

Guía para la Industria

Estudios para Evaluar la Seguridad de Residuos de Medicamentos Veterinarios en Alimentos Humanos: Estudio de Toxicidad de Dosis Repetidas (Crónica)

VICH GL37

GUIA FINAL

(Esta versión de la guía reemplaza la versión de Febrero 4, 2005. Esta guía se revisó para corregir la información de contacto en relación a este documento.)

Comentarios y sugerencias relacionadas al documento deben enviarse a: Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852, USA. Comentarios electrónicos pueden enviarse a: <http://www.fda.gov/dockets/ecomments>. Todos los comentarios deben ser identificados con el número de referencia "Docket No. 2003D-0466".

Si tiene preguntas relacionadas a este documento, por favor contactar a: Division of Human Food Safety, Center for Veterinary Medicine, (HFV-150), Food and Drug Administration, 7500 Standish Place, Rockville, MD 20855, 301-594-1626.

Copias adicionales de este documento guía pueden solicitarse a: Communications Staff (HFV-12), Center for Veterinary Medicine, Food and Drug Administration, 7500 Standish Place, Rockville, MD 20855, y también son accesibles por Internet en <http://www.fda.gov/cvm>.

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Veterinary Medicine
Julio 27, 2006**

VICH GL37 (SEGURIDAD: DOSIS REPETIDAS [CRÓNICA])

Mayo 2004

Para implementación en Etapa 7 - Final

ESTUDIOS PARA EVALUAR LA SEGURIDAD DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN ALIMENTOS HUMANOS: ESTUDIOS DE TOXICIDAD DE DOSIS REPETIDAS (CRÓNICA)

Recomendada para Implementación
en Mayo de 2005,
por el Comité Directivo de VICH
en su reunión de Mayo de 2004

ESTA GUIA FUE DESARROLLADA POR UN GRUPO DE EXPERTOS DE VICH Y ENVIADA EN CONSULTA A LAS DIFERENTES REGIONES, DE ACUERDO AL PROCESO DE VICH. EN LA ETAPA 7 DEL PROCESO, SE RECOMIENDA LA ADOPCIÓN DEL BORRADOR FINAL POR LOS ORGANISMOS REGULADORES DE LA UNIÓN EUROPEA, JAPÓN Y LOS ESTADOS UNIDOS.

ESTUDIOS PARA EVALUAR LA SEGURIDAD DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN ALIMENTOS HUMANOS: ESTUDIOS DE TOXICIDAD DE DOSIS REPETIDAS (CRONICA)

1. INTRODUCCION.....	4
1.1. Objetivo de la guía.....	4
1.2. Antecedentes generales y alcances de la guía.....	4
1.3. Principios generales.....	5
2. GUIA.....	5
2.1. Estudios de toxicidad de dosis repetidas (crónica).....	5
2.1.1. Propósito	
2.1.2. Selección de la especie animal para el estudio	
2.1.3. Diseño experimental	
2.1.4. Examen patológico	
3. REFERENCIAS.....	6
APENDICE A.....	7

ESTUDIOS PARA EVALUAR LA SEGURIDAD DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN ALIMENTOS HUMANOS: TOXICIDAD DE DOSIS REPETIDAS (CRONICA)

Esta guía representa el criterio actual de la Agencia para establecer la inocuidad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos para humanos. No crea o confiere ningún derecho para o sobre alguna persona y no obliga al FDA o al público. Pueden usarse enfoques alternativos si el enfoque satisface los requisitos de los estatutos y/o regulaciones. Si desea discutir enfoques alternativos, contacte al personal del FDA responsable de la implementación de esta guía. Si no puede identificar el personal apropiado del FDA, llame al número que aparece en la página del título de esta guía.

1. INTRODUCCION

1.1. Objetivo de la guía

Para establecer la inocuidad de los residuos de medicamentos veterinarios en alimentos para humanos se realizan una variedad de evaluaciones toxicológicas. El objetivo de esta guía es recomendar estudios de toxicidad de dosis repetidas (crónica) armonizados internacionalmente.

Los documentos guías de FDA, incluyendo esta guía, no establecen responsabilidades legales. Las guías describen el criterio actual de la Agencia sobre un tópico, y deberían considerarse solamente como recomendaciones, a menos que se citen regulaciones vigentes o requisitos estatutorios. El uso de la palabra “debe” o “debería” en guías de la Agencia significa que algo se sugiere o recomienda, pero no es un requisito.

1.2. Antecedentes generales y alcances de la guía

Esta guía es una de una serie de guías desarrolladas para facilitar la aceptación mutua de datos de inocuidad que son necesarios para la determinación de Ingestas Diarias Aceptables (IDAs) para residuos de medicamentos veterinarios en alimentos para humanos. Esta guía fue desarrollada después de considerar las prácticas vigentes para la evaluación de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos para humanos en la Unión Europea (UE), Japón, Estados Unidos (E.E.U.U.), Australia, Nueva Zelandia, y Canadá. También se tomó en consideración datos existentes de estudios sub-crónicos y crónicos de toxicidad.

Aunque esta guía contiene recomendaciones sobre el marco en el cual deben conducirse estudios de toxicidad crónica para medicamentos veterinarios, es importante que el diseño de los estudios permanezca flexible. Esta guía no excluye la posibilidad de enfoques alternos que puedan garantizar una equivalencia de inocuidad, incluyendo razones que científicamente justifiquen por que estudios de toxicidad crónica no son

Contiene Recomendaciones No-obligatorias

necesarios. En el contexto de esta guía, los estudios deberían enfocarse de tal manera que permitan establecer adecuadamente la relación dosis-respuesta y el nivel de efecto adverso no observable (NOAEL) de toxicidad después de un tratamiento crónico con el compuesto en estudio.

1.3. Principios generales

Estudios adecuados de toxicidad deberían incluir la administración de dosis repetidas para evaluar los efectos de exposición prolongada a un compuesto y/o sus metabolitos, para definir los efectos tóxicos del compuesto como consecuencia de la exposición crónica, y para determinar la dosis más alta que no produce toxicidad. Para el diseño de un estudio de toxicidad crónica debería utilizarse toda la información disponible del compuesto. Los datos obtenidos en este estudio pueden ser usados para establecer un NOAEL para el medicamento veterinario.

2. GUIA

2.1. Estudio de toxicidad de dosis repetidas (crónica)

2.1.1. Propósito

Se recomiendan estudios de toxicidad crónica para (1) definir efectos tóxicos basados en exposición a largo plazo a un compuesto y/o sus metabolitos, (2) identificar órganos blancos (target) y parámetros toxicológicos en relación a la dosis y/o duración de la exposición, (3) determinar las dosis asociadas con las respuestas tóxicas y biológicas, y (4) establecer un NOAEL.

2.1.2. Selección de la especie animal para el estudio

La selección de la especie debería considerar la relevancia al metabolismo humano, la farmacocinética y farmacodinamia del compuesto en estudio. Si se realizan estudios en dos especies, una debería ser un roedor y la otra un no-roedor. Generalmente, la especie de roedor recomendada es la rata y la de no-roedor el perro.

La revisión de un gran número de datos disponibles de sustancias químicas resultaron en interpretaciones diferentes, aunque igualmente válidas, respecto al número de especies (una o dos especies) a ser usadas en los estudios de toxicidad crónica en la UE, E.E.U.U., y Japón. Acumulación de más datos pudieran aclarar esta cuestión en el futuro. En Japón, los estudios crónicos requieren dos especies. Sin embargo, si existe justificación científica apropiada, los estudios de toxicidad crónica pueden realizarse solamente en una especie (ver Apéndice A). En la UE y en E.E.U.U., los estudios de toxicidad crónica deberían realizarse en la especie más apropiada, la cual se escogió en base a todos los datos científicos disponibles, incluyendo los estudios de 90 días. La especie recomendada es la rata.

2.1.3. Diseño experimental

Los estudios de toxicidad crónica deberían realizarse de acuerdo a la Guía de OECD # 452 “Chronic Toxicity Studies”¹ (Estudios de Toxicidad Crónica).

2.1.4. Examen patológico

La necropsia y el examen histopatológico deberían realizarse de acuerdo a las Guías de OECD # 408 “Repeat Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents”² (Estudio de Toxicidad de Dosis Repetidas (90-Días) en Roedores) y 409 “Repeat 90-day Oral Toxicity Study in Non-rodents”³ (Estudio de Toxicidad de Dosis Repetidas (90 Días) en No-roedores), con las siguientes enmiendas:

- Los siguientes tejidos también deberían ser examinados: hueso (esternón, fémur y articulación), glándula del clítoris o prepucial (solo en roedores), glándula de Harderian, glándula lacrimal, laringe, cavidad nasal, nervios ópticos, faringe, glándula de Zymbal (solo en roedores).
- En no-roedores, las evaluaciones histopatológicas deberían realizarse en todos los tejidos descritos más las lesiones encontradas durante la necropsia de todos los animales.

3. REFERENCIAS

1. OECD. 1981. Test Guideline 452. Chronic Toxicity Studies. En: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Organization for Economic Cooperation & Development, Paris.
2. OECD. 1998. Test Guideline 408. Repeat Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents. En: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Organization for Economic Cooperation & Development, Paris.
3. OECD. 1998. Test Guideline 409. Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Non-rodents. En: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Organization for Economic Cooperation & Development, Paris.

APENDICE A

En Japón, Normalmente Se Requiere Justificar la Realización de los Estudios de Toxicidad Crónica Solamente en Una Especie Cuando Normalmente se Requieren Dos

Algunos criterios para eliminar una especie:

1. Cuando se demuestra que el mecanismo/modo de acción responsable de la toxicidad de la sustancia en estudio en una especie no puede ser extrapolada a humanos.
2. Cuando se demuestra que el metabolismo de la sustancia en estudio en una especie no puede aplicarse a humanos.

Si 1 y 2 son desconocidos:

3. Cuando se demuestra que la velocidad de absorción desde el tracto gastrointestinal es extremadamente baja en una especie, comparada con la otra especie.