



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

GLEPTAFER 200 mg/ml solución inyectable para porcino



MÓDULO 1

RESUMEN DEL MEDICAMENTO

Nº de trámite	2015001130
Nombre, concentración y forma farmacéutica	GLEPTAFER 200 mg/ml solución inyectable para porcino
Solicitante	Laboratorios SYVA, S.A.U.
Sustancia activa	Gleptoferrón
Código ATCvet	QB03AC. Hierro, preparaciones parenterales
Especies de destino	Porcino (lechones)
Indicaciones de uso	Para la prevención y el tratamiento de la anemia ferropénica en lechones.



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 9 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	11 de mayo de 2016
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, 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.



2. ASPECTOS DE CALIDAD

A. Composición cualitativa y cuantitativa

El medicamento contiene 200 mg/ml de hierro como complejo gleptoferrón (532,6 mg/ml) y como excipientes fenol y agua para preparaciones inyectables.

El envase y el sistema de cierre están constituidos por un vial de 100 ml de polietileno de alta densidad provisto de tapón de bromobutilo tipo I (F. Europea) y cápsula de aluminio.

Se han presentado las características de los envases y los controles realizados, 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 de acuerdo con la Farmacopea Europea y siguiendo las correspondientes directrices europeas.

Se indican las entidades responsables de la fabricación y control del medicamento veterinario.

C. Control de los Materiales de Partida

La sustancia activa es gleptoferrón, una sustancia conocida no descrita en la Farmacopea Europea. Su síntesis no puede ser separada de la formación de un producto intermedio en la fabricación del producto terminado, por lo que la documentación justificativa de su calidad se aporta conjuntamente.

Tanto la sustancia activa como el intermedio han sido fabricados con arreglo a las Buenas Prácticas de Fabricación.

Las especificaciones, tanto de la sustancia activa como del intermedio, se consideran adecuadas para el control de la calidad de los mismos. Los certificados de análisis demuestran que se cumplen las especificaciones indicadas.

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

Los controles realizados durante la fabricación han sido adecuadamente descritos. Al no poder separarse la síntesis de la sustancia activa de la del producto intermedio, se documentan de forma conjunta.

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 del producto intermedio están conformes con las directrices europeas en vigor, demostrando la estabilidad del mismo cuando se conserva en las condiciones indicadas durante un periodo de 2 años.

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.

Los resultados de los estudios de estabilidad en uso muestran que, una vez abierto el envase, el producto se mantiene estable durante 28 días.

G. Otra información

No procede.



3 ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS

El solicitante aporta documentación que demuestra que gleptoferrón presenta unos niveles aceptables de seguridad y eficacia para las indicaciones propuestas en la especie de destino (porcino: lechones) tras la administración a la dosis indicada por la vía propuesta.

A Estudios de Seguridad

Estudios farmacológicos

El solicitante ha presentado datos bibliográficos que muestran que el hierro es un micronutriente esencial, que participa principalmente en el transporte de oxígeno de la hemoglobina y la mioglobina, y juega un papel fundamental en algunas enzimas, como los citocromos, catalasas y peroxidasas. El hierro tiene una alta tasa de recuperación del metabolismo y los alimentos ingeridos.

El solicitante también ha presentado información que permite caracterizar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de la sustancia activa tras la administración intramuscular en la especie de destino.

Información detallada sobre la farmacocinética de la/s sustancia/s activas se incluirá en la parte 4.

Estudios toxicológicos

El solicitante ha presentado datos bibliográficos que muestran que la toxicidad aguda de los compuestos de hierro, excepto el sulfato de hierro, es baja. La administración de altas dosis de hierro causa irritación de tracto gastrointestinal y tiene un efecto tóxico sobre la vasculatura y el parénquima hepático.

El solicitante presenta un grupo de valores de DL_{50} de los compuestos que contienen hierro:

Iron: Rat LD_{50} = 30 000 mg/kg

Ammonium iron sulphate: Rat LD_{50} = 3 250 mg/kg p.v.

Iron (II) ammonium sulphate: Rat LD_{50} = 3 250 mg/kg p.v.

Iron (III) chloride: Mouse LD_{50} = 1 280 mg/kg p.v.

Iron (III) dextran: Mouse LD_{50} = 1 000 mg/kg p.v.

Iron (II) fumarate: LD_{50} = 1 570 mg/kg p.v. (mouse); 3 850 mg/kg p.v. (rat).

Iron pentacarbonyl: Rabbit LD_{50} = 12 mg/kg p.v.

Iron (II) sulphate: LD_{50} = 680 mg/kg p.v. (mouse); 319 mg/kg p.v. (rat); 600 mg/kg p.v. (rabbit)

No se han presentado datos sobre la toxicidad a dosis repetida y en la reproducción. El uso exclusivo como administración en dosis única en lechones hace innecesario la presentación de este tipo de estudios, no habiendo presentado el solicitante datos adicionales.

Otros estudios

El solicitante ha presentado datos bibliográficos en diferentes especies no diana (ratón, conejo, jerbo, bovino) que muestran un aumento en el daño celular tisular oxidativo debido a una sobrecarga de hierro inducida por hierro dextrano, y disfunción espermatogénica en ratones, aumento de triglicéridos en suero, alteraciones de homeostasis de glucosa y modificación del



metabolismo lipídico en ratas debido a una sobrecarga de hierro. En conejos, se estudió la inducción del daño oxidativo en eritrocitos, y en jерbo la sobrecarga crónica de hierro puede causar estrés oxidativo y daño celular, que puede dar lugar a cardiomiopatía, así como en bovino se observó un aumento en el hematocrito, células rojas sanguíneas, volumen celular medio, hemoglobinas y neutrófilos.

Observaciones en Humanos

El solicitante ha presentado información que muestra una inhibición transitoria o capacidad reducida del sistema inmune debido a una sobrecarga de hierro momentánea de los macrófagos linfáticos (durante la fase aguda del transporte/absorción del punto de inyección).

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 y concluye que el uso del gleptoferrón en lechones a la dosis propuesta no supone un riesgo inaceptable para el medio ambiente.

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.

B Estudio de los residuos

Estudios de residuos

El solicitante no ha realizado estudios de eliminación de residuos. El tiempo de espera se ha basado en datos bibliográficos.

LMRs

Según el Reglamento 37/2010 relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación se han establecido los siguientes LMRs para la sustancia activa. Para otros compuestos de hierro listados en el Reglamento, no se requieren LMRs, y esto es aplicable para el ingrediente activo de la formulación de Gleptafer 200 mg/ml:



Sustancia activa	Especie animal	LMR	Otras disposiciones
Glucosulfato de hierro	Todas las especies destinadas a la producción de alimentos	No se exige LMR	Nada
Dextrano de hierro	Todas las especies destinadas a la producción de alimentos	No se exige LMR	Nada

Los excipientes incluidos en la fórmula de Gleptafer:

- Fenol: en el cuadro 1 del Reglamento 37/2010, no se requieren LMRs, y
- Agua para inyectables: se encuentran fuera del ámbito de aplicación del Reglamento 37/2010 de la Comisión Europea (22/12/09).

Tiempos de espera

La información suministrada justifica el establecimiento de los siguientes tiempos de espera:

Porcino: Carne: cero días.



4 ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

A Estudios preclínicos

Farmacología

El solicitante presenta datos bibliográficos que documentan el comportamiento farmacocinético del hierro tras la administración del complejo gleptoferrón en lechones.

También se documentan los efectos farmacológicos del hierro. Si bien los datos remitidos se refieren a la administración de hierro dextrano y no de gleptoferrón, se aportan estudios comparativos que demuestran que los efectos farmacodinámicos son comparables en ambos casos.

Tolerancia en las especies de destino

El solicitante ha remitido datos sobre la tolerancia en las condiciones normales de uso en lechones de entre 1 y 4 días de edad. Estos datos provienen de diferentes estudios clínicos de eficacia y parecen confirmar la tolerancia local y sistémica del medicamento a la dosis propuesta.

La información del producto refleja adecuadamente el tipo e incidencia de efectos adversos que pueden esperarse tras la administración.

B Estudios clínicos

Se aportan diversos informes de estudios clínicos (tanto de confirmación de dosis como ensayos de campo). En dichos estudios se demostró estadísticamente una eficacia similar en comparación con productos de referencia autorizados para la misma indicación. La eficacia se basó en parámetros adecuados, como la concentración plasmática de hierro, eritrocitos, hemoglobina o el hematocrito.

Se incluyeron como datos de apoyo diversas referencias de la literatura científica que demuestran la eficacia de la formulación para prevenir la anemia por deficiencia de hierro en lechones.



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/).

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.