>		
Gênero (M/F)/ Número de Animais	4M			4M		
Condição de Alimentação	Jejum			Jejum		
Veículo/ Formulação	Solução Aquosa			Solução Salina		
Forma de Administração	Oral			Intravenosa		
Dose (mg/kg)	10			5		
Analito	TRA ^a			TRA ^a		
Ensaio	LSC			LSC		
Via de excreção (4)	<u>Bile</u>	<u>Urina</u>	<u>Total</u>	<u>Bile</u>	<u>Urina</u>	<u>Total</u>
Tempo						
0 – 2 h	37	-	37	75	-	75
0 – 4 h	50	-	50	82	-	82
0 – 8 h	62	-	62	86	-	86
0 – 24 h	79	9	86	87	11	98
0 – 48 h	83	10	93	88	11	99

Número do estudo 95106

Localização no CTD Volume 20, Seção

 a - Radioatividade total; porcentagem recuperada, ¹⁴C


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.1 Toxicologia
Visão Geral
Substância Teste: curitol sodium

<u>Tipo de Estudo</u>	<u>Espécies e Linhagens</u>	<u>Forma de Administração</u>	<u>Duração da Dose</u>	<u>Doses (mg/kg^a)</u>	<u>Conformidade BPL</u>	<u>Centro de Pesquisa</u>	<u>Número do Estudo</u>	<u>Localização Vol. Seção</u>	
Toxicidade Dose Única	Camundongo CD-1	Gavagem	-	0, 1000, <u>2000</u> ,	Sim	Patroc.	96046	1	
		Intravenosa	-	5000	Sim	Inc.	96047	1	
Toxicidade Doses Repetidas	Camundongo CD-1	Ratos Wistar	Gavagem	-	0, <u>1000</u> , 2000,	Sim	Patroc.	96050	1
			Intravenosa	-	5000	Sim	Inc.	96051	1
		Dieta	3 meses	0, 62,5, <u>250</u> ,	Sim	Patroc. Inc	94018	2	
			2 semanas	0, <u>1000</u> , 2000,	Não	Patroc. Inc	94019	3	
			Gavagem	4000	Não	Patroc. Inc	94007	3	
			Gavagem	2	0, <u>500</u> , 1000,	Sim	Patroc. Inc	94214	4
Gavagem	semanas	2000	Sim	Patroc. Inc	95001	5			
Cães Beagle	3 meses	0, <u>200</u> , 600, 1800							
	6 meses	0, 100, <u>300</u> , 900							
Macacos Cynomolgus	Gavagem	1 mês	0, 10, <u>40</u> , 100	Sim	Patroc. Inc	94020	6		
		9 meses	0, <u>5</u> , 20, 50	Sim	Patroc. Inc	96041	7		
		5 dias	0, <u>500</u> , 1000	Não	CRO Co.	94008	8		


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Genotoxicidade	S. typhimirium e E. coli	<i>In vitro</i>	-	0, 500, 1000, 2500, a/ou 5000 mcg/placa	Sim	Patroc. Inc.	96718	9
	Linfócitos humanos	<i>In vitro</i>	-	0, 2,5, 5, 10, 20, e 40 mcg/mL	Sim	CRO Co.	97634	9
	Ratos Wistar	Gavagem	3 dias	0, 1000, 2000	Sim	Patroc. Inc.	96037	9

a – A menos que especificado de outra forma. Para Toxicidade Dose Única e Toxicidade Doses Repetidas, o maior NOAEL (Nível de efeito adverso não observado) está sublinhado

2.6.7.1 Toxicologia
Visão Geral (Continuação)
Substância Teste: curitol sodium

<u>Tipo de Estudo</u>	<u>Espécies e Linhagens</u>	<u>Forma de Administração</u>	<u>Duração da Dose</u>	<u>Doses (mg/kg^a)</u>	<u>Conformidade e BPL</u>	<u>Centro de Pesquisa</u>	<u>Número do Estudo</u>	<u>Localização Vol. Seção</u>
Carcinogenicidade	Camundongo CD-1	Dieta	21 meses	0, 0, 25, 100,	Sim	CRO Co.	95012	10
	Ratos Wistar	Gavagem	24 meses	400	Sim	Patroc. Inc.	95013	12
					0, 0, 25, 100, 400			
Toxicidade Reprodutiva	Ratos Wistar	Gavagem	a	0, 5, 30, 180	Sim	CRO Co.	96208	14
	Ratos Wistar	Gavagem	F:G6-G15 ^b	0, 10, 100, 1000	Sim	Patroc. Inc	94211	15
	Coelhos NZW	Gavagem	F:G6-G18 ^b	0, 1, 5, 25	Sim	CRO Co.	97028	16
	Ratos Wistar	Gavagem	F:G6-L21 ^b	0, 7,5, 75, 750	Sim	Patroc. Inc	95201	17


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Tolerância Local	Coelhos NZW	Dérmica	1 hora	0,15 mg	Não	Patroc. Inc.	95015	18
Outros Estudos de Toxicidade								
Antigenicidade	Cobaias	Subcutânea	Semanalm ente por 3 semanas	0,5 mg	Não	CRO Co.	97012	18
Impurezas	Ratos Wistar	Gavagem	2 semanas	0, 1000, 2000	Sim	Patroc. Inc.	97025	18

a – Machos: 4 semanas antes do acasalamento. Fêmeas – 2 semanas antes do acasalamento até o Dia 7 de Gestação.

b – G = Dia de Gestação L = Dia de Lactação

2.6.7.2 Toxicocinética

Substância Teste: curitol
sodium

Visão Geral dos Estudos Toxicocinéticos

<u>Tipo de Estudo</u>	<u>Sistema de Teste</u>	<u>Forma de Administração</u>	<u>Doses (mg/kg)</u>	<u>Conformidade BPL</u>	<u>Número do Estudo</u>	<u>Localização</u>	
						<u>Vol.</u>	<u>Seção</u>
Estudo de 3 meses para determinação de faixa de dose	Camundongo	Dieta	62,5, 250, 1000, 4000, 7000	Sim	94018	2	
Estudo de toxicidade de 2 semanas	Ratos	Gavagem	500, 1000, 2000	Não	94007	3	
Estudo de toxicidade de 6 meses	Ratos	Gavagem	100, 300, 900	Sim	95001	5	
Estudo de toxicidade de 1 mês	Cães	Cápsulas	10, 40, 100	Sim	94020	6	
Estudo de toxicidade de 9 meses	Cães	Cápsulas	5, 20, 50	Sim	96041	7	
	Camundongo	Dieta	25, 100, 400	Sim	95012		
Estudo de carcinogenicidade	s						10
Estudo de carcinogenicidade	Ratos	Gavagem	25, 100, 400	Sim	95013	12	
Estudo de toxicocinética	Coelhos	Gavagem	1, 5, 25	Não	97231	16	


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.3 Toxicocinética
Substância Teste: curitol
sodium

Visão Geral dos Dados Toxicocinéticos
**ASC Estado de equilíbrio (mcg-
h/mL)**

Dose Diária (mg/kg)	Camundongos ^a		Ratos ^b		Cães ^c	Coelhos Fêmeas ^b	Humanos ^f
	M	F	M	F			
1						9	3
5					3	25	
10					4		
20					10		
25	10	12	6	8		273	
40					10		
50					12		
62,5	35	40					
100	40	48	25 ^d , 25 ^e	27 ^d , 22 ^e	40		
250	120	135					
300			68	72			
400	815	570	90	85			
500			125	120			
900			200	190			
1000	2.103	1.870	250	240			
2000			327	321			



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

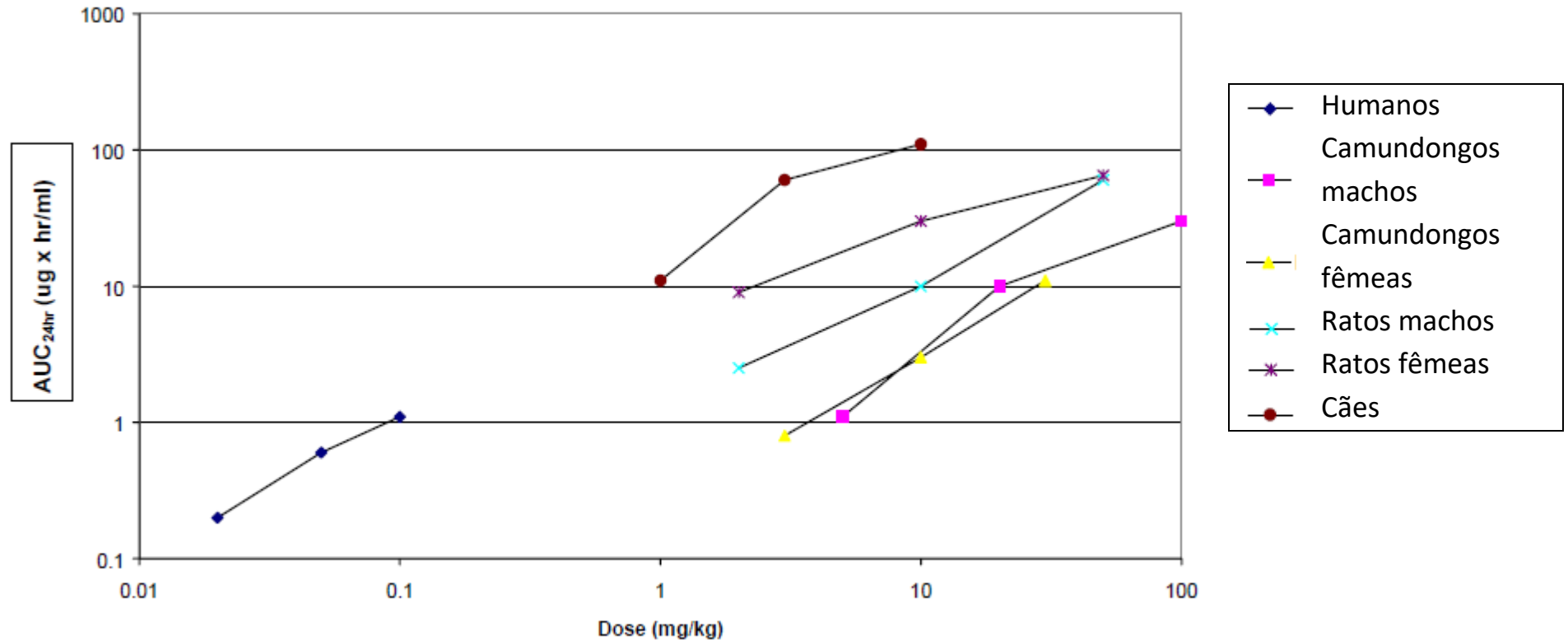
4000	4.975	3.987
7000	8.241	7.680

-
- a – Na dieta.
 - b – Por gavagem.
 - c – Em cápsulas. Machos e Fêmeas combinados.
 - d – Estudo de toxicidade de 6 meses.
 - e – Estudo de carcinogenicidade.
 - f – Protocolo 147-007.

2.6.7.3 Toxicocinética

Visão Geral dos Dados Toxicocinéticos

Substância Teste: curitol sodium



Valores ASC_{24h} Estado de equilíbrio de MM-180801 inalterado em humanos após administrações orais repetidas de 1, 2,5 e 5 mg OD, em comparação com os de camundongos no estudo de carcinogenicidade, ratos no estudo de toxicidade de 6 meses, e cães no estudo de toxicidade de 9 meses.

2.6.7.4 Toxicologia

Substância Teste: curitol
sodium

IFA

<u>No. Lote</u>	<u>Pureza (%)</u>	<u>Impurezas Especificadas^a</u>			<u>Número do Estudo</u>	<u>Tipo de Estudo</u>
		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>		
ESPECIFICAÇÃO <u>PROPOSTA:</u>	<u>>95</u>	<u>≤0,1</u>	<u>≤0,2</u>	<u>≤0,3</u>	-	-
LN125	98,2	0,1	0,1	0,2	94007 94008 96718	Estudo de 2 Semanas Para Determinação de Faixa de Dose Oral em Ratos Estudo de 5 Dias Para Determinação de Faixa de Dose Oral em Macacos Teste de Ames
94NA103	99,1	0,2	0,1	0,2	96046 96050 94214 94020 97634	Estudo de Dose Única Oral em Camundongos Estudo de Dose Única Oral em Ratos Estudo de 3 Meses de Dose Única Oral em Ratos Estudo de 1 Mês de Dose Única Oral em Cães Ensaio <i>in vitro</i> com Linfócitos Humanos
95NA215	97,3	0,1	0,3	0,1	96047 96051 96037 94211	Estudo de Dose única Intravenosa em Camundongos Estudo de Dose única Intravenosa em Ratos Teste de Micronúcleo em Ratos Estudo de Desenvolvimento Embrio-Fetal em Ratos

95NB003	94,6	0,2	0,3	0,4	97028	Estudo de Desenvolvimento Embrio-Fetal em Coelhos
					94019	Estudo de 2 Semanas de Palatabilidade em Ratos
					97012	Estudo de Antigenicidade em Hamsters
96NB101	99,0	0,4	0,1	0,0	94018	Estudo de 3 Meses Para Determinação de Faixa de Dose Dietética em Camundongos
					95001	Estudo Oral de 6 Meses em Ratos
					95002	Estudo Oral de 1 Ano em Cães
					95012	Estudo de Carcinogenicidade Dietética em Camundongos
					95013	Estudo de Carcinogenicidade Oral em Ratos
					96208	Estudo de Fertilidade e Desenvolvimento Embrionário Precoce em Ratos
					95015	Estudo de Irritação Dérmica em Coelhos

a – Área porcento


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.5 Toxicidade de Dose Única
Substância Teste: curitol sodium

<u>Espécies/ Linhagens</u>	<u>Forma de Administração (Veículo/ Formulação)</u>	<u>Doses (mg/kg)</u>	<u>Gênero e No. por Grupo</u>	<u>Dose máxima não-letal observada (mg/kg)</u>	<u>Dose Letal Aproximada (mg/kg)</u>	<u>Achados Significativos</u>	<u>Número do Estudo</u>
Camundongos CD-1	Gavagem (Água)	0, 1000, 2000, 5000	10M 10F	≥5000 ≥5000	>5000	≥2000: perdas de peso transitórias. 5000: diminuição de atividade, convulsões, colapso	96046
	Intravenoso (Salina)	0, 100, 250, 500	10M 10F	250 250	>250 <500	≥250: perda de peso. 500: 3M e 2F morreram.	96047
Ratos Wistar	Gavagem (Suspensão CMC)	0, 1000, 2000, 5000	5M 5F	2000 ≥5000	>2000 <5000	≥2000: Perdas de peso transitórias; inatividade; chromorhinorrhea. 5000: 2M morreram.	96050
	Intravenoso (Dextrose 5%)	0, 100, 250, 500	5M 5F	250 ≥500	>250 <500	≥250: perda de peso nos machos. 500: 3M morreram.	96051


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.6 Toxicidade de Doses Repetidas
Estudos Não Pivotalis
Substância Teste: curitol sodium

Espécies/ <u>Linhagens</u>	Forma de Administração (Veículo/ <u>Formulação</u>)	Duração da <u>Dose</u>	Doses (<u>mg/kg</u>)	Gênero e No. <u>por Grupo</u>	NOAEL (<u>mg/kg</u>)	<u>Achados Significativos</u>	Número <u>do Estudo</u>
Camundongos CD-1	Dieta	3 Meses	0, 62,5, 250, 1000, 4000 e 7000	10M, 10F	M: 4000 F: 1000	≥4000: pesos corporais menores; erosões gástricas/úlceras em alguns camundongos. 7000: 4M e 6F mortos/Moribundos sacrificados; pesos corporais menores; necrose de única célula no fígado.	94018
Ratos Wistar	Dieta	2 Semanas	0, 1000, 2000 e 4000	5M, 5F	1000	≥2000: pesos corporais menores. 4000: 2M e 1 F moribundos sacrificados.	94019
	Gavagem (água)	2 Semanas	0, 500, 1000 e 2000	5M, %f	1000	2000: pesos corporais menores; necrose de única célula no fígado.	94007
Cães Beagle	Gavagem (CMC Suspensão)	5 Dias	0, 500 e 1000	1M, 1F	<500	≥500: perda de peso, inapetência	94008

a - Nível de efeito adverso não observado (*No Observed Adversed-Effect Level*)


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.7A Toxicidade de Doses Repetidas
Título do Relatório: MM-180801: Estudo de Toxicidade Oral de 3 Meses em Ratos

Substância Teste: curitol sodium

Espécies/Linhagens: Ratos Wistar

Duração da Dose: 3 meses

No. do Estudo: 94214

Idade Inicial: 5 semanas

Duração do Pós-dose: 1 mês

Localização no CTD: Vol. 4, Seção

Data da Primeira Dose: 15 Jan 94

Forma de Administração: Gavagem

Veículo/ Formulação: Solução Aquosa

Conformidade BPL: Sim

Características Especiais: Nenhuma

Nível de efeito adverso não observado: 200 mg/kg

Dose Diária (mg/kg)	0 (Controle)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
Toxicocinética: ASC (mcg-h/mL):								
Dia 1	-	-	30	28	130	125	328	302
Dia 28	-	-	52	47	145	140	400	380
Dia 90	-	-	50	51	160	148	511	475
<u>Achados Significativos:</u>								
Morto ou Moribundo sacrificado	0	0	0	0	0	0	0	0


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Peso Corporal (%^a)	394 g	244 g	0	-1	-10*	-11*	-	-45**
							25**	
Consumo de Alimento (%^a)	20,4	17,2 g	0	-1	-1	-8*	-	-50**
	g						30**	
Observações Clínicas								
Hiperatividade	-	-	-	-	-	+	-	++
Chromorhinorrhea, pelagem avermelhada, fezes brancas	-	-	-	-	-	-	++	++
Emaciado, piloereção, marcha afetada	-	-	-	-	-	-	-	++
	-	-	-	-	-	-	-	-
Oftalmoscopia								
-	Nenhum achado relevante.	+ Leve	++	+++				
			Moderado	Acentuado				

Teste de Dunnett * - p<0,05 ** - p<0,01

a - No final do período de dose. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentados percentuais diferentes em relação aos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais).

(Continua)


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.7A Toxicidade de Doses Repetidas
Estudo No. 94214 (Continuação)

Dose Diária (mg/kg)	0 (Controle)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
Hematologia								
Hemoglobina (g/dL)	15,8	15,0	15,7	14,9	15,8	14,6	14,0*	13,1*
Contagem de eritrócitos (x 10 ⁶ /mm ³)	8,1	-	7,9	-	8,1	-	7,4*	-
HCM	-	22	-	21	-	22	-	19*
CHCM	-	34	-	34	-	34	-	30*
Contagem plaquetária (x 10 ³ /mm ³)	846	799	825	814	914	856	931*	911*
Química Sérica								
Creatinina (UI/L)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1,1*	1,1*
Proteínas (g/dL)	-	6,7	-	6,6	-	6,6	-	5,0**
Colesterol (mg/dL)	96	-	86	-	90	-	105*	-
ALT (UI/L)	67	56	60*	52	55*	47*	53*	58
AST (UI/L)	88	92	96	90	87*	84*	85*	93
Bilirrubina (mg/dL)	0,18	0,20	0,17	0,20	0,18	0,20	0,22	0,26**
Cálcio (mEq/L)	-	10,7	-	10,8	-	10,8	-*	9,8**
Fósforo (mEq/L)	9,3	-	9,3	-	9,3	-	8,2*	-


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
Urinálise

Conc. Proteína (mg/dL)	260	49	102	34	123	54	126*	22*
pH	7,5	-	7,5	-	7,2	-	6,3**	-
Glicose (mg/dL)	-	0	-	0	-	20	-	98**
Volume de urina (mL)	-	18	-	18	-	16	-	12*

- Nenhum achado relevante. + Leve ++ Moderado +++ Acentuado

Teste de Dunnett * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

(Continua)


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.7A Toxicidade de Doses Repetidas
Estudo No. 94214 (Continuação)

Dose Diária (mg/kg)	0 (Controle)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
Número de animais								
Peso dos Órgãos^b (%)								
Rim	3,01 g	1,75 g	0	+5*	+1	+8**	+12**	+20**
Fígado	15,9 g	8,01 g	0	+1	+10*	+12*	+12*	+20**
Achados macroscópicos								
Número examinado	20	20	20	20	20	20	20	20
Rins: Palidez	0	0	0	0	0	5	1	2
Estômago glandular: descoloração	0	0	0	0	0	1	1	4
Histopatologia								
Número examinado	20	20	20	20	20	20	20	20
Rins: Dilatação tubular	0	0	0	0	0	6	3	4
Leve	0	0	0	0	0	6	1	0
Moderada	0	0	0	0	0	0	2	4
Estômago glandular: erosões	0	0	0	0	0	2	2	9
Exames Adicionais	-	-	-	-	-	-	-	-
Avaliação Pós-dose:								
Número Avaliado	10	10	0	0	0	0	10	10
Peso Corporal ^a (%)	422 g	265 g	-1	-2	-3	-4	-10*	-20**
Peso do Rim ^b (%)	3,24 g	1,81 g	0	-1	-1	0	+8*	+10

- Nenhum achado relevante. + Leve ++ Moderado +++ Acentuado

Teste de Dunnett * - p<0,05 ** - p<0,01



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

- a - No final do período de recuperação pós-dose. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentados percentuais diferentes em relação aos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais).
- b - Os pesos absoluto e relativo diferiram dos controles na direção indicada. O número indica a diferença percentual para o peso absoluto dos órgãos.


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.7B Toxicidade de Doses Repetidas
Título do Relatório: MM-180801: Estudo de Toxicidade Oral de 1 Mês em Cães

Substância Teste: curitol sodium

Espécies/Linhagens: Cães Beagle

Idade Inicial: 5-6 meses

Data da Primeira Dose: 2 Fev 94

Duração da Dose: 1 mês

Duração do Pós-dose: Nenhum

Forma de Administração: Oral

Veículo/ Formulação: Cápsulas Gelatinosas

No. do Estudo: 94020

Localização no CTD: Vol. 6, Seção

Conformidade BPL: Sim

Características Especiais: Indução de enzima hepática avaliada no término.

Nível de efeito adverso não observado: 10 mg/kg

Dose Diária (mg/kg)	0 (Controle)		10		40		100	
	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Número de animais								
Toxicocinética: ASC (mcg-h/mL):								
Dia 1	-	-	5	6	10	12	40	48
Dia 28	-	-	4	5	8	11	35	45
<u>Achados Significativos:</u>								
Morto ou Moribundo sacrificado	0	0	0	0	0	0	0	0


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Peso Corporal (%^a)	9,8	9,2 kg	0	0	-1	-19**	0	-18**
	kg							

Observações Clínicas:

Hipoatividade (após dose)	-	-	-	-	-	-	+	++
Oftalmoscopia	-	-	-	-	-	-	-	-
Eletrocardiografia	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematologia	-	-	-	-	-	-	-	-
Química Sérica								
ALT (UI/L): Semana 2	22	25	24	27	21	24	48*	69**
Semana 4	25	27	26	25	23	25	54*	84**

- Nenhum achado relevante. + Leve ++ Moderado +++ Acentuado

Teste de Dunnett * - p<0,05 ** - p<0,01

a - No final do período de dose. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentadas diferenças percentuais em relação aos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais).

(Continua)


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.7B Toxicidade de Doses Repetidas
Estudo No. 94020 (Continuação)

Dose Diária (mg/kg)	0 (Controle)		10		40		100	
	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Peso dos Órgãos^b (%)								
Fígado	339 g	337 g	+1	-1	+17**	+16**	+23**	+21**
Achados macroscópicos	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopatologia								
Número examinado	3	3	3	3	3	3	3	3
Fígado: Hipertrofia Centro lobular	0	0	0	0	0	0	2	3
Exames Adicionais								
Indução de Enzima Hepática	-	-	-	-	-	-	-	-

- Nenhum achado relevante. + Leve ++ Moderado +++ Acentuado

Teste de Dunnett * - p<0,05 ** - p<0,01

a - Os pesos absoluto e relativo diferiram dos controles na direção indicada. O número indica a diferença percentual para o peso absoluto dos órgãos.


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

2.6.7.8A Genotoxicidade: **Título do Relatório:** MM-180801: Estudo de Mutações-
In Vitro Reversa Ames em Salmonella e E. Coli

Substância Teste: curitol sodium

Teste para Indução de: Mutações reversa em células bacterianas

No. de Ensaios Independentes: 2

Estudo No. 96669

Linhagens: S. typhimurium e E. coli

No. de Culturas Replicadas: 3

Localização no CTD: Vol. 10, Seção

Sistema Metabólico: Fígado de rato induzido por Aroclor S9, 7,1%

No. de Células Analisadas/Cultura: -

Veículos: **Substância Teste:** DMSO **Controles Positivos:** DMSO

Conformidade BPL: Sim

Tratamento: Incorporação na placa por 48 h.

Data de Tratamento: Fev 1996

Efeitos Citotóxicos: Nenhum

Efeitos Genotóxicos: Nenhum

<u>Ativação Metabólica</u> <u>a</u>	<u>Substância Teste</u>	<u>Nível da Dose (mcg/placa)</u>	<u>Ensaio #1</u> <u>Contagem de Colônias Revertentes (Média ± DP)</u>				
			<u>TA 98</u>	<u>TA 100</u>	<u>TA 1535</u>	<u>TA 1537</u>	<u>WP2 uvrA</u>
Sem ativação	DMSO	100 mcl/placa	24 ± 9	129 ± 4	15 ± 4	4 ± 2	17 ± 3
		312,5	14 ± 6	128 ± 11	12 ± 4	4 ± 2	14 ± 2
		625	32 ± 9	153 ± 9	9 ± 2	8 ± 2	17 ± 5
		1250	30 ± 4	152 ± 12	9 ± 3	9 ± 2	18 ± 4
		2500	27 ± 5	140 ± 6	9 ± 3	5 ± 1	19 ± 1
		5000 ^a	30 ± 3	137 ± 21	15 ± 1	7 ± 2	13 ± 4


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

	2-nitrofluoreno	2	696				
	azida de sódio	1		542	468		
	9-aminoacridina	100				515	
	MMS	2,5 mcl/placa					573
Com ativação	DMSO	100 mcl/placa	27 ± 6	161 ± 12	12 ± 5	5 ± 1	21 ± 8
	MM-180801	312,5	31 ± 4	142 ± 8	12 ± 5	4 ± 2	17 ± 3
		625	30 ± 1	156 ± 15	17 ± 2	9 ± 5	23 ± 3
		1250	33 ± 2	153 ± 13	13 ± 3	8 ± 2	18 ± 3
		2500	35 ± 8	160 ± 4	10 ± 2	8 ± 2	19 ± 5
		5000 ^a	31 ± 4	153 ± 5	9 ± 4	7 ± 1	17 ± 4
2-aminoantraceno	2,5	1552	1487	214	61		
		10					366

a – Precipitação.


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

2.6.7.8B Genotoxicidade: **Título do Relatório:** MM-180801: Estudo Citogenético em ***In Vitro*** Linfócitos Humanos Primários

Substância Teste: curitol sodium

Teste para Indução de: Aberrações cromossômicas **No. de Ensaios Independentes:** 1

Estudo No. 96668

Linhagens: Linfócitos humanos primários **No. de Culturas Replicadas:** 2

Localização no CTD: Vol. 10, Seção

Sistema Metabólico: Fígado de rato induzido por Aroclor S9, 5% **No. de Células Analisadas/Cultura:** 100

Veículos: **Substância Teste:** DMSO **Controles Positivos:** DMSO

Conformidade BPL: Sim

Tratamento: Tratamento contínuo por 24 h sem S9; pulsoterapia 5 h e tempo de recuperação de 24 h com e sem S9.

Data de Tratamento: Ago 1996

Efeitos Citotóxicos: Decréscimos no índice mitótico relacionados a dose do medicamento

Efeitos Genotóxicos: Aberrações cromossômicas sem S9 em 10 e 20 µg/mL, e com S9 em 50 e 200 µg/mL.

Ativação Metabólica	Substância Teste	Concentração (mcg/mL)	Citotoxicidade ^a (% de controle)	Células Aberrantes Média %	Abs/Cel	Total de células poliplóides
Sem ativação	DMSO	-	100	2,0	0,02	4


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

	MM-180801	2,5	78	3,0	0,03	3
		5	59	4,0	0,05	4
		10	36	16,5**	0,20	2
		20	32	35,0**	0,55	3
	mitomicina	0,10	52	38,5**	0,64	5
Com ativação	DMSO	-	100	4,0	0,04	3
	MM-180801	2,5	91	4,5	0,05	3
		10	88	4,5	0,05	2
		50	80	9,5*	0,10	4
		200	43	34,0**	0,66	3
	ciclofosfamida	4	68	36,5**	0,63	6

Teste Dunnett * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$
 a – baseado nos índices mitóticos.


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

2.6.7.9A Genotoxicidade: *In Vivo* Título do Relatório: MM-180801: Estudo de Micronúcleo Oral em Ratos **Substância Teste:** curitol sodium

Teste para Indução de: Micronúcleos de medula óssea

Espécies/Linhagens: Ratos Wistar

Idade: 5 semanas

Células Avaliadas: Eritrócitos policromáticos

No de Células Analisadas/Animal: 2000

Características Especiais: Nenhuma

Efeitos Tóxicos/Citotóxicos: Em 2000 mg/kg, sinais clínicos, dois óbitos e diminuição de PCEs de medula óssea

Efeitos Genotóxicos: Nenhum

Evidência de Exposição: Toxicidade evidente em 2000 mg/kg.

Esquema de Tratamento: Três doses diárias

Tempo de Amostragem: 24 h após a última dose.

Forma de Administração: Gavagem

Veículo/Formulação: Solução aquosa

Estudo No. 96683

Localização no CTD: Vol. 10, Seção

Conformidade BPL: Sim

Data de Dose: Julho 1996

<u>Substância Teste</u>	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>Número de Animais</u>	<u>Média % PCEs (± DP)</u>	<u>Média % MN-PCEs (± DP)</u>
Veículo	0	5M	52 ± 1,9	0,20 ± 0,12
MM-180801	2	5M	54 ± 3,7	0,25 ± 0,16
	20	5M	49 ± 3,1	0,20 ± 0,07
	200	5M	50 ± 2,1	0,26 ± 0,08
	2000	5M	31 ± 2,5	0,12 ± 0,03
Ciclofosfamida	7	5M	51 ± 2,3	2,49 ± 0,30**

Teste Dunnett * - p<0,05

** - p<0,01


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

2.6.7.9A Genotoxicidade: *In Vivo* Título do Relatório: MM-180801: Estudo de Reparo de DNA Oral em Ratos Substância Teste: curitol sodium

Teste para Indução de: Síntese de DNA não programada

Espécies/Linhagens: Ratos Wistar

Idade: 5 semanas

Células Avaliadas: Hepatócitos.

No de Células Analisadas/Animal: 100

Características Especiais: Nenhuma.

Efeitos Tóxicos/Citotóxicos: Nenhuma.

Efeitos Genotóxicos: Nenhum

Evidência de Exposição: Toxicocinética – Ver Estudo No. 94007, Estudo de Toxicidade Oral de Duas Semanas em Ratos.

Esquema de Tratamento: Dose única

Tempo de Amostragem: 2 e 16 h.

Forma de Administração: Gavagem.

Veículo/Formulação: Solução aquosa.

Estudo No. 51970

Localização no CTD: Vol. 11, Seção

Conformidade BPL: Sim

Data de Dose: Jan 1997

<u>Substância Teste</u>	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>Número de Animais</u>	<u>Tempo h</u>	<u>Núcleo Média ± DP</u>	<u>Citoplasma Média ± DP</u>	<u>NG Média ± DP</u>	<u>%IR Média ± DP</u>	<u>NGIR Média ± DP</u>
Veículo	0	3M	16	3,5 ± 0,2	7,3 ± 0,3	-3.8 ± 0.4	0 ± 0	-
MM-180801	2	3M	2	3,0 ± 1,1	5.5 ± 1.4	-2.6 ± 0.4	0 ± 0	-
	2	3M	16	4,1 ± 0,5	6.5 ± 0.8	-2.4 ± 0.2	0 ± 0	-
	20	3M	2	3,9 ± 0,2	6.9 ± 0.3	-3.0 ± 0.1	1 ± 0	5.7 ± 0.4
	20	3M	16	3,6 ± 0,3	6.3 ± 0.4	-2.7 ± 0.2	0 ± 0	-
	200	3M	2	4,2 ± 0,2	7.5 ± 0.3	-3.4 ± 0.2	0 ± 0	-
	200	3M	16	3,1 ± 0,3	5.3 ± 0.3	-2.2 ± 0.1	0 ± 0	-
	2000	3M	2	4,8 ± 0,4	8.2 ± 0.7	-3.4 ± 0.4	0 ± 0	-
	2000	3M	16	2,7 ± 0,1	4.8 ± 0.3	-2.1 ± 0.3	0 ± 0	-



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

DMN	10	3M	2	$10,7 \pm 3,0$	$5,8 \pm 1,0$	$4,9 \pm 2,1$	41 ± 15	$11,4 \pm 0,4$
-----	----	----	---	----------------	---------------	---------------	-------------	----------------

Nuclear = Contagem de grãos nucleares; o número de grãos sobre o núcleo.

Citoplasma = Contagem de grãos citoplasmáticos; a maior contagem de grãos de 2 áreas do tamanho nuclear adjacentes ao núcleo.

NG = Rede grãos/núcleo; a contagem nuclear menos a contagem citoplasmática

% IR = porcentagem de células com no mínimo 5 NG.

NGIR = Rede média de grãos/núcleos de células em reparo.


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.10
Carcinogenicidade
Título do Relatório: MM-180801: Estudo de Carcinogenicidade Dietética em Camundongos

Substância Teste: curitol sodium

Espécies/Linhagens: Camundongos CD-1

Duração da Dose: 21 meses

Estudo No. 95012

Idade Inicial: 6 semanas

Forma de Administração: Dieta

Localização no CTD: Vol. 4, Seção

Data da Primeira Dose: 20 Set 95

Veículo/Formulação: Na Dieta

Tratamento dos Controles: Dieta sem medicamento

Conformidade BPL: Sim

Embasamento para a Seleção da Dose Alta: Desfecho baseado na toxicidade

Características Especiais: 12 machos adicionais e 12 fêmeas adicionais por grupo tratado com o medicamento tiveram sangue coletado aos 6 meses para monitoramento toxicocinético, e depois removidos do estudo.

Dose Diária (mg/kg)	0 (Controle)		25		100		400	
	<u>M</u>	<u>F</u>	<u>M</u>	<u>F</u>	<u>M</u>	<u>F</u>	<u>M</u>	<u>F</u>
Gênero								
Toxicocinética:								
ASC no Dia 28 (mcg- h/mL^a)	-	-	10	12	40	48	815	570
Css no Dia 180 (mcg/mL)	-	-	0,4	0,5	1,7	0,3	34	24
Número de Animais								
No Início	60	60	60 ^c	60	60	60	60	60
Mortos/Moribundos sacrificados	16	16	15	13	18	20	27	25
Sacrifício Terminal	44	44	44 ^c	47	42	40	33	35


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Sobreviventes (%)	67	73	75	80	71	68	56	59
Peso Corporal (%^b)	33g	31g	0	0	-7*	0	-	-
							13**	19**
Consumo de Alimento (%^b)	6g/dia	5g/dia	0	0	-9*	-8*	-	-
							17**	15**

Teste Dunnett * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

a – Do estudo No. 95013

b – Em 6 meses. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentados percentuais diferentes dos grupos controle.

A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais).

c – Um camundongo perdido não pode ser avaliado.

(Continua)


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.10 Carcinogenicidade
No. do Estudo 95012 (Continuação)

Dose Diária (mg/kg)	<u>0</u>		<u>25</u>		<u>100</u>		<u>400</u>	
	<u>(Controle)</u>							
Número Avaliado	<u>M:60</u>	<u>F:60</u>	<u>M:59</u>	<u>F:60</u>	<u>M:60</u>	<u>F:60</u>	<u>M:</u> <u>60</u>	<u>F:60</u>
<u>Número de Animais</u>								
<u>com Lesões Neoplásicas:</u>								
Pele: Hemangioma	0	1	1	0	6 ^b	1	13 ^b	0
Hemangiossarcoma	1	3	2	2	9	11	18 ^a	24 ^a
Adrenal: Adenoma adrenocortical	4	1	2	0	4	3	3	1
Adenocarcinoma adrenocortical	0	0	0	0	0	1	0	0
Adenoma + Adenocarcinoma	4	1	2	0	4	3	3	1
Feocromocitoma	0	0	0	0	1	1	0	1
Osso: Osteocondrossarcoma	0	1	0	1	0	0	0	0
Osteoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Epidídimo: Sarcoma, não diferenciado	0	0	1	0	0	0	1	0
Vesícula biliar: Adenoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Glândula Handeriana: Adenoma	4	2	3	1	3	4	3	1
Rim: Adenoma de célula renal	1	2	0	0	2	0	0	0
Fígado: Adenoma hepatocelular	3	1	4	2	3	1	4	1
Carcinoma hepatocelular	2	1	1	2	3	1	0	1


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Adenoma + carcinoma hepatocelular	3	2	4	3	5	2	4	1
Pulmão: Adenoma alveolar/bronquiolar	13	10	11	11	14	7	13	4
Carcinoma alveolar/bronquiolar	4	0	1	1	2	2	1	1
Adenoma + carcinoma	15	10	11	12	15	9	13	5

a – Análise de tendência, $p < 0,005$

b – Análise de tendência, $p < 0,025$

(Continua)


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.10 Carcinogenicidade
No. do Estudo 95012 (Continuação)

Dose Diária (mg/kg)	0 (Controle)		25		100		400	
	M:60	F:60	M:59	F:60	M:60	F:60	M: 60	F:60
Número Avaliado								
Mediastino: Sarcoma, não diferenciado	0	1	0	0	0	1	0	0
Oviduto: Adenoma		1		1		0		0
Pâncreas: Adenoma de células da ilhota	1	0	0	0	0	0	0	0
Peritônio: Osteossarcoma	1	0	0	0	1	0	0	1
Vesícula seminal: Adenoma	0		1		0		0	
Estômago: Osteocondrossarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0
Timo: Timoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Tireoide: Adenoma de células foliculares	0	1	0	0	0	1	0	0
Útero: Cistoadenoma papilar		1		0		2		0
Animal como um todo: Linfossarcoma	6	13	4	11	3	12	5	11
Animal como um todo: Sarcoma histiocítico	1	0	0	0	0	1	0	0
Achados Significativos:								
Achados macroscópicos	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopatologia - Lesões Não-neoplásicas								
Fígado: Hipertrofia hepatocelular	4	2	3	2	4	1	40**	45**
Testículos: Hipoespermatogênese	1		2		15*		30**	

- Nenhum achado relevante.

Teste Exato de Fisher * - $p < 0,05$

** - $p < 0,01$


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.11 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento
Estudos Não Pivotais
Substância Teste: curitol sodium

<u>Espécies/ Linhagens</u>	<u>Forma de Administração (Veículo/ Formulação)</u>	<u>Período de Dose</u>	<u>Doses (mg/kg)</u>	<u>No. por Grupo</u>	<u>Achados Significativos</u>	<u>Número do Estudo</u>
Ratos Wistar	Gavagem (Água)	G6 até G15	0, 500, 1000, 2000	8 Fêmeas Prenhes	≥1000: Óbitos; perdas de peso; diminuição no consumo de alimento; sinais clínicos; reabsorção	94201
Coelhos NZW	Gavagem (Suspensão CMC)	13 dias	0, 5, 15, 45	6 Fêmeas Não prenhes	≥15: Diminuição de ganho de peso e consumo de alimento. 45: Quatro morreram.	97020

G – Dia de gestação


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.12 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento – Fertilidade e Desenvolvimento Embrionário Até a implantação

Desenho similar ao ICH 4.1.1? Sim
Espécies/Linhagens: Ratos Wistar

Idade Inicial: 10 Semanas

Dia do Acasalamento: Dia

Data da Primeira Dose: 3 Mar 97

Características Especiais: Nenhum

Nível de efeito adverso não observado:

Machos F₀: 100 mg/kg

Fêmeas F₀: 100 mg/kg

Ninhadas F₁: 1000 mg/kg

Dose Diária (mg/kg)

Machos Toxicocinéticos: ASC^b (mcg- h/mL)

No. Avaliado

No. Mortos ou Moribundos sacrificados

Observações Clínicas:

Título do Relatório: MM-180801: Estudo Oral dos Efeitos sobre a Fertilidade e Desenvolvimento Embrionário Precoce em Ratos

Duração da Dose: M: 4 semanas antes do acasalamento

F: 2 semanas antes do acasalamento, até dia 7 da gestação.

Data da Cesárea: Dia 16 da gestação

Forma de Administração: Gavagem

Veículo/Formulação: Solução Aquosa.

Substância Teste: curitol sodium

Estudo No. 97072

Localização no CTD: Vol. 6, Seção

Conformidade BPL: Sim

	<u>0 (Controle)</u>	<u>10</u>	<u>100</u>	<u>1000</u>
	-	1,8	25	320
No. Avaliado	22	22	22	22
No. Mortos ou Moribundos sacrificados	0	0	0	0
Observações Clínicas:				


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.12 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento
**No. do Estudo 97072
(Continuação)**

<u>Dose Diária (mg/kg)</u>	<u>0 (Controle)</u>	<u>10</u>	<u>100</u>	<u>1000</u>
<u>Fêmeas</u> Toxicocinéticos: ASC ^b (mcg- h/mL)	-	2,1	27	310
No. Avaliado	22	22	22	22
No. Mortos ou Moribundos sacrificados	0	1	0	0
Observações Clínicas				
Salivação	-			
Observações de Necropsia	-			
Peso Corporal Pré-Acasalamento (% ^a)	175 g	0	0	-5*
Peso Corporal na Gestaçã o (% ^a)	225 g	0	0	-12**
Consumo de Alimento Pré-Acasalamento (% ^a)	14 g	0	0	-6*
Consumo de Alimento na Gestaçã o (% ^a)	15 g	0	0	-15**
No. Médio de Ciclos Estrais/14 dias	3,9	3,8	3,8	3,9
No. Médio de Dias antes do Acasalamento	2,1	2,3	2,5	2,2
No. de Fêmeas com presença de esperma	21	22	22	21
No. de Fêmeas Prenhes	21	21	22	20
No. Médio de Corpo Lúteo	15,9	15,8	16,8	15,3
No. Médio de Implantações	14,5	14,0	15,3	13,8
% Média de Perda Pré-Implantação	8,8	11,4	8,9	9,8
No. Médio de Conceptos Vivos	13,3	13,3	14,3	12,8


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.13 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento – Efeitos no Desenvolvimento Embrio-Fetal

Desenho similar ao ICH 4.1.3? Sim
Dia de Acasalamento: Dia 0
Espécies/Linhagens: Coelhos NZW

Idade Inicial: 5 meses
Data da Primeira Dose: 7 Ago 97
Características Especiais: Nenhum
Nível de efeito adverso não observado:
Fêmeas F₀: 1 mg/kg
Ninhadas F₁: 5 mg/kg

Título do Relatório: MM-180801: Estudo Oral dos Efeitos sobre o Desenvolvimento Embrio-Fetal em Coelhos

Duração da Dose: G6-G18

Data da Cesárea: G-29

Forma de Administração: Gavagem
Veículo/Formulação: Solução Aquosa

Substância Teste: curitol sodium

Estudo No. 97028

Localização no CTD: Vol. 6, Seção

Conformidade BPL: Sim

<u>Dose Diária (mg/kg)</u>	<u>0 (Controle)</u>	<u>1</u>	<u>5</u>	<u>25</u>
<u>Dam</u> Toxicocinéticos: ASC ^b (mcg- h/mL)	-	2,6	31	345
<u>progenitoras/Does</u>				
No. Prenhas	20	19	20	20
No. Mortos ou Moribundos sacrificados	0	1	1	0


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

No de Abortos ou com Reabsorção total da Ninhada	0	0	0	3
Observações Clínicas	-	-	-	++
Observações de Necropsias	-	-	-	-
Peso Corporal (% ^a)	3,2 kg	0	-15*	-20**
Consumo de Alimento (% ^a)	60 g/dia	0	-9*	-16**
No. Médio de Corpo Lúteo	9,4	9,3	9,4	10,4
No. Médio de Implantações	7,9	8,1	9,1	9,4
% Média de Perdas Pré-Implantação	15,8	13,1	4,0	8,9

- Nenhum achado relevante. + Leve ++ Moderado +++ Acentuado

Teste Dunnett * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

a - No final do período de dose. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentadas diferenças percentuais dos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais).

b – Do Estudo No. 97231.

(Continua)


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.13 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento
No. do Estudo 97028

Dose Diária (mg/kg)		(Continuação)			
		0 (Controle)	1	5	25
<u>Ninhadas</u>	No. de Ninhadas Avaliadas	18	16	17	18
	No. de Fetos Vivos	140	126	148	86*
	No. Médio de Reabsorção	0,2	0,3	0,4	4,7**
	No. de Fetos Mortos	1	0	0	0
	% Médio de Perda Pós-implantação	4,3	2,8	5,4	49,0**
	Peso Corporal Fetal Médio (g)	44,82	42,44	42,14	42,39
	Proporção Sexual dos Fetos (% machos)	46,3	57,7	57,4	52,8
	Anomalias fetais:				
	Anomalias Externas Macroscópicas				
	Mandíbula: Curta				
	No. Fetos (%)	0	0	0	7 (8,0)*
	No. Ninhadas (%)	0	0	0	5 (27,8)**
	Anomalias Viscerais				
	Língua: Ausente				
	No. Fetos (%)	0	0	0	6 (6,9)*
	No. Ninhadas (%)	0	0	0	6 (33,3)**
	Anomalias Esqueléticas				
	Mandíbula: Fenda				
	No. Fetos (%)	0	0	0	10 (11,5)**
	No. Ninhadas (%)	0	0	0	8 (44,4)**
	Costelas: Cervical				
	No. Fetos (%)	2 (1,4)	0	1 (0,7)	0


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

No. Ninhadas (%)	1 (5,6)	0	1 (5,9)	0
Esterno: Malformação				
No. Fetos (%)	2 (1,4)	1 (0,8)	0	1 (1,2)
No. Ninhadas (%)	2 (11,1)	1 (6,3)	0	1 (5,6)
Total de Fetos Afetados (Ninhadas)	2 (2)	1 (1)	0	15 (10)

- Nenhum achado relevante.

Teste Exato de Fisher * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.14 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento – Efeitos no Desenvolvimento Pré e Pós Natal, Incluindo Função Materna
Título do Relatório: MM-180801: Estudo Oral dos Efeitos sobre o Desenvolvimento Pré e Pós-natal em Ratos

Substância Teste: curitol sodium

Desenho similar ao ICH 4.1.2? Sim

Duração da Dose: G6 – L21

Estudo No. 95201

Espécies/Linhagens: Ratos Wistar

Data do Acasalamento: Dia 0

Forma de Administração: Gavagem

Localização no CTD: Vol. 10, Seção

Idade Inicial: 9-10 semanas

Veículo/Formulação: Água

Data da Primeira Dose: 8 Out 95

Ninhadas Sacrificadas/ Não sacrificadas:
 Abatidos a 4/sexo/ninhada

Conformidade BPL: Sim

Características Especiais: Nenhuma
Nível de efeito adverso não observado:
Fêmeas F₀: 7,5 mg/kg

Machos F₁: 75 mg/kg

Fêmeas F₁: 75 mg/kg

Dose Diária (mg/kg)

	<u>0 (Controle)</u>	<u>7,5</u>	<u>75</u>	<u>750</u>
<u>Fêmeas F₀</u> Toxicocinéticos: ASC ^b (mcg- h/mL)	-	2,4	21	150
No. Prenhas	23	21	22	23
No. Mortos ou Moribundos sacrificados	0	0	0	8
Observações Clínicas	-	-	++	+++


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Observações de Necropsias	-	-	-	-
Peso Corporal na Gestação (% ^a)	225 g	0	0	-25**
Peso Corporal na Lactação (% ^a)	210 g	0	0	0
Consumo de Alimento na Gestação (% ^a)	15 g	0	0	-12*
Consumo de Alimento na Lactação (% ^a)	16 g	0	0	0
Duração Média da Gestação (dias)	22,1	22,2	22,1	23,5 ⁺
Parto Anormal	-	-	-	-

- Nenhum achado relevante. + Leve ++ Moderado +++ Acentuado G = Dia de Gestação

Teste de Dunnett * - p<0,05 ** - p<0,01 L = Dia de Lactação

Kruskal-Wallis com Procedimento de Dunn + - p<0,05

a - No final da gestação ou lactação. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentadas diferenças percentuais dos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais).

b - Do Estudo No. 97227.
(Continua)

2.6.7.14 Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento
No. do Estudo 95201

(Continuação)

<u>Dose Diária (mg/kg)</u>	<u>0 (Controle)</u>	<u>7,5</u>	<u>75</u>	<u>750</u>
<u>Ninhadas F₁</u> No. de Ninhadas Avaliadas	23	21	22	15


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

(Pré - desmame)	No. Médio de Filhotes/Ninhada	13,6	13,8	14,9	11,2 ⁺⁺
	No. Médio de Filhotes Nascidos Vivos/Ninhada	13,5	13,8	14,6	9,4 ⁺⁺
	No. Médio de Filhotes Natimortos/Ninhada	0,1	0,0	0,3	1,8 ⁺
	Sobrevivência Pós-natal até o Dia 4	-	-	-	-
	Sobrevivência Pós-natal até o Desmame	-	-	-	-
	Alterações nos Pesos dos Filhotes ^a (g)	60	58	62	53*
	Proporção Sexual dos Filhotes (% de machos)	51	53	49	51
	Sinais Clínicos dos Filhotes	-	-	-	-
	Observações de Necropsias dos Filhotes	-	-	-	-
	<u>Machos F₁</u> (Pós- desmame)	No. Avaliado Pós-desmame	23	21	22
	No. de Mortos ou Moribundos sacrificados	-	-	-	-
	Observações Clínicas	-	-	-	-
	Observações de Necropsia	-	-	-	-
	Alterações no Peso Corporal ^b (g)	200	195	195	186*
	Consumo de Alimento (% ^b)	15 g	0	0	-11*
	Separação do Prepúcio	-	-	-	-
	Função Sensorial	-	-	-	-


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Atividade Motora	-	-	-	-
Aprendizagem e Memória	-	-	-	-
No. Médio de Dias Antes do Acasalamento	2,4	3,3	2,9	3,5
No. de Machos com presença de esperma	23	21	21	23
No. de Machos Férteis	23	21	19	20

- Nenhum achado relevante. + Leve ++ Moderado +++ Acentuado

Teste Dunnett * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

Kruskal-Wallis com Procedimento de Dunn + - $p < 0,05$ ++ - $p < 0,01$

a - Do nascimento até o desmame.

b Do desmame até o acasalamento. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentadas diferenças percentuais dos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais)

(Continua)


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019
2.6.7.14 (1) Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento
**No. do Estudo 95201
(Continuação)**

Dose Diária (mg/kg)		0 (Controle)	7,5	75	750
<u>Fêmeas F₁</u>	No. Avaliado Pós-desmame	23	21	22	23
(Pós - desmame)	No. de Mortos ou Moribundos sacrificados	0	1	0	0
	Observações Clínicas	-	-	-	-
	Observações de Necropsia	-	-	-	-
	Alterações do Peso Corporal Pré acasalamento ^a (g)	226	230	235	196*
	Alterações do Peso Corporal na Gestação (g)	153	160	144	158
	Consumo de Alimento Pré acasalamento (% ^b)	15 g	0	0	-13*
	Consumo de Alimento na Gestação (% ^b)	16 g	0	0	0
	Idade Média de Abertura do canal Vaginal (dias)	-	-	-	-
	Função Sensorial	-	-	-	-
	Atividade Motora	-	-	-	-
	Aprendizagem e Memória	-	-	-	-
	No. Médio de Dias Antes do Acasalamento	2,4	3,3	3,1	3,5
	No. de Fêmeas com presença de esperma	23	21	21	23


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

	No. de Fêmeas Prenhes	23	21	20	21
	No. Médio de Corpo Lúteo	16,4	16,2	15,8	15,5
	No. Médio de Implantações	15,8	15,2	14,4	14,9
	% Médio de Perda Pré-implantação	3,8	6,3	12,3	3,7
<u>Ninhadas F₂</u>	No. Médio de Conceptos Vivos/Ninhada	15,0	14,9	13,6	14,4
	No. Médio de Reabsorção	0,8	0,3	0,8	0,5
	No. de Conceptos Mortos	0	0	0	0
	% Médio de Perda Pós-implantação	5,1	2,2	5,2	3,4
	Peso Corporal Fetal (g)	3,69	3,65	3,75	3,81
	Proporção Sexual dos Fetos (% machos)	53	49	54	54
	Anomalias Fetais	-	-	-	-
-	Nenhum achado relevante.	+ Leve	++ Moderado	+++ Acentuado	

Teste Dunnett * - p<0,05 ** - p<0,01

a - Do desmame até o acasalamento.

b Durante o período pós-desmame. Para controles, as médias dos grupos são apresentadas. Para grupos tratados, são apresentadas diferenças percentuais em relação aos grupos controle. A significância estatística é baseada nos dados reais (não nas diferenças percentuais)

(Continua)


2.6.7.17 Outros Estudos de Toxicidade
Substância Teste: curitol sodium

<u>Espécies/ Linhas</u>	<u>Forma de Administração</u>	<u>Duração da Dose</u>	<u>Doses (mg/kg)</u>	<u>Gênero e No. por Grupo</u>	<u>Achados Significativos</u>	<u>Número do Estudo</u>
Antigenicidade						
Cobaias	Subcutâneo	Semanalmente por 3 semanas; desafio 1 semana depois	0,5 mg	5M, 5F	Reação de hipersensibilidade tardia levemente positiva. Nenhuma evidência de anafilaxia cutânea passiva ou anafilaxia sistêmica.	97012
Impurezas						
Ratos Wistar	Gavagem	2 semanas	0, 1000, 2000	10M, 10F	MM-180801 fortificado com 2% de impureza Z-isômero; efeitos toxicológicos comparáveis aos do MM- 180801 sem a impureza.	97025