

Guía para la Industria

Estudios para Evaluar la Seguridad de Residuos de Medicamentos Veterinarios en Alimentos Humanos: Estudios de Toxicidad de Dosis Repetidas (90 Días)

VICH GL31

GUIA FINAL

(Esta versión de la guía reemplaza la versión de Noviembre 12, 2003. Esta guía se revisó para corregir la información de contacto en relación a este documento.)

El objetivo de este documento guía es establecer recomendaciones para estudios de toxicidad de dosis repetidas (90 días) armonizadas internacionalmente.

Comentarios y sugerencias relacionadas al documento deben enviarse a: Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration (FDA), 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. 02D-0368".

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

VICH GL31 (SEGURIDAD: DOSIS REPETIDAS [90 DÍAS])

Octubre 2002

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
(90 DÍAS)**

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 ADOPCION DEL BORRADOR FINAL POR LOS ORGANISMOS REGULADORES DE LA UNIÓN EUROPEA, JAPÓN Y LOS ESTADOS UNIDOS.

TOXICIDAD DE DOSIS REPETIDAS (90 DIAS)

1. INTRODUCCION.....	4
1.1. Objetivo de la guía	4
1.2. Antecedentes generales y alcance de la guía.....	4
1.3. Principios generales	4
2. GUIA.....	5
2.1. Estudio de toxicidad de dosis repetidas (90 días)	5
2.1.1. Propósito.....	5
2.1.2. Diseño experimental para un estudio de toxicidad de 90 días	5
2.1.2.1. Examen patológico.....	5
3. REFERENCIAS	5

Esta guía final representa el criterio actual de la Agencia en relación a 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. Puede usarse un método alternativo siempre que satisfaga los requisitos de los estatutos y/o regulaciones aplicables. Si desea discutir un método alternativo, contacte al personal de FDA responsable de la implementación de esta guía. Si no puede identificar el personal de FDA apropiado, 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 por 90 días 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 “debería” en guías de la Agencia significa que algo se sugiere o recomienda, pero no es un requisito.

1.2. Antecedentes generales y alcance de la guía

Esta 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 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.

Aunque esta guía contiene recomendaciones para un estudio de toxicidad de 90 días para medicamentos veterinarios, es importante que el diseño de los estudios permanezca flexible. Se recomienda que los estudios se diseñen de tal manera que permitan establecer adecuadamente el efecto dosis-respuesta y el nivel de efecto adverso no observable (NOAEL) de toxicidad después de un tratamiento por 90 días con el compuesto en estudio.

1.3. Principios generales

Estudios adecuados de toxicidad deberían incluir una evaluación de los efectos de exposición repetida a un compuesto y/o sus metabolitos. También deberían determinar la dosis que no produce toxicidad. Al igual que otros tipos de estudios de toxicidad, se recomienda utilizar la información disponible del compuesto para el diseño del estudio. Los estudios de toxicidad de dosis repetidas deberían realizarse en la especie más susceptible/apropiada. Aunque la selección de la especie debería considerar la relevancia al metabolismo humano, su farmacocinética y farmacodinamia, las especies generalmente aceptadas son la rata y el perro. Se recomienda que la exposición comience tempranamente en la vida para que incluya la fase

de crecimiento de los animales del estudio. En general, la dosis más alta debería ser suficiente para producir toxicidad. Los datos obtenidos de este estudio pueden ser usados para establecer un NOAEL para un medicamento veterinario.

2. GUIA

2.1. Estudio de toxicidad de dosis repetidas (90 días)

2.1.1. Propósito

Se recomienda que los estudios de toxicidad de dosis repetidas (90 días) se realicen en una especie de roedores y otra de no-roedores con el fin de (1) identificar los órganos blancos (target) y los efectos toxicológicos, (2) proveer información que ayudará a fijar las dosis que se usarán en estudios de toxicidad de dosis repetidas (crónica), e (3) identificar la especie más apropiada para el estudio subsiguiente de toxicidad de dosis repetidas (crónica). Se debería identificar un NOAEL basado en los resultados de cada estudio de toxicidad de dosis repetidas (90 días).

2.1.2. Diseño experimental para un estudio de toxicidad de 90 días

Se recomienda que los estudios de toxicidad de dosis repetidas (90 días) se realicen de acuerdo a las guías de OECD 408 (Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents¹) y 409 (Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Non-rodents²).

2.1.2.1. Examen patológico

Se recomienda que la necropsia y el examen histopatológico se realice de acuerdo a las Guías 408¹ y 409² de OECD con la siguiente excepción: en el caso de no-roedores, las evaluaciones histopatológicas deberían hacerse en un grupo estándar de tejidos y en las lesiones observadas a la necropsia, de todos los animales pertenecientes a todos los grupos.

3. REFERENCIAS

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