



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO VETERINARIO

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Parque Empresarial Las Mercedes
Edificio 8
C/ Campezo, 1
28022 – Madrid
España

PROCEDIMIENTO NACIONAL

INFORME DE EVALUACIÓN PUBLICAMENTE DISPONIBLE PARA UN MEDICAMENTO VETERINARIO

LUTEPROST

CORREO ELECTRÓNICO

smuvaem@aemps.es

F-DMV-10-03

P. EMPRESARIAL LAS MERCEDES
C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 54 01
FAX: 91 822 54 43

MÓDULO 1

RESUMEN DEL MEDICAMENTO

Nº de trámite / Nº de RAEFAR	08/0033 V / 2008000773
Nombre, concentración y forma farmacéutica	LUTEPROST, 0,075 mg/ml solución inyectable
Solicitante	Laboratorios SYVA, S.A. Avda. Párroco Pablo Díez, 49-57 24010 León España
Sustancia activa	D-cloprostenol de sodio
Código ATCvet	QG02AD90
Especies de destino	Bovino (vacas), porcino (reproductoras) y équidos (yeguas)
Indicaciones de uso	Bovino (vacas) Indicaciones para la reproducción: Sincronización o inducción del estro. Inducción del parto. Indicaciones terapéuticas: Disfunción ovárica (cuerpo lúteo persistente, quiste luteal), interrupción de la gestación incluyendo momificación fetal, endometritis/píometra, involución uterina retardada. Porcino (reproductoras) Indicaciones para la reproducción: Inducción del parto. Équidos (yeguas) Indicaciones para la reproducción: Inducción del estro. Inducción del parto. Indicaciones terapéuticas: Interrupción del diestro prolongado (cuerpo lúteo persistente) y el anestro fisiológico prolongado (tras la lactación, tras abortos o muertes fetales precoces, en falsa gestación).



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/).

MÓDULO 3

INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICO

Bases legales de la solicitud original	Solicitud nacional de acuerdo con el artículo 13.1 de la Directiva 2001/82/CE modificada por la Directiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo
Fecha del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario donde finalizó la evaluación del procedimiento nacional	09/09/2009
Fecha de la autorización del medicamento de referencia autorizado en España (solamente genéricos)	El producto LUTEPROST es un genérico del medicamento de referencia DALMAZIN que fue autorizado en 1993
Estados miembros afectados	No procede

I. 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, los productos alimenticios de los animales tratados 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.

Para solicitudes de autorización de medicamentos con consentimiento expreso del titular de una autorización previa:

La calidad de este medicamento es idéntica al medicamento Luteosyl con nº de registro 1752 ESP.

II. ASPECTOS DE CALIDAD

A. Composición

El medicamento contiene 0,075 mg de (d)-cloprostenol equivalente a 0,079 mg de (d)-cloprostenol sódico por ml como sustancia activa, 1 mg de clorocresol por ml como conservante antimicrobiano y los siguientes excipientes: etanol (96%), ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

El envase y el sistema de cierre están constituidos por viales de vidrio incoloro tipo II, con tapones de bromobutilo y cápsulas de aluminio.

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 y presencia de conservante no ha sido justificada ya que se presenta un medicamento con idéntica composición al DALMAZIN tomado como medicamento de referencia.

B. Método de fabricación del medicamento

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

Se trata de una sustancia activa conocida, d-cloprostenol como d-cloprostenol sódico. 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.

La documentación se presenta según el procedimiento ASMF.

D. Medidas específicas relativas a la Prevención de la Transmisión de las Encefalopatías Espongiformes Animales.

Se remiten declaraciones de los fabricantes de los materiales de partida indicando que no se utilizan materiales de origen animal.

No hay sustancias dentro del alcance de la directriz de TSE presentes o usadas en la fabricación de este medicamento

E. Control de productos intermedios

No procede.

F. 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.

G. 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.

H. Organismos modificados genéticamente

No procede.

J. Otra información

Se incluye el estudio sobre la composición de la formulación del medicamento de referencia (Dalmazin) y el medicamento esencialmente similar para el que se solicita la autorización incluyendo sustancias relacionadas.

III. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD Y RESIDUOS (FARMACOLÓGICA Y TOXICOLÓGICA)

Como se trata de una solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 13.1 (a) (iii) de la Directiva 2001/82/CE modificada por la Directiva 2004/28/CE, y la equivalencia con el medicamento de referencia ha sido demostrada, los resultados de las pruebas de inocuidad y del estudio de residuos no son requeridos.

La omisión de los estudios de bioequivalencia está justificada debido a que LUTEPROST es un medicamento para ser administrado por vía intramuscular como solución y contiene la misma composición cuali-cuantitativa en sustancias activas y excipientes con el mismo pH que el medicamento de referencia DALMAZIN.

Los aspectos de seguridad de este medicamento son idénticos al medicamento de referencia.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento son las mismas que las del medicamento de referencia y están adecuadas para garantizar la seguridad del medicamento a los usuarios, al medio ambiente y a los consumidores.

III.A Ensayos de Seguridad

Estudios farmacológicos

El solicitante ha presentado datos bibliográficos que muestran que la sustancia activa d-cloprostenol, actúa induciendo una rápida regresión del cuerpo lúteo y una disminución en los niveles de progesterona durante la fase luteinizante del ciclo estral. El aumento de los niveles de hormona estimulante del folículo (FSH) permite la maduración de un nuevo folículo seguido de aparición de estro y ovulación.

LUTEPROST es un medicamento a base de cloprostenol dextrógiro (d-cloprostenol), un análogo sintético de prostaglandina $F_{2\alpha}$.

El enantiómero dextrógiro es el componente luteolítico biológicamente activo del cloprostenol y presenta una actividad 3,5 veces superior

El solicitante también ha presentado datos bibliográficos que muestran una rápida absorción de d-cloprostenol, alcanzándose el nivel más elevado en sangre a los pocos minutos tras la administración intramuscular y produciéndose una rápida difusión a los ovarios y útero, órganos en los cuales la máxima concentración se alcanza 10-20 minutos después de la administración.

Tras la administración intramuscular de 150 microgramos de d-cloprostenol en la vaca, la concentración máxima plasmática (C_{max}) de 1,4 microgramos/l se alcanza después de aproximadamente 90 minutos, mientras la vida media de eliminación es del orden de 1 hora 37 minutos. En cerdas, se observa una C_{max} de aproximadamente 2 microgramos/l entre 30 y 80 minutos tras la administración de 75 microgramos d-cloprostenol, con una vida media de eliminación del orden de 3 horas 10 minutos.

Estudios toxicológicos

El solicitante ha presentado datos bibliográficos que muestran que la toxicidad aguda de d-cloprostenol es muy baja, no pudiéndose establecer la DL_{50} del compuesto en ratas después de su administración por diferentes vías.

- Toxicidad por dosis única

$DL_{50} > 50$ mg/kg tras la administración intramuscular o subcutánea en rata.

$DL_{50} = 350$ mg/kg tras la administración intramuscular en ratón.

- Toxicidad por administración repetida

En los estudios de toxicidad a dosis reiteradas en ratas y monos, se administraron varias dosis subcutáneas y orales para llegar a obtener un NOEL de 50 µg/kg. Además el ligero efecto observado sobre el cuerpo lúteo vía oral es reversible un mes después de acabar el tratamiento.

- Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad

De estudios realizados en ratas a las que se administró cloprostenol durante 3 generaciones, se obtuvo un NOEL de 15 µg/kg.

En otros estudios sobre el efecto del cloprostenol sobre la función reproductora, se comprobó que induce el aborto si se administra en el periodo de gestación.

Estudios en ratas y conejos no evidenciaron propiedades teratogénicas del cloprostenol.

- Mutagenicidad

A través de los resultados de diferentes ensayos (test de Ames, test de linfoma en ratón, aberración cromosómica en linfocitos humanos y test del micronúcleo de médula ósea), puede concluirse que el D-cloprostenol no es genotóxico.

Observaciones en Humanos

El cloprostenol se emplea únicamente en medicina veterinaria, por lo que no existen datos sobre observaciones en el hombre.

Seguridad para el usuario

El solicitante presenta una evaluación de la seguridad para el usuario que muestra que el cloprostenol puede causar broncoespasmo y aborto tras su rápida absorción a través de la piel o tras su administración intramuscular. También se muestra que es tóxico por inhalación y/o contacto, por lo que debe evitarse el manejo por parte de personas con problemas respiratorios y mujeres embarazadas.

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

Ecotoxicidad



El solicitante presenta una evaluación de riesgo medioambiental fase I conforme a la directriz CVMP/VICH/592/98-Final, "Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products-phase I", la cual muestra que ninguna otra evaluación es requerida. La evaluación concluye que el uso del producto no supone un riesgo inaceptable para el medio ambiente.

Las advertencias y precauciones enumeradas en los textos informativos del medicamento son adecuadas para garantizar la seguridad al medioambiente cuando el medicamento se usa tal como se indica.

III.B Documentación de residuos

Estudios de residuos

El solicitante ha presentado datos bibliográficos de depleción de residuos en tejidos de cerdas y vacas, y en leche de vacas, que muestran que los residuos son inferiores a la Ingesta Diaria Admisible (ADI) en todos los tejidos y en leche antes del final del tiempo de espera propuesto.

LMRs

El cloprostenol se encuentra en el Anexo II del reglamento 470/2009.

Tiempos de espera

Basado en la información suministrada, los siguientes tiempos de espera han sido justificados:

<u>Vacas:</u>	Carne: 0 días. Leche: 0 horas.
<u>Cerdas:</u>	Carne: 1 día.
<u>Yeguas:</u>	Carne: 1 día.

IV. EVALUACIÓN CLÍNICA (EFICACIA)

Como se trata de una solicitud de un medicamento genérico de acuerdo con el artículo 13.1 (a) (iii) de la Directiva 2001/82/CE modificada por la Directiva 2004/28/CE, y la equivalencia con el medicamento de referencia ha sido demostrada, los estudios de eficacia no son necesarios. Las afirmaciones de eficacia para este medicamento son equivalentes a las del medicamento de referencia.

De acuerdo con la Directiva del Consejo 2001/82/CE (modificada por la Directiva 2004/28/CE) y la Directriz de la EMEA "Guideline for the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products" (EMEA/CVMP/016-00 corr-final) la documentación pre-clínica y clínica y los estudios de bioequivalencia no son requeridos. La omisión de los estudios de bioequivalencia está justificada debido a que LUTEPROST es un medicamento para ser administrado por vía intramuscular como solución y contiene la misma composición cuali-cuantitativa en sustancias activas y excipientes con el mismo pH que el medicamento de referencia DALMAZIN.

La identidad entre las formulaciones del medicamento LUTEPROST y DALMAZIN ha sido demostrada en la Parte II Q del expediente.

IV.A Estudios preclínicos

Tolerancia en las especies de destino

Se trata de una solicitud genérica cuya equivalencia con el medicamento de referencia ha sido demostrada, no siendo necesaria la presentación de estudios de tolerancia.

El perfil de tolerancia de la sustancia activa del LUTEPROST es similar a la del medicamento de referencia ya que ambos son soluciones inyectables que contienen el mismo principio activo y excipientes con el mismo pH.

Los textos informativos del medicamento reflejan exactamente el tipo y la incidencia de reacciones adversas que podrían esperarse.

IV.B Estudios clínicos

El solicitante no ha llevado a cabo estudios de determinación y confirmación de la dosis, ni ensayos de campo, siendo la concentración, posología, vía de administración y especies de destino de LUTEPROST iguales a las establecidas para el medicamento de referencia DALMAZIN puesto que el solicitante presenta una solicitud de acuerdo con el artículo 13 a) iii de la Directiva 2001/82/CE modificada por la Directiva 2004/28/EC, luego no precisa presentar resultados de las pruebas clínicas.

V. 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 humanos 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/).

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 IB: Introducción de un nuevo tamaño de envase "Caja con 12 viales de 2 ml" (2017/2075 ESP/IB/0005)	Parte 2C	30/10/2017