

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

CENFENTEL

MÓDULO 1

RESUMEN DEL MEDICAMENTO

Nº de trámite / Nº de RAEFAR	2011001264						
Nombre, concentración y forma farmacéutica	CENFENTEL, 50 mg prazicuantel, 500 mg fenbendazol. Comprimidos.						
Solicitante	CENAVISA, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus, Tarragona						
Sustancia activa	Prazicuantel, fenbendazol						
Código ATCvet	QP52AA51						
Especies de destino	Perros						
Indicaciones de uso	Antiparasitario de amplio espectro para el tratamiento de infestaciones causadas por nematodos gastrointestinales y cestodos en perros. NEMATODOS: <table><tr><td>Ascaridos</td><td><i>Toxocara canis</i> <i>Toxascaris leonina</i></td></tr><tr><td>Ancilostomas</td><td><i>Uncinaria stenocephala</i> (inmaduro, adulto) <i>Ancylostoma caninum</i> (inmaduro, adulto) <i>Trichuris vulpis</i> (adulto)</td></tr><tr><td>Tricúridos</td><td><i>Echinococcus granulosus</i> <i>Dipylidium caninum</i> <i>Taenia spp. (Taenia pisi-formis y Taenia hydatigera)</i></td></tr></table> CESTODOS:	Ascaridos	<i>Toxocara canis</i> <i>Toxascaris leonina</i>	Ancilostomas	<i>Uncinaria stenocephala</i> (inmaduro, adulto) <i>Ancylostoma caninum</i> (inmaduro, adulto) <i>Trichuris vulpis</i> (adulto)	Tricúridos	<i>Echinococcus granulosus</i> <i>Dipylidium caninum</i> <i>Taenia spp. (Taenia pisi-formis y Taenia hydatigera)</i>
Ascaridos	<i>Toxocara canis</i> <i>Toxascaris leonina</i>						
Ancilostomas	<i>Uncinaria stenocephala</i> (inmaduro, adulto) <i>Ancylostoma caninum</i> (inmaduro, adulto) <i>Trichuris vulpis</i> (adulto)						
Tricúridos	<i>Echinococcus granulosus</i> <i>Dipylidium caninum</i> <i>Taenia spp. (Taenia pisi-formis y Taenia hydatigera)</i>						



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 (fichasvet@agemed.es).

MÓDULO 3

INFORME DE EVALUACIÓN PÚBLICO

Bases legales de la solicitud original	Solicitud nacional de acuerdo con el artículo 10 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 Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario donde finalizó la evaluación del procedimiento nacional	9 Abril 2012
Fecha de la autorización del medicamento de referencia autorizado en España (solamente genéricos)	---
Estados miembros afectados	---

1. VISIÓN GENERAL CIENTÍFICA

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 prazicuantel (50 mg/comprimido), fenbendazol (500 mg/comprimido) y laurilsulfato de sodio, povidona 30, carboximetilalmidón sódico (tipo A) y estearato de magnesio como excipientes.

Se presenta en tres tipos de envases diferentes:

- frascos blancos de polietileno de alta densidad con tapón blanco de polipropileno a prueba de niños y sello de evidencia de apertura
- tiras de láminas de aluminio y polietileno extrudido
- blísteres de lámina de aluminio de temple suave y de lámina de aluminio de temple fuerte

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

Las sustancias activas son prazicuantel y fenbendazol, sustancias conocidas descritas en la Farmacopea Europea. Las sustancias activas han sido fabricadas con arreglo a las Buenas Prácticas de Fabricación.

Las especificaciones de las sustancias activas se consideran adecuadas para el control de la calidad de las mismas. Los certificados de análisis demuestran que se cumplen las especificaciones indicadas.

La documentación de la sustancia activa prazicuantel se presenta utilizando el procedimiento de ASMF.

El fabricante propuesto para la fabricación de la sustancia activa fenbendazol posee un Certificado de conformidad con Farmacopea Europea.

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

La sustancia activa prazicuantel se analizará inmediatamente antes de usar en la fabricación del medicamento para asegurar el cumplimiento de sus especificaciones.

En el Certificado de conformidad con Farmacopea Europea para la sustancia activa fenbendazol se establece un período de reanálisis.

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.

Se establece un período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta de 3 años sin condiciones especiales de conservación. Se debe desechar cualquier comprimido no fraccionado.

G. Otra información

No procede

3 ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS

Estudios farmacológicos

El solicitante ha presentado datos que muestran que el prazicuantel causa parálisis espástica de la musculatura del parásito debido a una despolarización de la membrana de las células musculares. Daña la función normal del tegumento de los parásitos, lo que les provoca contracción y parálisis.

El fenbendazol actúa frente a los parásitos alterando la formación de microtúbulos mediante unión a la tubulina en las células parásitas intestinales, previniendo así la absorción de glucosa y los parásitos mueren de inanición. El fenbendazol muestra preferencia por la tubulina del parásito en contraposición a la de mamíferos.

El solicitante también ha presentado información que permite caracterizar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de ambas sustancias activas tras la administración oral a la especie de destino.

Estudios toxicológicos

El solicitante ha presentado datos que muestran que las sustancias activas, prazicuantel y fenbendazol, poseen baja toxicidad y no son ni mutagénicas ni carcinogénicas. Además, aporta los resultados de un estudio de toxicidad repetida de 2 semanas de duración llevado a cabo con el producto terminado en ratas en los que se confirma que la administración del medicamento no produce signos clínicos relevantes.

En cuanto a los efectos sobre la reproducción se concluye que no ha quedado demostrada la seguridad del fenbendazol durante la gestación en perras, por lo que sólo se recomienda el uso de Cenfentel en perras gestantes cuando la evaluación beneficio-riesgo llevada a cabo por el veterinario responsable resulte favorable.

Seguridad para el usuario

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

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

Ecotoxicidad

El solicitante presenta una evaluación de riesgo medioambiental en Fase I conforme a la directriz CVMP/VICH/592/98-Final en la que se demostró que no era necesario continuar la evaluación en Fase II.

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

4 ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

A Estudios preclínicos

Farmacología

El solicitante ha presentado documentación bibliográfica que describe el mecanismo de acción de ambas sustancias activas.

El solicitante también ha presentado datos que muestran que, después de la administración oral, el prazicuantel se absorbe rápida y extensamente (75-100%). La C_{max} se alcanza en 1 hora. El prazicuantel entra rápidamente en los tejidos, pero no hay acumulación. Atraviesa la placenta en cantidades muy pequeñas, conduciendo a concentraciones muy bajas en el feto. Aproximadamente un 80% de prazicuantel se une a proteínas en el plasma. Hay un efecto importante de primer paso. A los 15 minutos de la administración oral a perros, se metaboliza el 84% de la dosis. La semivida de eliminación es de aproximadamente 1 hora. La mayoría del prazicuantel y metabolitos se excretan vía renal. En perros, menos del 0.3% se excreta inalterado. El resto se excreta a través de bilis y heces. Se elimina rápidamente de la sangre y no se detecta después de 24 hrs. Cantidades muy pequeñas se excretan en leche.

El fenbendazol se absorbe de forma escasa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en unas 20 horas y el fármaco se metaboliza en el hígado y se elimina en 48 horas. El principal metabolito, el oxfendazol, también posee actividad antihelmíntica. El incremento de la dosis no incrementa de forma proporcional los niveles plasmáticos de fenbendazol y oxfendazol. Cuando se administra el fenbendazol con alimento la biodisponibilidad es mayor en comparación con la administración a un estómago vacío. La excreción es mayoritariamente en heces y sólo un 10% vía orina.

Después de la administración de Cenfentel comprimidos junto con alimento, los resultados de 24 perros indicaron que la concentración máxima plasmática de fenbendazol se alcanzó a las 14 horas, con una semivida de eliminación de 5 horas. Las concentraciones máximas del metabolito activo, oxfendazol se alcanzaron en unas 16 horas, con una semivida de eliminación de 5 horas. El prazicuantel se absorbió rápidamente con una C_{max} alcanzada en aproximadamente una hora y con una semivida registrada de 3.5 horas.

Tolerancia en las especies de destino

El solicitante ha llevado a cabo dos estudios controlados de tolerancia en la especie de destino utilizando múltiplos de la posología recomendada en la especie de destino. Un grupo control no tratado fue usado. Todas las dosis fueron administradas por vía oral hasta un máximo de siete ocasiones.

Se evaluó el estado clínico general y se tomaron muestras de sangre y orina para la realización de pruebas hematológicas, bioquímicas y microscópicas.

Ninguna reacción adversa se observó después de la administración de dosis hasta cinco veces la dosis recomendada.

Datos bibliográficos también han sido presentados, los cuales muestran que ambas sustancias activas son bien toleradas cuando se administran conjuntamente.

Los textos informativos del medicamento reflejan estos resultados.



Aparición de resistencia

La información presentada permite concluir que el uso de prazicuantel 50 mg - fenbendazol 500 mg comprimidos no comportará necesariamente el desarrollo de resistencias.

No obstante, adecuadas advertencias y precauciones aparecen en los textos informativos.

B Estudios clínicos

El solicitante ha presentado datos bibliográficos y dos estudios clínicos (de confirmación de dosis y de campo) que demuestran la eficacia del uso de este medicamento, a la dosis y vía propuestas, para el tratamiento de las infestaciones por los parásitos que figuran en el apartado 4.2 Indicaciones.



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 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 (fichasvet@agemed.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.

Ninguna.