

Guía para la Industria

Estudios para Evaluar la Seguridad de Residuos de Medicamentos Veterinarios en Alimentos Humanos: Estudio de Toxicidad del Desarrollo

VICH GL32

GUIA FINAL

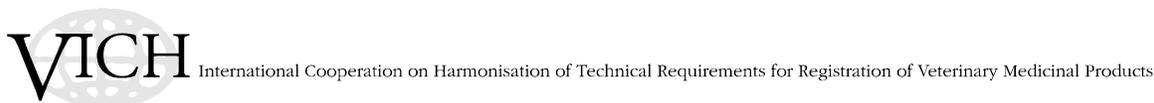
(Esta versión de la guía reemplaza la de Mayo 18, 2004. Este documento guía se revisó para corregir la información de contacto en relación a este documento.)

Esta guía final consolida recomendaciones sobre estudios de toxicidad del desarrollo de la UE, Japón, y los Estados Unidos, para establecer la inocuidad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos.

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 referirse a "Docket No. 2002D-0369".

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.

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



VICH GL33 (SEGURIDAD: TOXICIDAD DEL DESARROLLO)

Octubre 2002

Para implementación en Etapa 7 - Final

**ESTUDIOS PARA EVALUAR LA
SEGURIDAD DE RESIDUOS DE
MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN
ALIMENTOS HUMANOS:
ESTUDIOS DE TOXICIDAD DEL
DESARROLLO**

Recomendada para Implementación
por el Comité Directivo de VICH
en Etapa 7 del Proceso de VICH,
en Octubre de 2002

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 DEL DESARROLLO

1. INTRODUCCION.....	4
1.1 <i>Objetivo de la guía.....</i>	<i>4</i>
1.2 <i>Antecedentes generales.....</i>	<i>4</i>
1.3 <i>Alcance de la guía.....</i>	<i>5</i>
1.4 <i>Principios generales.....</i>	<i>5</i>
2. GUIA.....	6
2.1 <i>Número de especies</i>	<i>6</i>
2.2 <i>Protocolo recomendado de pruebas.....</i>	<i>7</i>
3. REFERENCIAS.....	7

ESTUDIOS PARA EVALUAR LA SEGURIDAD DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN ALIMENTOS HUMANOS: TOXICIDAD DEL DESARROLLO

Esta guía representa el criterio actual de la Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration, FDA) 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 residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos se recomienda evaluar numerosos estudios toxicológicos. El objetivo de esta guía es recomendar que la evaluación de toxicidad del desarrollo se realice de acuerdo a un enfoque internacionalmente armonizado. Esta guía describe un estudio diseñado para proveer información relacionada a efectos del compuesto en estudio en animales experimentales preñados y al organismo en desarrollo como consecuencia de la exposición pre-natal del animal de laboratorio.

Los documentos guías de FDA, incluyendo esta guía, no establecen responsabilidades legales. Las guías describen el pensamiento actual de la Agencia sobre un tópico, y deben considerarse solo como recomendaciones, a menos que se citen requisitos específicos de regulación o estatutos. El uso de la palabra “debe” o “debería” en guías de la Agencia significa sugerencia o recomendación de algo, pero no requisito.

1.2. Antecedentes generales

La evaluación de toxicidad potencial del desarrollo ha sido identificada como una de las áreas principales a ser consideradas en la evaluación de la inocuidad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos.

El enfoque de los estudios de toxicidad de la reproducción y del desarrollo de medicamentos veterinarios difiere del adoptado por la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos para Uso Humano (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH¹). La guía de ICH recomienda una combinación de tres estudios en los cuales la dosificación cubre varios estados incluyendo el período previo al cruzamiento a concepción, concepción a implantación, implantación a cierre del paladar duro, cierre del paladar duro a final de la gestación, nacimiento a destete, y destete a maduración sexual. Aunque este protocolo puede considerarse apropiado para la mayoría de los medicamentos de uso humano, la exposición a residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos puede ser

Contiene Recomendaciones No-obligatorias

por largo tiempo, y potencialmente por toda la vida. Por esta razón, se piensa que la combinación de la guía de VICH para estudios multi-generacionales por largo tiempo (GL 22), la cual evalúa etapas de exposición al medicamento no evaluadas en la guía de toxicidad del desarrollo, y la presente guía (GL 32) es más apropiada para evaluar la seguridad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos. La presente guía se concentra en la exposición potencial del producto desde la implantación a través de todo el período de gestación, hasta el día anterior a la cesárea del animal de laboratorio. Esta guía entrega recomendaciones básicas y armonizadas para la realización de un estudio de toxicidad del desarrollo para la evaluación de inocuidad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos.

La presente guía es una de una serie de guías desarrolladas para facilitar la aceptación mutua de datos de inocuidad para la determinación de ingestas diarias aceptables (IDAs) para residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos. Esta guía debería leerse en conjunto con la guía de enfoque general de los estudios para la evaluación de inocuidad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos (VICH GL 33). La presente guía fue desarrollada considerando la guía de ICH para medicamentos de uso humano *Detección de Toxicidad a la Reproducción de Productos Medicinales* ("Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products"¹), y las prácticas actuales para evaluar residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos en la EU, Japón, Estados Unidos, Australia, Nueva Zelandia, y Canadá.

1.3. Alcance de la guía

Este documento entrega recomendaciones para la realización de estudios de toxicidad del desarrollo para medicamentos veterinarios usados en animales productores de alimentos. Sin embargo, no limita los estudios que pueden realizarse para establecer la inocuidad de residuos en alimentos humanos en relación a toxicidad del desarrollo. La guía no excluye la posibilidad de enfoques alternativos que ofrezcan suficiente equivalencia de seguridad, incluyendo razones validas con base científica de por que datos de toxicidad del desarrollo no son necesarios.

1.4. Principios generales

El objetivo de los estudios de toxicidad del desarrollo es detectar cualquier efecto adverso en la hembra preñada y desarrollo del embrión y feto consecuente a la exposición de la hembra al producto en estudio desde la implantación a través de todo el período de gestación, hasta el día anterior a la cesárea. Estos efectos adversos pueden incluir toxicidad aumentada en relación a la observada en hembras no preñadas, muerte embrio-fetal, alteración del crecimiento fetal, y cambios estructurales en el feto. En esta guía, la teratogenicidad se define como la capacidad de una sustancia de producir un cambio estructural en el feto considerado perjudicial para el animal y que puede o no ser compatible con la vida.

El estudio debería ser diseñado de tal manera que permita identificar claramente la(s) dosis que produce efectos adversos en el desarrollo y la(s) dosis que no produce efectos adversos. Algunas observaciones pueden sugerir la necesidad de mas estudios para caracterizar completamente la naturaleza de la respuesta o la relación dosis-respuesta.

Contiene Recomendaciones No-obligatorias

Tradicionalmente dos especies, un roedor y un no-roedor han sido utilizadas para estudios de toxicidad del desarrollo. La guía de ICH para estudios de toxicidad del desarrollo para drogas humanas aún recomienda dos estudios. Sin embargo, una revisión extensa de bases de datos de productos veterinarios indicó que un enfoque secuencial proporcionaría suficiente información para evaluar la toxicidad del desarrollo de medicamentos veterinarios, reduciendo el número de animales usados en los estudios². La estrategia secuencial recomendada para estudios de toxicidad del desarrollo de productos veterinarios para animales de consumo fue desarrollada en base a una evaluación de los hallazgos teratogénicos positivos y negativos publicados en los reportes del Comité para Productos Veterinarios Medicinales de la UE (EU Committee for Veterinary Medicinal Products) y los reportes del Comité Conjunto de Expertos en Aditivos de FAO/OMS para residuos de medicamentos veterinarios en alimentos (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA). Los datos mostraron: (1) concordancia considerable entre las especies; (2) ninguna especie fue más sensible que las otras; y (3) en los casos que el conejo fue más sensible que la rata, la diferencia en sensibilidad estuvo dentro del rango del factor de seguridad de 10 veces usado para considerar la variabilidad entre especies.

El enfoque recomendado se describe a continuación.

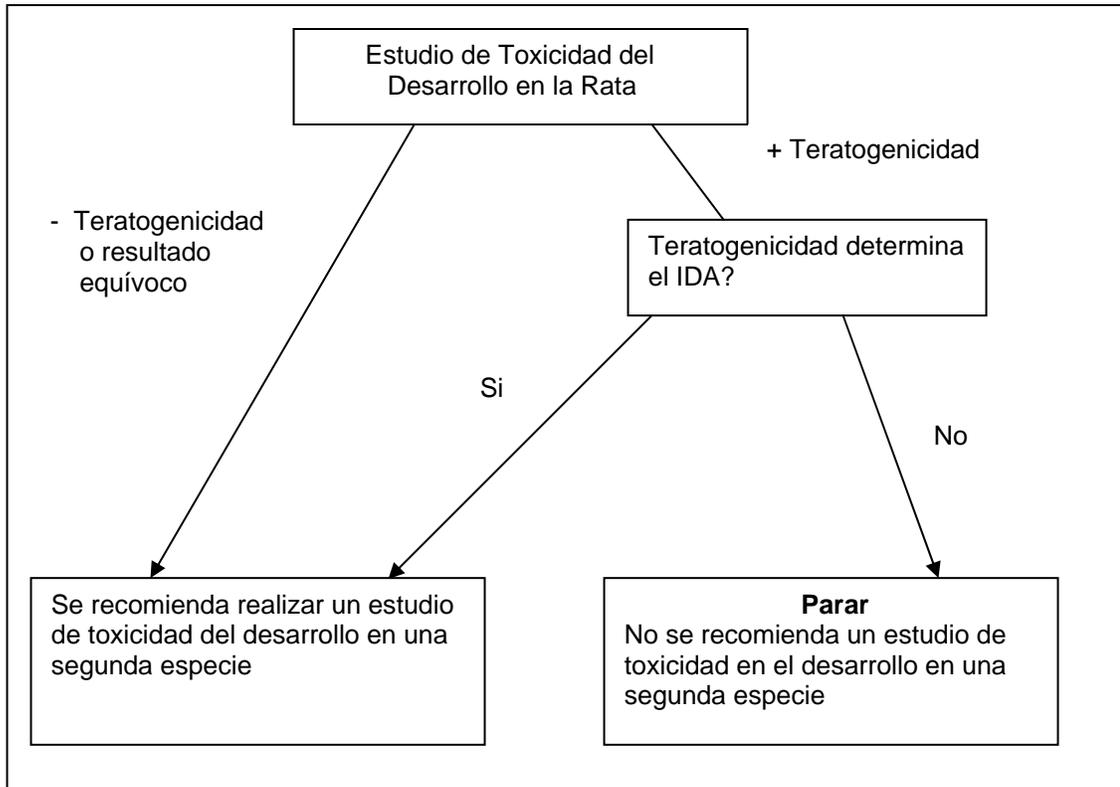
2. GUIA

2.1. Número de especies

El enfoque secuencial (ver Figura 1) debería comenzar con un estudio de toxicidad del desarrollo en la rata. Si se observa evidencia clara de teratogenicidad, sin considerar toxicidad materna, no se recomienda un estudio en una segunda especie, excepto bajo las circunstancias descritas en el próximo párrafo. Si se observa un resultado negativo o equívoco de teratogenicidad en la rata, se debería realizar un estudio de toxicidad del desarrollo en una segunda especie, preferentemente el conejo. En ausencia de teratogenicidad en la rata, se recomienda un estudio de toxicidad del desarrollo en una segunda especie, aún si se observaron otros signos de toxicidad del desarrollo en la rata (ej: fototoxicidad o embrioletalidad).

Si después de revisar todos los estudios básicos de toxicidad es aparente que el IDA se basará en teratogenicidad observada en la rata, se debería realizar un estudio de toxicidad del desarrollo en otra especie con el fin de determinar si la segunda especie muestra mayor sensibilidad a efectos en el desarrollo. Por lo tanto se recomienda que el enfoque escalonado comience con un estudio realizado en la rata. El resultado de este estudio inicial indicará si se debe realizar un estudio de toxicidad del desarrollo en una segunda especie.

Figura 1



2.2. Protocolo recomendado

Una referencia apropiada para un estudio de toxicidad del desarrollo necesario para establecer la seguridad de medicamentos veterinarios usados en animales productores de alimentos es la guía 414 de OECD ("Prenatal Developmental Toxicity Study"³). Esta guía discute el número de animales a ser usados en el estudio, período de dosificación, selección de dosis, observaciones de las hembras, examen de los fetos, y reporte de los resultados.

3. REFERENCIAS

1. ICH. 1993. ICH Harmonized Tripartite Guidance S5A. Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
2. Hurtt, M.E., Cappon, G.D., and Browning, A. 2003. Proposal for a tiered approach to developmental toxicity testing for veterinary pharmaceutical products for food producing animals. Food Chem. Toxicol. 41(5), 611-619.
3. OECD. 2001. Test Guideline 414. Prenatal Developmental Toxicity Study. En:

Contiene Recomendaciones No-obligatorias

OECD Guidances for the Testing of Chemicals. Organisation for Economic Cooperation & Development, Paris.