

# **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

C/ Campezo, 1  
Edificio 8  
28022 - Madrid  
España

## **PROCEDIMIENTO NACIONAL**

### **INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICAMENTE DISPONIBLE PARA UN MEDICAMENTO VETERINARIO**

**DIXIE FIPRONILO 100 mg/ml solución spot-on para perro pequeño**

## MÓDULO 1

### RESUMEN DEL MEDICAMENTO

Nº de trámite / Nº de RAEFAR	2014001781
Nombre, concentración y forma farmacéutica	DIXIE FIPRONILO 100 mg/ml solución spot-on para perro pequeño Solución para unción dorsal puntual
Solicitante	QUIMICA DE MUNGUÍA, S.A. (QUIMUNSA)
Sustancia activa	Fipronilo
Código ATCvet	QP53AX15
Especies de destino	Perro pequeño
Indicaciones de uso	<p>Tratamiento y prevención de infestaciones por pulgas (<i>Ctenocephalides felis</i>) en perros. Una aplicación proporciona eficacia insecticida inmediata y persistente y previene nuevas infestaciones por pulgas hasta un máximo de 5 semanas.</p> <p>El medicamento veterinario protege contra nuevas infestaciones de garrapatas (<i>Rhipicephalus sanguineus</i>) en perros desde la semana 1 hasta la semana 3 tras la aplicación del medicamento veterinario.</p> <p>El medicamento puede emplearse como parte de la estrategia en el tratamiento de la Dermatitis por picadura de Pulgas (DAPP), una vez diagnosticada previamente por el veterinario responsable.</p>

DIXIE FIPRONILO 100 mg/ml solución spot-on  
para perro pequeño  
QUIMICA DE MUNGUÍA, S.A.  
Fecha: 23/02/2016

2014001781  
Solicitud para procedimiento nacional  
Informe de evaluación públicamente disponible



## **MÓDULO 2**

El resumen de características del producto o ficha técnica está disponible en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ([www.aemps.gob.es/](http://www.aemps.gob.es/)).

## MÓDULO 3

### INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICO

Bases legales de la solicitud original	Solicitud nacional de acuerdo con el artículo 7.6 del Real Decreto 1246/2008 de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.
Fecha del Comité de Medicamentos Veterinarios donde finalizó la evaluación del procedimiento nacional	13/01/2016
Fecha de la autorización del medicamento de referencia autorizado en España (solamente genéricos)	FRONT LINE SPOT ON PERRO (1230 ESP)
Estados miembros afectados	----

#### 1. VISIÓN GENERAL CIENTÍFICA

##### ***Para informes de evaluación públicos durante la primera autorización en un registro:***

El medicamento se fabrica y controla usando ensayos y métodos validados, los cuales garantizan la consistencia del medicamento liberado en la comercialización.

Se ha mostrado que el medicamento puede ser usado con seguridad en las especies de destino; las reacciones leves observadas se indican en la ficha técnica.

El medicamento es seguro para el usuario y para el medio ambiente, cuando se utiliza como se recomienda. Las advertencias apropiadas y precauciones se indican en la ficha técnica.

La eficacia del medicamento se demostró de acuerdo a las afirmaciones hechas en la ficha técnica.

El análisis global beneficio/riesgo está a favor de la concesión de la autorización de comercialización.

## **2. ASPECTOS DE CALIDAD**

### **A. Composición cualitativa y cuantitativa**

El medicamento contiene fipronilo (100 mg/ml) como sustancia activa y butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, povidona, polisorbato 80, etanol 96% y dietilenglicol monoetileter como excipientes.

El envase y el sistema de cierre están constituidos por pipetas *spot on* de plástico blanco opaco de: COEX- Polietileno de alta densidad-Material extrusión.

Las características de los envases y los controles realizados se han presentado y están de acuerdo con la normativa vigente.

La elección de la formulación ha sido justificada.

El medicamento es una forma farmacéutica conocida y su desarrollo está adecuadamente descrito de acuerdo con las directrices europeas más relevantes.

### **B. Descripción del método de fabricación**

El medicamento se ha fabricado en su totalidad de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación en un lugar de fabricación adecuadamente autorizado.

Los datos del proceso de validación del medicamento han sido presentados siguiendo las correspondientes directrices europeas.

### **C. Control de los Materiales de Partida**

La sustancia activa es fipronilo, una sustancia conocida. La sustancia activa ha sido fabricada con arreglo a las Buenas Prácticas de Fabricación.

Las especificaciones de la sustancia activa se consideran adecuadas para el control de la calidad de la misma. Los certificados de análisis demuestran que se cumplen las especificaciones indicadas.

### **D. Pruebas de control efectuadas en una fase intermedia del proceso de fabricación**

No procede.

### **E. Pruebas de control del producto terminado**

Las especificaciones del producto terminado controlan los parámetros más importantes de la forma farmacéutica. Los ensayos en las especificaciones, y sus límites, han sido justificados y se consideran apropiados para controlar la calidad del medicamento.

La validación de los métodos analíticos se considera satisfactoria.

Se ha presentado el análisis de los lotes del lugar de fabricación, demostrando su conformidad con las especificaciones.

#### **F. Estudios de estabilidad**

Los datos de estabilidad de la sustancia activa están conformes con las directrices europeas en vigor, demostrando la estabilidad de la sustancia activa cuando se conserva en las condiciones aprobadas.

Los datos de estabilidad del producto terminado están conformes con las directrices europeas en vigor, demostrando la estabilidad del medicamento cuando se conserva en las condiciones aprobadas.

#### **G. Otra información**

No procede.

### 3 ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS

Se trata de una solicitud de un medicamento híbrido de acuerdo con el punto 6 del artículo 7 del Real Decreto 1246/2008 de 18 de julio. Se ha presentado un expediente completo de la parte 3.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento son similares a las del medicamento de referencia y se consideran adecuadas para garantizar la seguridad del medicamento para los usuarios y el medio ambiente.

#### A Estudios de Seguridad

El solicitante ha presentado datos que muestran que recogen las propiedades farmacológicas y toxicológicas del fipronilo.

- Toxicidad por dosis única

Los resultados de los estudios confirman que el fipronilo exhibe una toxicidad aguda moderada por vía oral en ratas y ratones. Por vía tópica, la toxicidad aguda es moderada en conejos y baja en ratas. Los estudios llevados a cabo revelan que el fipronilo es ligeramente irritante para la piel y moderadamente irritante para los ojos en conejos, y no presentó potencial sensibilizante en la piel en coballas.

- Toxicidad por administración repetida

Se presentaron estudios de toxicidad crónica en varias especies y distintas vías de los que se recogen los siguientes valores toxicológicos de referencia:

Vía	Especie	Resultados
Oral	Ratón	LOEL: 2,4 mg/kg p.v./d
Oral	Ratón	A dosis iguales o superiores a 0,13 mg/kg p.v./día se observaron incrementos dependientes de la dosis de hipertrofia celular en células hepáticas.
Oral	Rata	A dosis iguales o superiores a 3,4 mg/kg p.v./día se observaron incrementos en el peso del hígado y colesterol en plasma en hembras y ligera hipertrofia celular en células tiroideas en ambas especies.
Oral	Rata	NOAEL = 0,3 mg/kg p.v./día. Alteración en parámetros hematológicos y clínicos.
Oral	Rata	NOAEL 0,02 mg/kg p.v./día). Alteración en el comportamiento, en parámetros hematológicos, y aparición de signos neurológicos y de nefrotoxicidad.
Oral	Perro	NOEL = 1 mg/kg p.v./día. Alteraciones neurológicas
Oral	Perro	NOEL = 0,5 mg/kg p.v./día. Inapetencia
Dérmica	Conejo	Disminución del apetito y de la ganancia de peso a 10 mg/kg p.v./día e hiperactividad extrema en algunos animales.

- Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad

La información aportada revela signos de toxicidad materna a todas las dosis estudiadas en conejos y a dosis relativamente bajas en ratas. Los estudios de laboratorio efectuados en ratas no han demostrado efectos teratogénicos ni tóxicos para el feto.

Se han incluido las advertencias pertinentes referentes al uso del medicamento durante la gestación y la lactancia.

- **Mutagenicidad**

La información aportada muestra que ni el fipronilo ni sus metabolitos tienen potencial genotóxico.

## **Otros estudios**

El solicitante ha presentado datos bibliográficos que muestran los efectos neurotóxicos de la sustancia activa detectados en ratas tras administración oral repetida. Además, los estudios llevados a cabo revelan que el fipronilo es ligeramente irritante para la piel y moderadamente irritante para los ojos en conejos, y no presentó potencial sensibilizante en la piel en coballas.

## **Seguridad para el usuario**

El solicitante ha presentado una evaluación de seguridad para el usuario conforme a la directriz EMA/CVMP/543/03-Rev 1.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos son adecuadas para garantizar la seguridad del medicamento para los usuarios.

## **Ecotoxicidad**

El solicitante presenta una evaluación del riesgo medioambiental en Fase I conforme a la directriz CVMP/VICH/592/98-Final en la que se demuestra que no es necesario continuar la evaluación en Fase II ya que el medicamento se va a emplear únicamente para el tratamiento puntual de animales no productores de alimentos.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos son adecuadas para garantizar la seguridad del medicamento para el medioambiente cuando se utiliza del modo recomendado.



## **4 ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS**

### **A Estudios preclínicos**

#### **Tolerancia en las especies de destino**

El solicitante ha llevado a cabo un estudio controlado de tolerancia en la especie de destino administrando múltiplos de la dosis recomendada en la especie de destino. Un placebo fue usado como control. Todas las dosis se administraron por vía tópica en 3 ocasiones.

Los parámetros evaluados fueron el peso, comportamiento, condición física, parámetros hematológicos y perfil bioquímico de los animales.

No se observaron reacciones adversas relevantes después de la administración de dosis 5 veces superiores a la dosis recomendada.

En los textos informativos del medicamento se recogen adecuadamente las posibles reacciones adversas y su incidencia.

### **B Estudios clínicos**

#### **Estudios de laboratorio**

El solicitante ha llevado a cabo un estudio de confirmación de la dosis unicéntrico, ciego, aleatorizado, con control negativo cuyas conclusiones avalan la eficacia del medicamento de acuerdo a lo establecido en la Ficha Técnica.

## 5. CONCLUSIÓN GLOBAL Y EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

La información presentada en el expediente demuestra que cuando el medicamento se utiliza de acuerdo con el Resumen de Características del Producto o Ficha Técnica, el perfil beneficio-riesgo para las especies de destino es favorable y la calidad y seguridad del medicamento para el ser humano y el medio ambiente es aceptable.

## MÓDULO 4

### EVALUACIONES DESPUÉS DE LA AUTORIZACIÓN

La ficha técnica y el prospecto pueden ser actualizados para incluir nueva información sobre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario. La ficha técnica actualizada está disponible en la página de Internet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ([www.aemps.gob.es/](http://www.aemps.gob.es/)).

Esta sección contiene información sobre cambios significativos que han sido hechos después de la autorización los cuales son importantes para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento.

#### Cambios de Calidad

Resumen del cambio	Sección actualizada en el Módulo 3	Fecha de resolución
Tipo II: Adición de "Yangzhou Tianhe Pharmaceutical Co., Ltd. como fabricante alternativo de la sustancia activa (fipronilo) que cuenta con ASMF. (2017/8730/II - 2017/3370 ESP/II/0012)	Parte 2C	18/08/2017