

Guía para la Industria

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

VICH GL28

GUIA FINAL

(Esta versión de la guía reemplaza la versión de Mayo 24, 2004. Esta guía se revisó para corregir la información de contacto en relación a este documento.)

Esta guía final asegura que la evaluación de la exposición humana a residuos de medicamentos veterinarios con potencial carcinogénico presentes en los alimentos, es apropiada.

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. 2001D-0357".

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 GL28 (SEGURIDAD: CARCINOGENICIDAD)
Octubre 2002
Para implementación en Etapa 7 - Final

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

Recomendada para Implementación
por el Comité Directivo 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.

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

1. INTRODUCCION	4
1.1. Objetivo de la guía	4
1.2. Antecedentes generales.....	4
1.3. Alcance de la guía.....	4
2. EVALUACION DE CARCINOGENICIDAD	5
2.1. Enfoque general	5
2.2. Compuestos genotóxicos	5
2.3. Compuestos no genotóxicos	5
2.4. Estudios de carcinogenicidad <i>in vivo</i>	5
2.4.1. Guías relevantes existentes.....	5
2.4.2. Selección de especies para estudios de carcinogenicidad por tiempo prolongado.....	6
2.4.3. Número de animales y vías de administración.....	6
2.4.4. Selección de dosis para estudios de carcinogenicidad.....	6
2.4.4.1. Generalidades.....	6
2.4.4.2. Selección de dosis.....	6
2.5. Observaciones en vida y examen patológico.....	6
3. REFERENCIAS	7

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

Esta guía final representa el criterio actual del Food and Drug Administration (FDA) 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 recomienda realizar una variedad de evaluaciones toxicológicas, incluyendo el potencial de los residuos de inducir neoplasia. El objetivo de esta guía es asegurar una apropiada evaluación de la exposición humana a residuos de medicamentos veterinarios con potencial carcinogénico presentes en los alimentos.

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

El potencial carcinogénico ha sido identificado como una de las áreas claves a considerar durante la evaluación de inocuidad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos para humanos. La exposición a residuos de medicamentos veterinarios generalmente ocurre a niveles extremadamente bajos, pero potencialmente por períodos largos, posiblemente por toda la vida. Para asegurar una adecuada evaluación de las sustancias que podrían ser potencialmente carcinogénicas a niveles de exposición relevantes, se deberían considerar diferentes factores, incluyendo genotoxicidad, metabolismo, diferencias entre especies, y cambios celulares.

1.3. Alcance de la guía

Esta guía recomienda una secuencia de decisiones basadas en datos científicos para determinar si se debieran realizar estudios de carcinogenicidad. También provee a los investigadores de recomendaciones o guías para conducir estos estudios.

2. EVALUACION DE CARCINOGENICIDAD

2.1. Enfoque general

La decisión de realizar estudios de carcinogenicidad debería tomar en consideración, 1) los resultados de los estudios de genotoxicidad, 2) las relaciones estructura-actividad del compuesto en estudio, y 3) hallazgos en los estudios de toxicidad sistémica que pueden ser relevantes a neoplasia en estudios de exposición prolongada. También debería tomar en consideración cualquier mecanismo de toxicidad que sea específico a la especie, incluyendo cualquier diferencia metabólica entre las especies usadas en los estudios, la especie blanco (target), y los seres humanos.

2.2. Compuestos genotóxicos

Muchos compuestos carcinogénicos tienen un mecanismo de acción genotóxico y por lo tanto es prudente considerar los compuestos genotóxicos como carcinogénicos a no ser que exista evidencia convincente de lo contrario. Resultados de genotoxicidad que son claramente negativos deberían evidenciar que estos compuestos carecen de potencial carcinogénico por mecanismo genotóxico.

2.3. Compuestos no genotóxicos

Se cree por regla general que los compuestos no genotóxicos no deberían ser sometidos rutinariamente a estudios de carcinogenicidad porque, en general, se piensa que estos compuestos tienen una dosis umbral para producir carcinogenicidad y además la exposición humana a residuos de medicamentos veterinarios es baja. Sin embargo, estos estudios deberían recomendarse, por ejemplo, 1) si el compuesto es miembro de una clase conocida de sustancias químicas carcinogénicas para animales o humanos, 2) si existen estudios de toxicidad sistémica del compuesto que identifiquen lesiones potencialmente pre-neoplásicas o hallazgos indicadores de neoplasia, o 3) si estudios de toxicidad sistémica indican que el compuesto puede estar asociado a efectos producidos por mecanismos epigenéticos de carcinogenicidad que son relevantes a humanos.

2.4. Estudios de carcinogenicidad *in vivo*

2.4.1. Guías relevantes existentes

La guía 451 de OECD "Carcinogenicity Studies"¹ (Estudios de Carcinogenicidad) recomienda protocolos y enfoques para estudiar la carcinogenicidad de sustancias químicas utilizando animales de experimentación. La guía de OECD sirve como base para los estudios de carcinogenicidad de medicamentos veterinarios con clarificaciones que se describen en los párrafos siguientes.

Nota: Información derivada de un estudio combinado de carcinogenicidad y toxicidad crónica (guía 453 de OECD "Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies"² [Estudios Combinados de Carcinogenicidad y Toxicidad Crónica]) también sería aceptable.

2.4.2. Selección de especies para estudios de carcinogenicidad por tiempo prolongado

Generalmente se recomiendan bioensayos de carcinogenicidad consistentes en un estudio de dos años en ratas y un estudio de 18 meses en ratones. Con justificación científica apropiada, los estudios de carcinogenicidad se pueden realizar en una especie de roedores, preferentemente en ratas. Una respuesta positiva en cualquiera de las especies debería considerarse como un indicador de potencial carcinogénico.

2.4.3. Número de animales y vías de administración

De acuerdo con la guía 451¹ de OECD y la práctica, se recomienda un número mínimo de 50 ratas y/o ratones por dosis y por sexo (incluyendo los controles concomitantes) para los estudios de carcinogenicidad. La vía de administración para estudios de carcinogenicidad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos para humanos debería ser la oral, preferentemente en la dieta. Generalmente no se recomiendan otras vías de administración para evaluar el riesgo con respecto a los residuos de medicamentos veterinarios en alimentos para humanos.

2.4.4. Selección de dosis para estudios de carcinogenicidad

2.4.4.1. Generalidades

Se recomienda usar al menos tres dosis, además del grupo(s) de controles concomitantes en los estudios típicos de carcinogenicidad en roedores.

2.4.4.2. Selección de dosis

La dosis alta debería ser fijada de manera que se demuestren efectos tóxicos mínimos sin afectar la supervivencia debido a efectos no carcinogénicos. La demostración de un efecto tóxico en un estudio de carcinogenicidad, sin comprometer la supervivencia u homeostasis fisiológica, asegura que los animales fueron desafiados adecuadamente y da confianza en la credibilidad de un resultado negativo.

Se recomienda que los factores a considerar para establecer las otras dosis incluyan la linealidad de la farmacocinética, la saturación de las vías metabólicas, los niveles anticipados de exposición humana, la farmacodinamia en la especie blanco (target), el potencial de efectos umbrales en las especies utilizadas en los estudios, información mecanística disponible, y la no previsibilidad del progreso de la toxicidad observada en estudios de corto plazo en roedores. Se recomienda que la dosis más baja se fije a un nivel que no induzca toxicidad significativa y que no sea más baja que el 10% de la dosis más alta.

2.5. Observaciones en vida y examen patológico

Para estudios de carcinogenicidad de medicamentos veterinarios se recomiendan observaciones en vida y examen patológico, siguiendo las recomendaciones de la guía 451¹ de OECD. Patología clínica (hematología, análisis de orina, y química clínica) no se considera necesaria o contribuyente en la evaluación de criterios de valoración relacionados a neoplasia.

3. REFERENCIAS

1. OECD. 1981. Test Guideline 451. Carcinogenicity Studies. En: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Organisation for Economic Cooperation & Development, Paris.
2. OECD. 1981. Test Guideline 453. Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies. En: OECD Guidelines for Testing of Chemicals. Organisation for Economic Cooperation & Development, Paris.