

Guía para la Industria

Estudios para Evaluar la Seguridad de Residuos de Medicamentos Veterinarios en Alimentos Humanos: Estudios de Toxicidad Reproductiva

VICH GL22

GUIA FINAL

(Esta versión de la guía reemplaza la de Abril 21, 2004. Este documento guía se revisó para corregir la información de contacto en relación a este documento.)

Este documento recomienda estudios reproductivos para evaluar 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 (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 del documento y referirse a "Docket No. 00D-1630".

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

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

Recomendada para Implementación
por el Comité Directivo de VICH
en Etapa 7 del Proceso de VICH,
en Junio de 2001

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.

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

1. INTRODUCCION	4
1.1. <i>Objetivo de la guía</i>	4
1.2. <i>Antecedentes generales.....</i>	4
1.3. <i>Alcance de la guía.....</i>	5
1.4. <i>Principios generales</i>	5
2. GUIA.....	5
2.1. <i>Número de especies</i>	5
2.2. <i>Número de generaciones</i>	6
2.3. <i>Número de camadas por generación</i>	6
2.4. <i>Protocolo recomendado para el estudio.....</i>	7
3. REFERENCIAS	7

Esta guía final representa el pensamiento actual de la agencia y 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.

1. INTRODUCCION

1.1. Objetivo de la guía

Se recomiendan varias evaluaciones toxicológicas para establecer la inocuidad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos, incluyendo evaluación de riesgos reproductivos. El objetivo de esta guía es establecer armonización internacional en los estudios de toxicidad reproductiva. Esto es apropiado para la evaluación de riesgos reproductivos debido a exposición por largo tiempo y a dosis bajas, como las que pueden ocurrir debido a la presencia de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos.

1.2. Antecedentes generales

Para establecer la inocuidad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos, la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos tenían bastantes requisitos en común en cuanto a estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo. A pesar de algunas divergencias, todas las regiones recomendaban estudios multi-generacionales en al menos una especie de roedores, con la dosificación comenzando en la generación paterna (P_0) y continuando a través de al menos dos generaciones subsecuentes (F_1 y F_2). Las tres regiones también recomendaban estudios de toxicidad del desarrollo (teratología). Los estudios de toxicidad del desarrollo constituyen una guía separada (VICH GL32) y no serán discutidos en este documento. En este momento, ya no se recomienda que se incluya una fase de toxicidad del desarrollo como parte del estudio multi-generacional.

Los estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo de productos veterinarios presentados en este documento difieren en algunos aspectos de los adoptados por la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)^{1,2}). La guía de ICH promueve la combinación de tres estudios, en los cuales la dosificación se extiende por períodos más cortos cubriendo la fertilidad del adulto y desarrollo embrionario temprano, desarrollo pre- y post-natal, y desarrollo embrio-fetal. Aunque ese enfoque se considera apropiado para la mayoría de los medicamentos humanos, es importante considerar que la exposición a residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos puede ser por largo tiempo, incluyendo exposición por toda la vida. Para la exposición por largo tiempo a dosis baja, se considera más apropiado un estudio multi-generacional, en el cual la dosificación se extiende a través de más de una generación. Esta guía armoniza recomendaciones para un estudio multi-generacional destinado a evaluar la inocuidad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos.

Esta guía es parte de una serie de guías desarrolladas para facilitar la aceptación mutua de datos de inocuidad necesarios para la determinación de la Ingesta Diaria Aceptable (IDA) de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos, por las autoridades reguladoras relevantes. Esta guía debería leerse en conjunto con la guía sobre estrategia general para la evaluación de seguridad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos (VICH GL33;GFI #149). Esta guía se desarrolló después de considerar la guía existente de ICH para medicamentos de uso humano "Detección de Toxicidad Reproductiva para Productos Medicinales"¹ ("Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products"¹) y su Addendum "Toxicidad a la Fertilidad del Macho"²

("Toxicity to Male Fertility"²), en conjunto con las prácticas actuales para evaluar residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos en la Unión Europea, Japón, los Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda y Canadá.

1.3. Alcance de la guía

Este documento es una guía con recomendaciones para realizar un estudio multi-generacional para aquellos medicamentos veterinarios que dejan residuos en alimentos humanos. Sin embargo, su objetivo no es limitar los estudios que pueden realizarse para establecer la inocuidad de los residuos en alimentos para humanos con respecto a su función reproductiva. Tampoco excluye la posibilidad de enfoques alternativos que puedan ofrecer certeza equivalente de inocuidad, incluyendo razones científicas que puedan justificar la carencia de datos de los estudios recomendados. Esta guía no intenta referirse a información que puede recomendarse para establecer la inocuidad de un producto veterinario con respecto a la reproducción en la especie animal de interés.

1.4. Principios generales

La finalidad de un estudio de reproducción multi-generacional es detectar cualquier efecto de la sustancia principal o sus metabolitos sobre la reproducción de mamíferos. Estos incluyen efectos en la fertilidad de machos y hembras, cruzamiento, concepción, implantación, habilidad para mantener la gestación hasta su término, parto, lactancia, supervivencia, crecimiento y desarrollo de la descendencia desde el nacimiento hasta el destete, maduración sexual, y función reproductiva de la descendencia en su estado adulto. Aunque los estudios multi-generacionales no están diseñados específicamente para detectar anomalías en el desarrollo porque descendientes con malformaciones pueden ser destruidos por las madres al nacimiento, estos estudios pueden indicar toxicidad del desarrollo si ha disminuido el tamaño de las camadas al nacimiento, el peso al nacimiento, o la supervivencia en los primeros días después del nacimiento.

Un estudio de más de una generación permite detectar no solo efectos en la reproducción de los adultos, sino también efectos en las generaciones subsiguientes debido a exposición en útero e inmediatamente después del nacimiento. Períodos críticos del desarrollo que afectan la capacidad reproductiva ocurren antes del nacimiento y tempranamente después del nacimiento. Son conocidos los efectos adversos de las hormonas sexuales y sus análogos administrados durante este período crítico, en el desarrollo y función del tracto reproductivo en machos y hembras. Recientemente, estudios de otros compuestos químicos que tienen el potencial de alterar el sistema endocrino han demostrado lo crítico de la exposición durante el período de desarrollo temprano, sobre la función reproductiva subsiguiente en la vida adulta. Esto puede resultar en efectos mayores sobre la capacidad reproductiva de generaciones subsiguientes comparada con la generación paterna original. Estudios de más de una generación también permiten detectar efectos reproductivos debido a bioacumulación de la sustancia en estudio. La interferencia con el desarrollo del tracto reproductivo o la bioacumulación pueden manifestarse como efectos adversos mayores en generaciones sucesivas.

El diseño del estudio debería permitir detectar e identificar la(s) dosis que producen algún efecto reproductivo y la(s) dosis que no producen efectos adversos. Algunas observaciones pueden indicar la necesidad de realizar otros estudios para caracterizar completamente la naturaleza de la respuesta o la relación dosis-respuesta.

2. GUIA

2.1. Número de especies

Normalmente es suficiente un estudio multi-generacional en una especie. En la práctica, la mayoría de los estudios multi-generacionales para todas las clases de sustancias químicas se han realizado

en la rata, y esta continúa sin lugar a dudas siendo la especie de elección para la mayoría de los estudios futuros. Cuando se usan razas con buena fertilidad, las ratas generalmente tienen un desempeño reproductivo más consistente que los ratones. Además, existe una base de datos históricos más amplia para ratas. Si es necesario, se puede hacer referencia a los resultados de estudios farmacocinéticos, metabólicos, y toxicológicos en ratas que forman parte de la batería general de evaluación del compuesto. Sin embargo, por razones históricas, a veces se han realizado estudios en ratones para compuestos originalmente usados para otros propósitos y que posteriormente han sido propuestos para uso veterinario. También pueden existir buenas razones científicas para realizar un estudio en ratones (ej: si se sabe que el metabolismo de la sustancia es similar al humano). Si el desempeño reproductivo del ratón demuestra ser satisfactorio, no hay razón por la cual esta especie no se considere aceptable para realizar el estudio.

Generalmente se recomienda realizar un estudio en una sola especie de roedores, preferentemente, en ratas.

2.2. Número de generaciones

Estudios en una generación han sido normalmente recomendados a la industria farmacéutica que elabora medicamentos para uso humano debido a que la mayor preocupación es la dosificación por períodos cortos de tiempo. Sin embargo, estudios multi-generacionales de dos o tres generaciones han sido recomendados para evaluar aditivos alimentarios y contaminantes de alimentos, tales como pesticidas y residuos de medicamentos veterinarios. Estudios de una generación, en los cuales el tratamiento debería finalizar al destete de la primera generación de descendientes, no permiten evaluar el desempeño reproductivo de los animales que han sido expuestos a la sustancia en estudio desde la etapa pre-natal hasta la pubertad. Por lo tanto, se considera apropiado realizar un estudio en más de una generación (ver 1.4.).

Un estudio en más de una generación también debería permitir confirmar efectos observados en la primera generación, o clarificar efectos equívocos observados en cualquier etapa del estudio. También puede indicar efectos debido a bioacumulación.

En la mayoría de los casos se considera que dos es el número mínimo de generaciones apropiado para entregar resultados claros e interpretables. Aunque existían algunos protocolos de estudios multi-generacionales para ciertas clases de sustancias químicas que recomendaban en ciertos casos una tercera generación, actualmente se considera que los efectos que se observan claramente en la tercera generación también deberían detectarse adecuadamente en la segunda generación.

Por lo tanto, se recomienda realizar estudios en dos generaciones.

2.3. Número de camadas por generación

Un estudio con una camada por generación puede ser suficiente si los resultados muestran claramente ya sea la ausencia de efectos o la presencia de efectos adversos con un nivel de efecto no-observado claramente definido. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias puede ser apropiado extender el estudio para producir segundas camadas y se recomienda que los resultados del estudio se monitoreen cuidadosamente antes de determinar si la decisión a ser tomada es apropiada. El valor de segundas camadas es que pueden ayudar a aclarar el significado de cualquier efecto aparentemente relacionado a una dosis o efectos equívocos en las primeras camadas, los cuales pueden ser resultado del tratamiento, o del azar, o de deficiente desempeño reproductivo no relacionado al tratamiento. El desempeño reproductivo deficiente en animales controles debería minimizarse evitando problemas nutricionales u otras alteraciones, asegurando que la diferencia de peso de la generación paterna de animales (P_0) no es muy elevada, y evitando cruzar animales muy jóvenes o muy viejos.

Por lo tanto se recomienda en general realizar un estudio con una camada por generación. Como se menciona anteriormente, bajo ciertas circunstancias puede ser apropiado extender el estudio para producir segundas camadas.

2.4. Protocolo recomendado para el estudio

La Guía 416 de OECD “Estudio de Toxicidad Reproductiva en Dos Generaciones”³ (“Two-Generation Reproduction Toxicity Study”³) es un método de referencia apropiado de un estudio multi-generacional para establecer la inocuidad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos. Esta guía de OECD discute la selección de los animales apropiados para el estudio, la selección de dosis, el tiempo en el cual se debe comenzar el tratamiento, el tiempo de cruzamiento, observaciones y reporte de los resultados. Todo esto es relevante para la evaluación del estudio de inocuidad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos humanos. Esta guía está actualmente siendo revisada. El borrador de la nueva guía 416 (1999 et seq.),⁴ además de incluir las observaciones usuales de un estudio multi-generacional realizado de acuerdo a la guía 416 de 1983, incluye evaluación de parámetros de espermios adultos, maduración sexual de la descendencia, y estipulaciones para realizar estudios funcionales en la descendencia, cuando estas investigaciones no están incluidas en otros estudios. De acuerdo a estándares modernos, se considera apropiado incluir estos parámetros adicionales en el estudio de productos veterinarios.

3. REFERENCIAS

1. ICH. 1993. ICH Harmonised Tripartite Guideline S5A. Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
2. ICH. 1995. ICH Harmonised Tripartite Guideline S5B. Toxicity to Male Fertility. Addendum a la guía “Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products”. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
3. OECD. 1983. Test Guideline 416. En: Guidelines for the Testing of Chemicals. Two-Generation Reproduction Toxicity Study. Paris, Organisation for Economic Cooperation & Development.
4. OECD. 1999. Test Guideline 416. Two-Generation Reproduction Toxicity Study. Revised Draft Guideline 416, August 1999. Paris, Organisation for Economic Cooperation & Development.