

Suprelorin®

Deslorelina

ESTERILIZACIÓN SIN CIRUGÍA

Dossier técnico



La alternativa reversible
a la castración quirúrgica

Virbac

Índice

SUPRELORIN®: PRINCIPALES PROPIEDADES Y BENEFICIOS	3
INTRODUCCIÓN	4
1 LA TECNOLOGÍA DE SUPRELORIN®	5
1.1 Deslorelina - un superagonista de la GnRH	5
1.2 Un nuevo sistema de administración de agonistas GnRH	6
1.3 Farmacocinética	7
2 MECANISMO DE ACCIÓN	8
2.1 Papel de la GnRH: Fisiología	8
2.2 Lugar de acción específico a nivel central	9
2.2.1 Inyección subcutánea para una acción central	9
2.2.2 Insensibilización de los receptores de la GnRH	9
2.2.3 Supresión de la producción de testosterona y la espermatogénesis	10
3 TAN SIMPLE COMO IMPLANTAR UN MICROCHIP	11
3.1 Ventajas de una liberación prolongada de larga duración con una sola dosis	11
3.2 Fácil de administrar	12
3.3 Envase práctico y conservación	13
4 LA CASTRACIÓN SIN CIRUGÍA	15
4.1 Reducción de la testosterona en sangre y relación con la esterilidad	15
4.2 Un solo implante a cambio de al menos 6 o 12 meses de tranquilidad	15
4.2.1 Reducción de la testosterona en sangre	15
4.2.2 Infertilidad temporal tras la colocación de un implante	17
4.3 Control eficaz del ciclo reproductivo a largo plazo	19
5 PERFIL DE SEGURIDAD	21
5.1 Elevado margen de seguridad	21
5.2 Seguridad demostrada en aplicaciones clínicas	21
5.2.1 Mínimos efectos secundarios en los ensayos clínicos	21
5.2.2 Ligera reducción del tamaño de los testículos	21
5.2.3 Utilización conjunta con otros fármacos	22
5.3 Reversibilidad	23
5.3.1 Tras la colocación de un implante	23
5.3.2 Tras la colocación de varios implantes	24
5.4 Seguridad para el usuario	25
SUPRELORIN®, EN RESUMEN	26
Resumen de las características del producto	27
BIBLIOGRAFÍA	31

Suprelorin®: principales propiedades y beneficios

La alternativa reversible a la castración quirúrgica

- Una molécula revolucionaria en medicina veterinaria.
 - Producto de alta tecnología.
 - Un innovador mecanismo de acción a nivel central.
- Tan simple como implantar un microchip.
- Inhibición reversible de los perros macho.
 - Disminución rápida y duradera de los niveles de testosterona.
 - Esterilidad temporal.
- Seguridad probada.

Introducción

La comunidad científica y la industria veterinaria han perseguido durante muchas décadas el desarrollo de un fármaco seguro y eficaz para la anticoncepción no quirúrgica de los animales de compañía. Este objetivo ha sido considerado por la mayoría como uno de los más importantes desarrollos en medicina veterinaria y bienestar animal. La castración quirúrgica no está exenta de riesgos y, una vez realizada, no tiene marcha atrás. A pesar de ser una técnica claramente eficaz, muchos propietarios muestran preocupación por el bienestar de sus animales y se resisten a someter a sus animales de compañía a este procedimiento.

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) son compuestos extremadamente potentes, conocidos por su control de la fertilidad mediante la interrupción funcional del eje hipofisario-gonadal. El obstáculo principal de la aplicación de esta estrategia a gran escala ha sido, durante mucho tiempo, la imposibilidad de desarrollar un sistema de administración apropiado que reuniera las características siguientes: facilidad de utilización, biocompatibilidad, estabilidad a largo plazo, liberación de cantidades suficientes de agonistas de la GnRH a lo largo del periodo requerido y una relación coste-beneficio favorable.

Suprelorin® es una fórmula que responde a estos retos, liberando un agonista de la GnRH, deslorelina, de forma prolongada. Esta tecnología, declarada segura y eficaz, constituye así una estrategia práctica para inducir en el perro el reposo del eje hipofisario-gonadal a largo plazo. La liberación continua de pequeñas dosis de deslorelina mediante Suprelorin® evita la producción de las gonadotropinas, tanto la hormona foliculoestimulante (FSH) como la hormona luteinizante (LH). Se inhibe la producción de testosterona de forma segura, lo que ofrece las ventajas de la esterilización, principalmente la pérdida de la función reproductora, sin las complicaciones vinculadas a la cirugía y a su carácter definitivo.

Virbac tiene la satisfacción de ofrecer Suprelorin®, una alternativa novedosa frente a la castración quirúrgica de los perros macho. Los implantes de deslorelina están disponibles en dos formulaciones: 4,7 mg para la anticoncepción durante un mínimo de 6 meses, y 9,4 mg para un mínimo de 12 meses.

1 La alta Tecnología de Suprelorin®

Suprelorin® es un implante peptídico registrado para el control de la fertilidad en perros macho. La tecnología Suprelorin® utiliza un potente agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que se libera lentamente y bloquea la liberación de las gonadotropinas hipofisarias. En el perro macho esto provoca que haya unos niveles insignificantes de testosterona y, de ahí, la infertilidad.

1.1 Deslorelina - un superagonista de la GnRH

La GnRH es la hormona que domina el control de la fisiología reproductiva en los mamíferos.¹ Esta hormona neuropeptídica (decapéptido) es homogénea en todos los mamíferos. La modificación de la secuencia para aumentar su potencia ha sido el objetivo de muchos años de investigación.

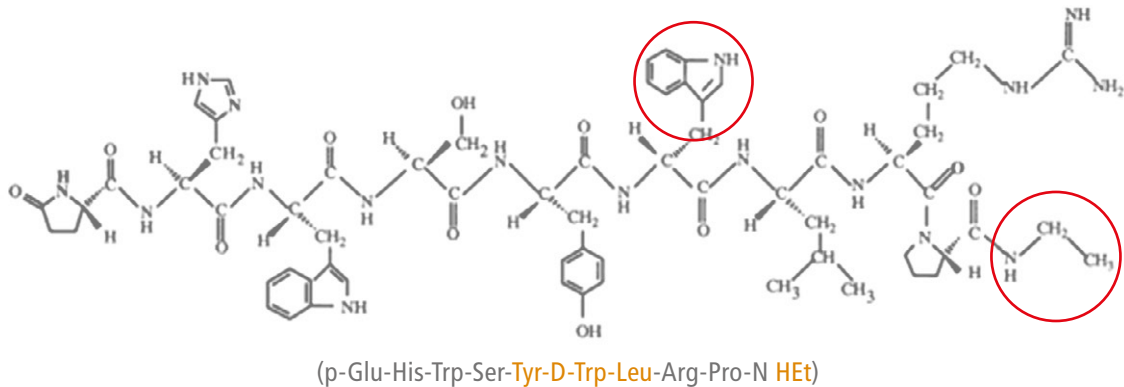


Figura 1: Deslorelina (los círculos rojos son secuencias de aminoácidos que difieren de la GnRH endógena)

En la deslorelina se introducen cambios en las posiciones seis y nueve de la secuencia de aminoácidos respecto de la GnRH endógena (Figura 1) y se obtienen dos resultados:

- La nueva molécula se degrada con menos facilidad, por lo que se mejora la potencia.
- La afinidad por el receptor de la GnRH es muy superior a la de la GnRH endógena (7 veces mayor).¹ La deslorelina es un superagonista (Figura 2).



Figura 2: Potencia de la deslorelina

1.2 Un nuevo sistema de administración de agonistas GnRH

Hace tiempo que se sabe que la administración prolongada de análogos de la GnRH causa infertilidad por la «insensibilización» de los receptores de la GnRH en la hipófisis.² Suprelorin® actúa precisamente así al liberar el superagonista deslorelina desde un implante inyectable, seguro y biocompatible.³

El implante (Figura 3) es un cilindro sólido, opaco, de color blanco a amarillo pálido, de 2,3 mm de diámetro y 12 mm de longitud para Suprelorin® 4,7 mg y 2,3 mm de diámetro y 24 mm de longitud para Suprelorin® 9,4 mg.

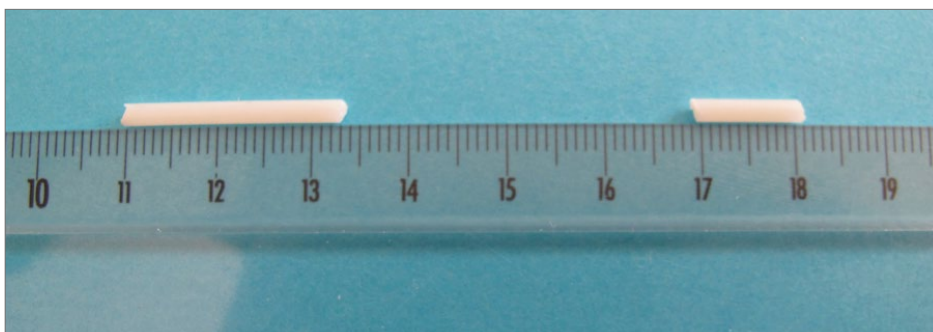


Figura 3: Fotografía del implante - Suprelorin® 4,7 mg y Suprelorin® 9,4 mg

La matriz lipídica biocompatible (triglicérido saturado) proporciona una liberación prolongada de deslorelina a lo largo del tiempo (Figura 4).

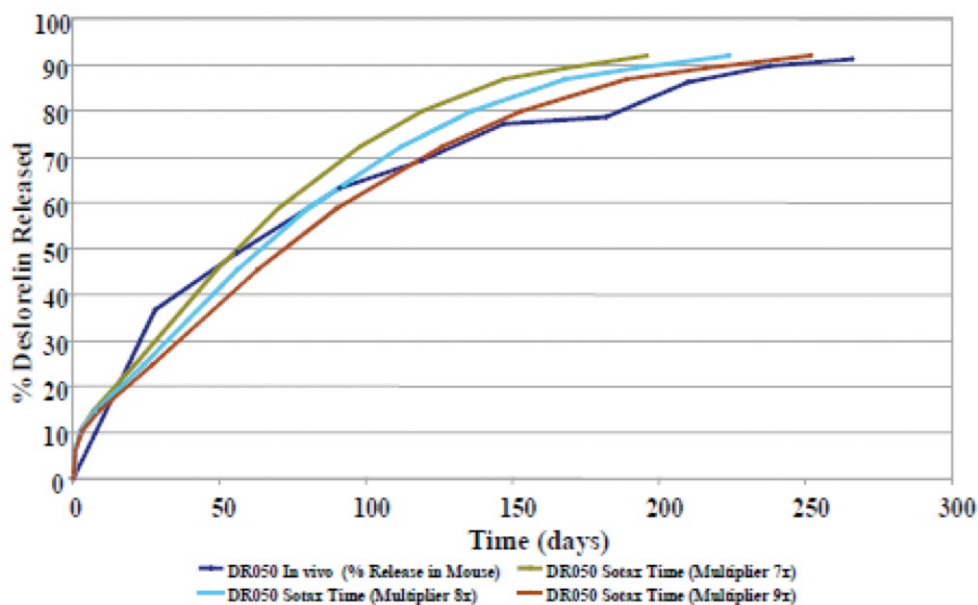


Figura 4: La base lipídica de la matriz proporciona una liberación prolongada del agonista GnRH

1.3 Farmacocinética

Aunque sean más estables que la propia GnRH, los análogos de la GnRH se absorben y eliminan rápidamente tras su administración parenteral, mayoritariamente por su metabolismo hepático, en fragmentos peptídicos inactivos y restos de aminoácidos individuales. Se ha descrito un tiempo medio de eliminación del análogo buserelina de aproximadamente 72-80 minutos, independientemente de la ruta de administración. La excreción se produce principalmente a través de la orina.

El implante Suprelorin® contiene deslorelina, un superagonista de la GnRH endógena.

El implante con matriz de base lipídica proporciona una liberación prolongada de deslorelina a lo largo del tiempo.

2 Mecanismo de Acción

Cuando se administra a dosis bajas y continuadas, la deslorelina actúa bloqueando la función del eje hipofisario-gonadal. Este bloqueo hace que los animales tratados no puedan sintetizar ni liberar hormona estimulante de los folículos (FSH) ni hormona luteinizante (LH), hormonas responsables del mantenimiento de la fertilidad.

2.1 Papel de la GnRH: Fisiología

La GnRH realiza el control central del sistema reproductivo en machos y hembras.

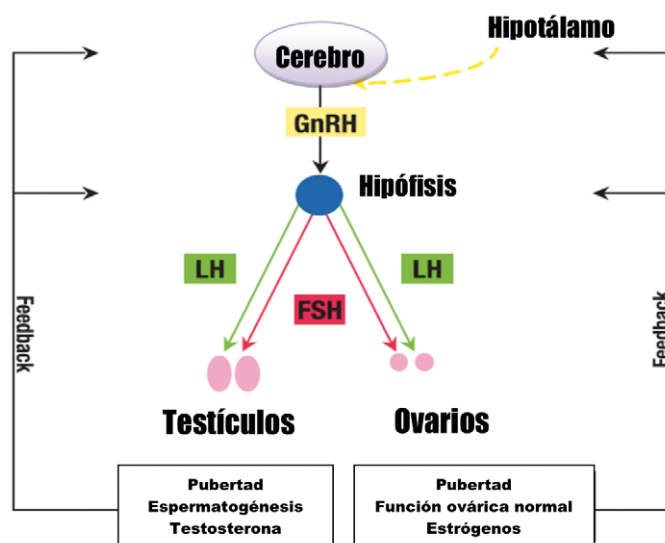


Figura 5: Eje hipofisario-gonadal

La hipófisis anterior segrega gonadotropinas (hormona estimulante de los folículos (FSH) y hormona luteinizante (LH) como respuesta a la producción de GnRH en el hipotálamo. Este proceso está controlado por la magnitud y frecuencia de los pulsos de GnRH así como por la retroalimentación de andrógenos y estrógenos⁴ (Figura 5).

En machos, tanto la FSH como la LH son fundamentales para la producción de espermatozoides viables.

La FSH estimula la división de las espermatogonias y favorece la función de las células de Sertoli que, a su vez, favorecen varios aspectos de la maduración de los espermatozoides. Las células de Sertoli se encargan de favorecer la espermatogénesis y proporcionar el microambiente necesario para interactuar con y controlar el desarrollo de las células germinales. En los testículos, la LH se une a receptores de las células de Leydig, estimulando allí la síntesis y secreción de testosterona.

En hembras, la FSH estimula el crecimiento de los folículos de tamaño pequeño a mediano. La LH estimula las etapas finales del crecimiento folicular además de desencadenar la ovulación. Es probable que la LH también sea el principal agente luteotrófico en perras.

Las hormonas que regulan la función reproductiva son péptidos hidrosolubles que no pueden cruzar la cubierta lipídica (hidrofóbica) de la membrana celular. Su acción sobre las células diana se produce a través de receptores externos sobre la membrana. La unión de la hormona a este receptor es específica y se basa en la complementariedad física entre la forma de la hormona y los receptores, igual que en un sistema «llave-cerradura».

Una sola hormona, la GnRH, controla un proceso complejo de crecimiento folicular, ovulación y mantenimiento del cuerpo lúteo en la hembra y la espermatogénesis y la secreción de testosterona en el macho.

2.2 Lugar de acción específico a nivel central

2.2.1 Inyección subcutánea para una acción central

El principio activo deslorelina se dirige específicamente a los receptores para GnRH (GnRH-R) (Figura 6). Estos receptores se localizan fundamentalmente en el lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis).⁵

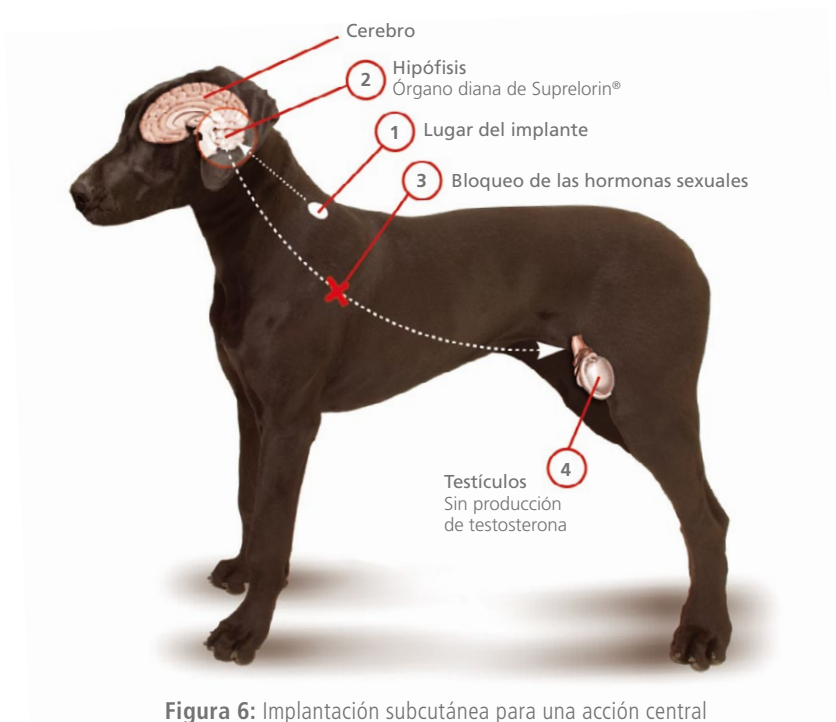


Figura 6: Implantación subcutánea para una acción central

2.2.2 Insensibilización de los receptores de la GnRH

En mamíferos, el receptor para GnRH (GnRH-R) es un receptor asociado a proteínas G atípico que no expresa una cola terminal C citoplasmática.⁶ Por consiguiente, la «insensibilización» no es el resultado de un internamiento del receptor sino más bien de un mecanismo posreceptor. La GnRH ejerce una activación o inactivación selectiva sobre determinados procesos intracelulares.

Con una liberación pulsátil de GnRH, el GnRH-R activa algunos mensajeros secundarios responsables de la producción de las subunidades LH β y FSH β y de la subunidad α , común para LH y FSH.

Con una estimulación continuada (con el implante de deslorelina, por ejemplo), activa una red compleja de vías de transducción implicadas en expresión de genes y que tiene por resultado la inhibición del ARNm que codifica las subunidades β (Figura 7). También se ha puesto de manifiesto una insensibilización paralela de las células de Leydig a la LH.⁷

Todos los mecanismos causan una disminución de los niveles circulantes de gonadotropinas

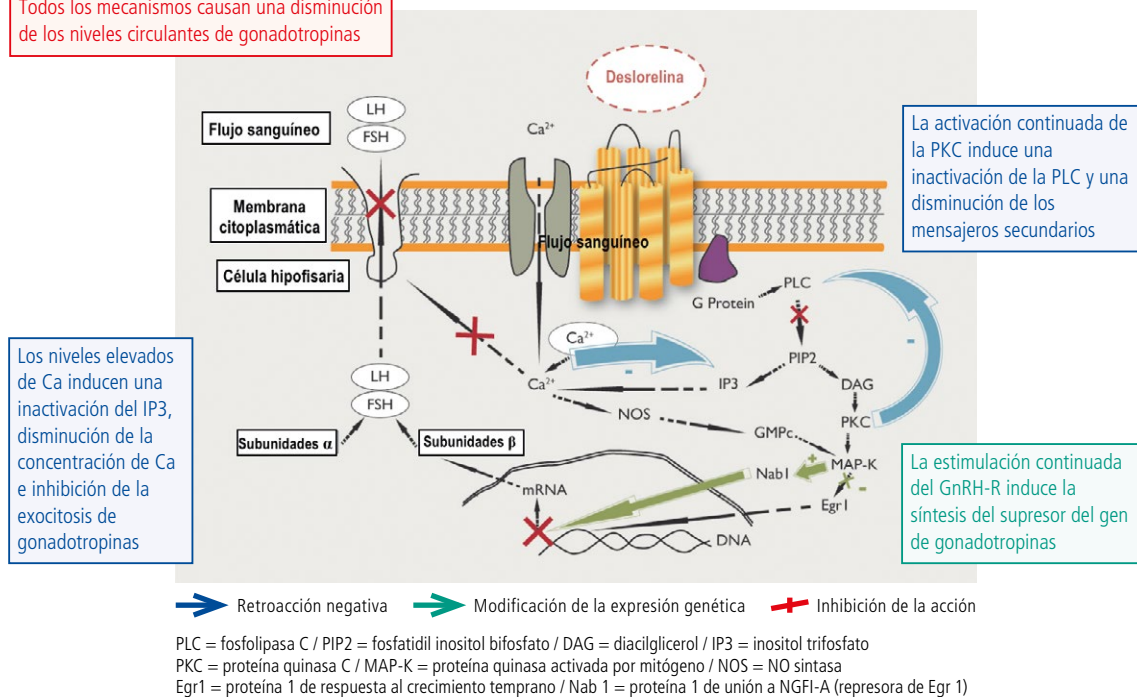


Figura 7: La estimulación continuada del GnRH-R induce una activación de los represores de los genes para las subunidades β de las gonadotropinas. La secreción continuada de calcio (Ca) y Fosfoquinasa (PKC) inhibe algunos mensajeros secundarios, lo que favorece la disminución de la secreción de gonadotropinas.

2.2.3 Supresión de la producción de testosterona y la espermatogénesis

Sin LH ni FSH no pueden realizarse las funciones normales controladas por estas gonadotropinas. Por tanto, el tratamiento continuado con análogos de la GnRH tiene como resultado la supresión de la testosterona sérica y un entorno no adecuado para la producción de esperma, es decir, desajuste de la citoarquitectura de los túbulos seminíferos.^{9,10,11}

La administración continuada de una dosis baja de deslorelina bloquea la producción de las hormonas sexuales (FSH y LH).

Esto causa la supresión progresiva de la testosterona y la pérdida de la función reproductiva.

3 Tan simple como implantar un microchip

3.1 Ventajas de una liberación prolongada de larga duración con una sola dosis

Suprelorin® 4,7 mg consiste en un implante de forma cilíndrica de 2,3 mm de diámetro y 12 mm de longitud que contiene 4,7 mg de deslorelina (en forma de acetato de deslorelina). El implante es un cilindro sólido, opaco, de color blanco a amarillo pálido, con un peso total de 50 mg, previsto para ser administrado subcutáneamente a perros.

Se eligió un diámetro de 2,3 mm para ambas formulaciones para que el producto tuviera cierto grado de resistencia mecánica sin ser demasiado ancho ni causar problemas durante la administración por parte del veterinario. El peso total de ambas formulaciones recae en el acetato de deslorelina y los excipientes en una proporción tal que el implante tenga una barrera eficaz en su matriz respecto del acetato de deslorelina hidrosoluble.

Suprelorin® 9,4 mg contiene 9,4 mg de deslorelina (en forma de acetato de deslorelina) en la misma concentración que Suprelorin® 4,7 mg pero con un peso y longitud dobles.

Con las modificaciones en la matriz de Suprelorin® 9,4 mg se pretende que la matriz sea menos permeable al agua y que, por lo tanto, frene la liberación de deslorelina en comparación con Suprelorin® 4,7 mg. Como consecuencia, mientras que Suprelorin® 4,7 mg es eficaz durante un periodo de 6 meses, Suprelorin® 9,4 mg es eficaz durante un periodo de 12 meses.

Todos los perros reciben la misma dosis (4,7 mg o 9,4 mg de deslorelina) independientemente de su tamaño.

Como consecuencia del mecanismo de acción central, la misma cantidad de deslorelina es eficaz sea cuál sea el peso y tamaño del perro. El periodo de supresión de la fertilidad en perros grandes o muy grandes no es distinto al observado en perros de tamaño mediano. Sin embargo, los perros pequeños pueden experimentar un periodo medio de supresión más largo en comparación con los de otras categorías de tamaño.



Se piensa que el número de receptores de GnRH en la hipófisis no varía con el tamaño del perro. Las diferencias observadas en el tiempo para surtir efecto y la duración de la acción pueden estar vinculadas a sensibilidades individuales a la deslorelina y en menor grado al tamaño del perro.

3.2 Fácil de administrar

Un dispositivo precargado parecido a los utilizados para implantar microchips incorpora la dosis cilíndrica de Suprelorin®. El implante se inyecta subcutáneamente entre los omóplatos del perro sin causar demasiadas molestias y sin necesidad de anestesia (Figura 8).



Figura 8: Aplicación sencilla de Suprelorin® entre los omóplatos del perro

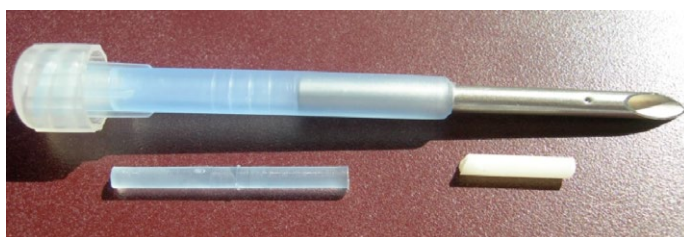


Figura 9: Fotografía del implante y el inyector - Suprelorin® 4,7 mg

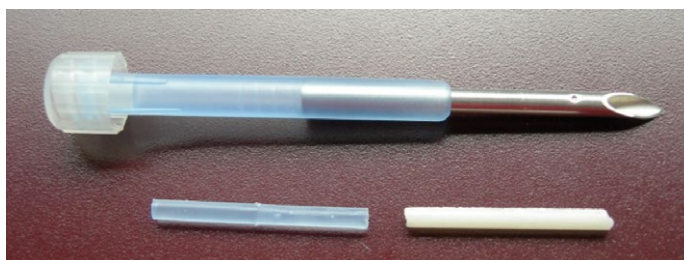


Figura 10: Fotografía del implante y el inyector - Suprelorin® 9,4 mg

Debe tenerse en cuenta que hay un émbolo de color azul translúcido colocado detrás del implante que puede observarse en el ojo de la aguja tras haber inyectado el implante. El implante es opaco y de color blanco a amarillo pálido (Figuras 9, 10 y 11). La presencia del émbolo azul en la aguja es normal tras haber inyectado el implante. Significa que el implante se ha administrado correctamente.

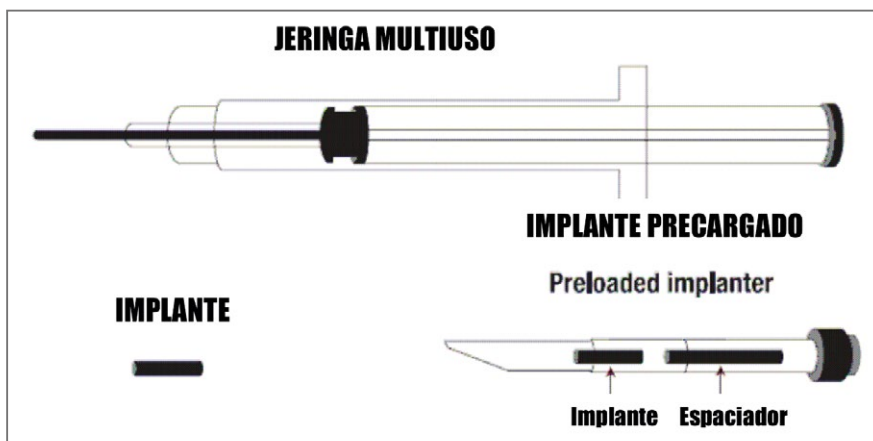


Figura 11: Esquema del inyector

3.3. Envase y conservación

- Precargado en una jeringa
- Envase anti-humedad
- Esterilizado por radiación
- 2 implantes por envase



Figura 12: Envase de Suprelorin® 4,7 mg



Figura 13: Envases de Suprelorin® 4,7 y 9,4 mg

Los implantes deben conservarse en el frigorífico (2-8°C).

Un solo implante de Suprelorin® entre los omóplatos del perro tiene la misma eficacia en perros de cualquier tamaño.

4 La castración sin cirugía

4.1 Reducción de la testosterona en sangre y relación con la esterilidad

La reducción significativa de la testosterona sérica causada por Suprelorin® tiene como resultado la infertilidad^{12,13,14,15,16,17} (definida como la incapacidad de fecundar a una perra). Esta infertilidad mediada por la testosterona está causada al menos por cinco factores (Figura 14).



Figura 14: Cinco factores que causan infertilidad

La testosterona no es la única hormona implicada en la producción normal de espermia; también es necesaria la FSH y puede que otras hormonas tengan su papel. Sin embargo, los niveles normales de testosterona en los testículos son un requisito incuestionable para la producción normal de espermia. Las células de Sertoli tienen receptores de andrógenos,¹⁸ lo que sugiere que la testosterona juega un papel directo que ayuda a producir los espermatozoides. Puede que la testosterona también ayude a sincronizar la espermatogénesis.

Los niveles plasmáticos normales de testosterona son muy variables y fluctúan de forma considerable, aunque la media es de 2-4 ng/ml en perros adultos. Un nivel plasmático de testosterona < 0,4 ng/ml, como el conseguido tras la administración de deslorelina y otros análogos de la GnRH, está relacionado con una infertilidad funcional.¹⁹

4.2 Un solo implante a cambio de al menos 6 o 12 meses de esterilidad

4.2.1 Reducción de la testosterona en sangre

Determinación de la dosis

Se han realizado pruebas con aproximadamente 450 perros de ambos sexos para lograr las formulaciones óptimas necesarias para los niveles supresores de testosterona en plasma.^{20,21} Para la configuración del producto de 6 meses (Suprelorin® 4,7 mg)

se utilizaron 53 perros en los ensayos centrales, y para la configuración de 12 meses (Suprelorin® 9,4 mg) se utilizaron otros 35 perros.

- Al menos 6 meses de esterilidad con Suprelorin® 4,7 mg
En los ensayos clínicos²² se ha demostrado que el nivel de testosterona se reduce por debajo del límite detectable a las 6 semanas después de la colocación del implante y se mantiene a este nivel un mínimo de 6 meses.

En un ensayo con diez perros,²³ todos ellos se mantuvieron por debajo de este nivel más de 6 meses después de la colocación del implante (Figura 15). La duración de la supresión varía en cada individuo dependiendo de la sensibilidad al producto.

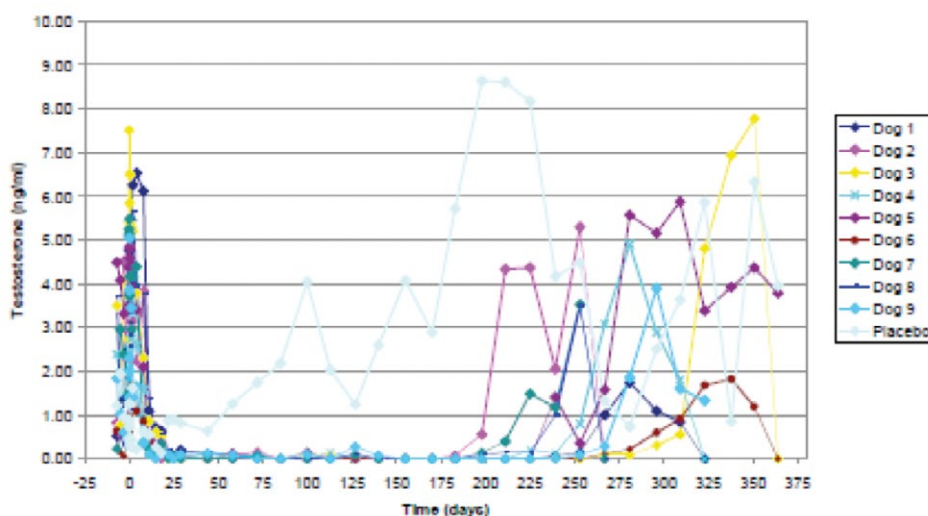


Figura 15: 6 meses de supresión de la testosterona después de la aplicación del implante Suprelorin® 4,7 mg

- Al menos 12 meses de esterilidad con Suprelorin® 9,4 mg
Un estudio clínico demostró que se conseguía un efecto anticonceptivo (es decir, una disminución de los niveles de testosterona hasta niveles no detectables) de al menos 12 meses en 28 perros tratados con Suprelorin® 9,4 mg (Figura 16).

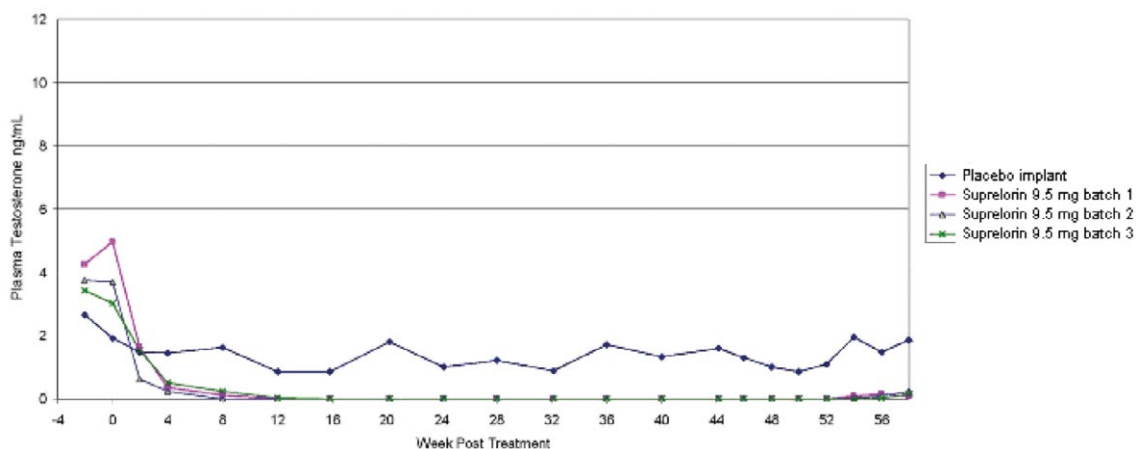


Figura 16: 12 meses de supresión de la testosterona después de la aplicación del implante Suprelorin® 9,4 mg

Tiempo para surtir efecto

Tras la colocación del implante Suprelorin® 4,7 mg se produce un incremento inicial de la testosterona plasmática. Luego se observa una rápida disminución hasta niveles no detectables (por debajo de 0,4 ng/ml) en todos los perros entre 9 y 20 días después de la colocación del implante²³ (Figura 17).

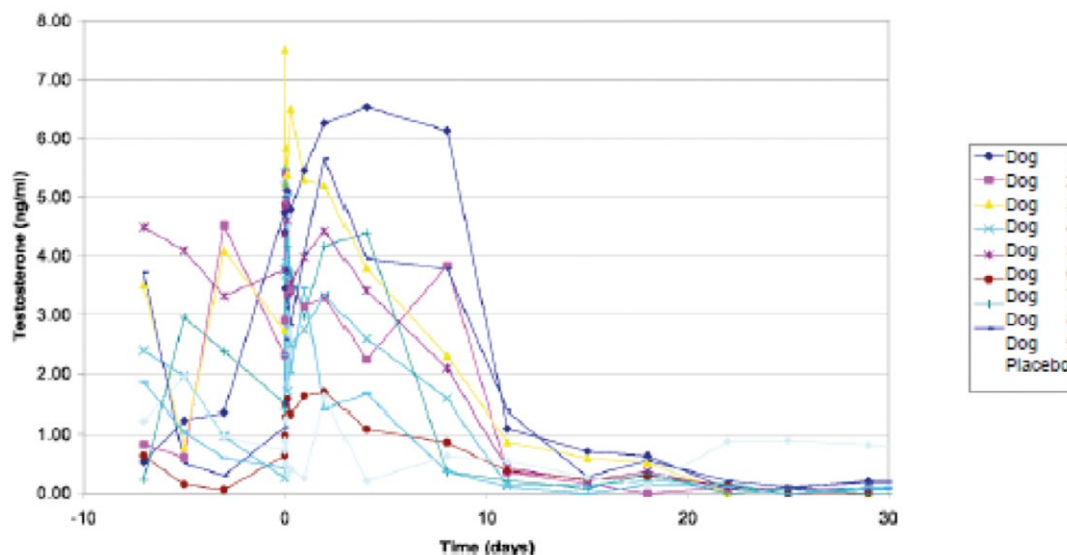


Figura 17: Fuerte disminución de la testosterona en el primer mes posterior a la colocación del implante Suprelorin® 4,7 mg

Tras la colocación del implante Suprelorin® 9,4 mg, casi todos los perros tratados mostraron una caída rápida de la testosterona plasmática que transcurrió durante las semanas 2 a 4. Los niveles de hormona luteinizante empiezan a disminuir transcurridos aproximadamente 10 a 14 días y caen por debajo de los niveles de referencia en 20 a 25 días.

Cuando la concentración de testosterona alcanza los 0,4 ng/ml aún se necesitan entre 3 y 4 semanas adicionales para observar una ausencia completa de producción de esperma. En consecuencia, en los ensayos clínicos, todos los perros se volvieron estériles no más allá de 6 semanas después de la colocación del implante Suprelorin® 4,7 mg y 8 semanas después de la colocación del implante Suprelorin® 9,4 mg.

4.2.2 Infertilidad temporal tras la colocación de un implante

- Reducción del volumen de semen y de la producción de esperma

Se evaluó el recuento de espermatozoides en perros tratados con un implante de 6 mg de deslorelina²⁴ (téngase en cuenta que los implantes comerciales son de 4,7 y 9,4 mg) a lo largo del periodo de tratamiento. En muchos casos no pudo obtenerse ningún eyaculado, por lo que el recuento de espermatozoides se consideró como cero. Tras la recuperación de los testículos se observa un volumen normal de semen (Tabla 1).

Momento de la medición	Volumen de Semen (ml) (media ± DE)
5 semanas antes de la colocación del implante (testosterona normal)	1,22 ± 0,06
5 semanas después de la colocación del implante (testosterona por debajo del límite de detección)	0,05 ± 0,17
5 semanas antes de la recuperación (la testosterona empieza a normalizarse)	0,13 ± 0,08
5 semanas después de la recuperación (testosterona normal)	1,08 ± 0,1

Tabla 1: Características del semen antes, durante y después del tratamiento con 6 mg de deslorelina (N=4)

- Motilidad reducida y cambios en la morfología de los espermatozoides
- La reducción de los niveles de testosterona en el suero causan una disminución de la testosterona en los testículos que afecta a la espermatogénesis y, por tanto, a la motilidad y morfología de los espermatozoides. Los niveles reducidos de testosterona en el suero están asociados a una disminución en la concentración y la motilidad de los espermatozoides y un aumento de las anomalías (Figura 18).



Figura 18: Ejemplos de anomalías en los espermatozoides

En un ensayo clínico²⁴ se redujo la motilidad de los espermatozoides desde una media (error estándar) de 85,25 (0,68%) hasta 16,3 (10,14%) cinco semanas después del tratamiento con implantes de deslorelina, lo que representa una reducción de aproximadamente un 75%. Se ha demostrado que una reducción del 60% de la motilidad del espermatozoide es anómala y que, por tanto, reduce la fertilidad de un animal.²⁵

La morfología de los espermatozoides parece estar mejor relacionada con la fertilidad.^{26,27,28} Los perros normales presentan unas características seminales relativamente uniformes pero cuando existe una alteración en la homeostasis espermiogénica, como ocurre en los perros tratados con Suprelorin®, aumenta la variación en la morfología como puede apreciarse en la Tabla 2.

Parámetro	Normales (n=45)	Anómalos (n=22)
Desplazamiento progresivo (%)	75,6 ± 15,2	57,2 ± 24,3
Morfología espermática (%)		
Normal	79,3 ± 11,4	33,4 ± 21,0
Anomalías en la cabeza	4,6 ± 5,1	22,2 ± 23,0
Anomalías en el acrosoma	3,2 ± 5,9	3,6 ± 5,2
Anomalías en la cola	4,1 ± 4,3	12,6 ± 14,2
Gotitas citoplasmáticas proximales	3,6 ± 5,4	16,2 ± 22,0
Implantación abaxial	1,6 ± 3,0	4,3 ± 7,4
Cabezas separadas	2,7 ± 3,5	4,9 ± 6,0
Otras anomalías en la pieza media	1,2 ± 2,1	3,1 ± 3,6
Edad (años)	4,7 ± 2,5	4,9 ± 2,6
Fertilidad (%)	60,9 (n=23)	13,3 (n=15)

Tabla 2: Relación entre la morfología y motilidad espermáticas y la fertilidad en perros macho²⁹

- Libido

El inicio de la pubertad está asociado a varios cambios, incluyendo el aumento de la libido. Los niveles de testosterona circulante es una de las diferencias considerables existentes entre los machos prepúberes o castrados y los perros macho intactos. La testosterona es variable en perros macho intactos^{30,31,32} (0,4 – 6,7ng/ml) mientras que los machos castrados tienen niveles constantemente bajos. Por tanto, la testosterona ejerce un papel en el mantenimiento de la libido.

Es importante destacar que el comportamiento de apareamiento no siempre indica que el perro sea fértil. En muchos perros, la castración (quirúrgica) no elimina el deseo o capacidad de aparearse. En un reciente estudio retrospectivo de cohorte se vio que un 27,3% de los perros esterilizados (1695 en total, aproximadamente tantos machos como hembras) seguía exhibiendo un comportamiento sexual después de la cirugía.³³ Es de esperar que ocurra lo mismo con un implante de deslorelina.

Suprelorin® está diseñado para conseguir la supresión de la fertilidad al menos durante 6 meses con la formulación de 4,7 mg y durante 12 meses con la formulación de 9,4 mg.

Después de la primera colocación del implante se obtiene una infertilidad funcional en 6 semanas con Suprelorin® 4,7 mg y en 8 semanas con Suprelorin® 9,4 mg.

Debe prestarse especial atención a las hembras en celo durante este periodo.

4.3 Control eficaz del ciclo reproductivo a largo plazo

La inyección repetida de Suprelorin® demuestra que no hay diferencias en el rendimiento de implantaciones posteriores, manteniéndose los niveles de testosterona suprimidos en todos los perros durante el tiempo mínimo esperado, y con el retorno a corto plazo de los niveles de testosterona previos al tratamiento en todos los perros tratados³⁶ (Figura 19).

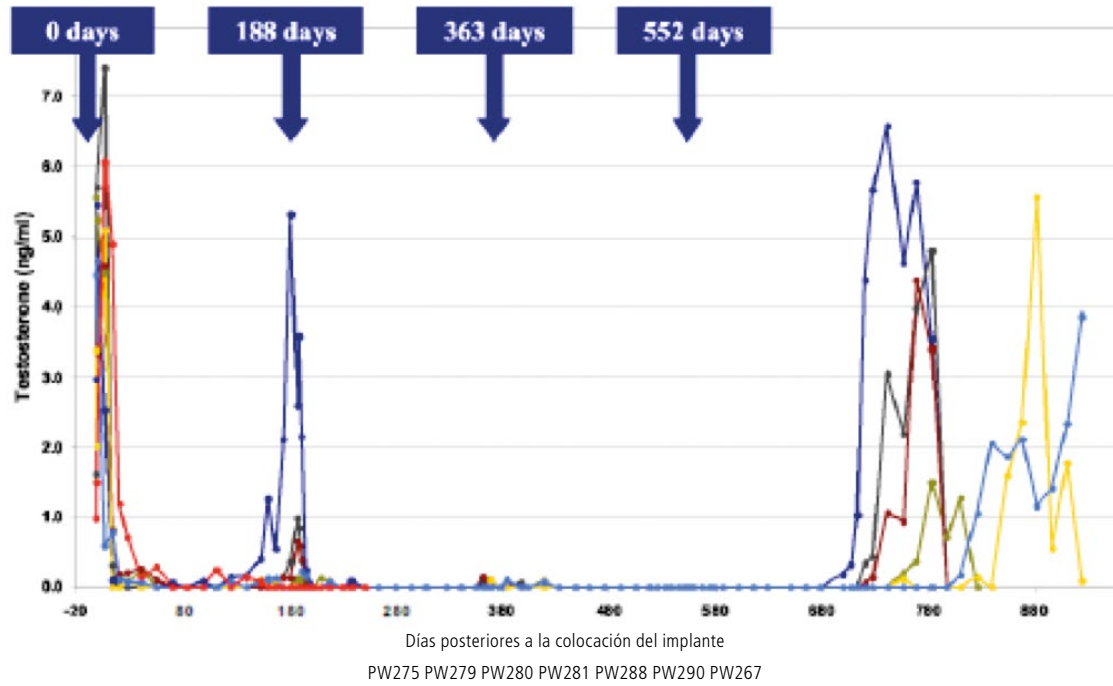


Figura 19: Niveles de testosterona a lo largo de inyecciones repetidas de Suprelorin® 4,7 mg

La colocación de un implante de Suprelorin® 4,7 mg cada 6 meses o de Suprelorin® 9,4 mg cada 12 meses permite un control eficaz y seguro de la fertilidad a largo plazo.

5 Perfil de seguridad

5.1 Elevado margen de seguridad

Se administraron dosis de deslorelina 12 veces superiores a la dosis recomendada (10 implantes de Suprelorin® 4,7 mg en el mismo punto). Durante tres meses se realizaron observaciones de los cambios en la salud general, sistema reproductivo, peso corporal, ingestión de alimentos, temperatura corporal y bioquímica clínica³⁹. Aunque se detectó hinchazón con bastante frecuencia (relacionada con un ligero malestar para el animal), la deslorelina fue bien tolerada por todos los perros. Todos exhibieron las respuestas esperadas al tratamiento (por ejemplo, disminución de la testosterona y LH plasmáticas, ausencia de espermatozoides, degeneración de los túbulos seminíferos) sin efectos significativos sobre la salud general, comportamiento, consumo de alimentos, peso corporal ni bioquímica clínica y hematología.

5.2 Seguridad demostrada en aplicaciones clínicas

5.2.1 Mínimos efectos secundarios en los ensayos clínicos

De los 85 perros tratados con Suprelorin® 4,7 mg en los ensayos clínicos, solo se detectaron un 2,4% de reacciones adversas causadas por Suprelorin®. Estas consistieron en sangrado en el punto de colocación del implante en un perro y la ausencia temporal del testículo izquierdo en otro perro. No se detectaron otros efectos secundarios ni después de la administración repetida de Suprelorin® 4,7 mg.

La mayoría de los perros no exhibe reacciones adversas en las semanas inmediatamente posteriores a la colocación del implante, pero es posible que algunos perros exhiban signos que los propietarios describen como «no ser el mismo perro» durante los primeros días siguientes a la colocación del implante. Se cree que esto puede estar causado por el aumento súbito de la testosterona posterior a la colocación del implante.

En los estudios clínicos se administró Suprelorin® 9,4 mg a un total de 30 perros macho maduros al menos una vez y no se observó la aparición de reacciones adversas durante un periodo de entre seis meses y 2,5 años.

Solo se informó de una reacción adversa en uno de los 30 perros que podría atribuirse al tratamiento con Suprelorin® 9,4 mg y consistió en el retorno precoz a niveles normales de testosterona. El veterinario encargado de la inspección no pudo hallar el implante que se suponía que había fallado. No hubo informes de reacciones locales en el punto de colocación del implante Suprelorin® 9,4 mg.

Estos datos respaldan la seguridad de los excipientes y del producto de la formulación.

5.2.2 Ligera reducción del tamaño de los testículos

Hay una reducción transitoria del volumen testicular de aproximadamente un tercio de su tamaño normal como consecuencia de atrofia por falta de utilización²³ (Figuras 20 y 21). Este efecto ofrece un método razonablemente fiable y no invasivo para calibrar la eficacia de Suprelorin®.

Todos los estudios en los que se ha medido el tamaño testicular durante el tratamiento con análogos de la GnRH muestran una recuperación del tamaño anterior al tratamiento tras interrumpir el tratamiento, independientemente de la duración del mismo.^{3,8,40,41}

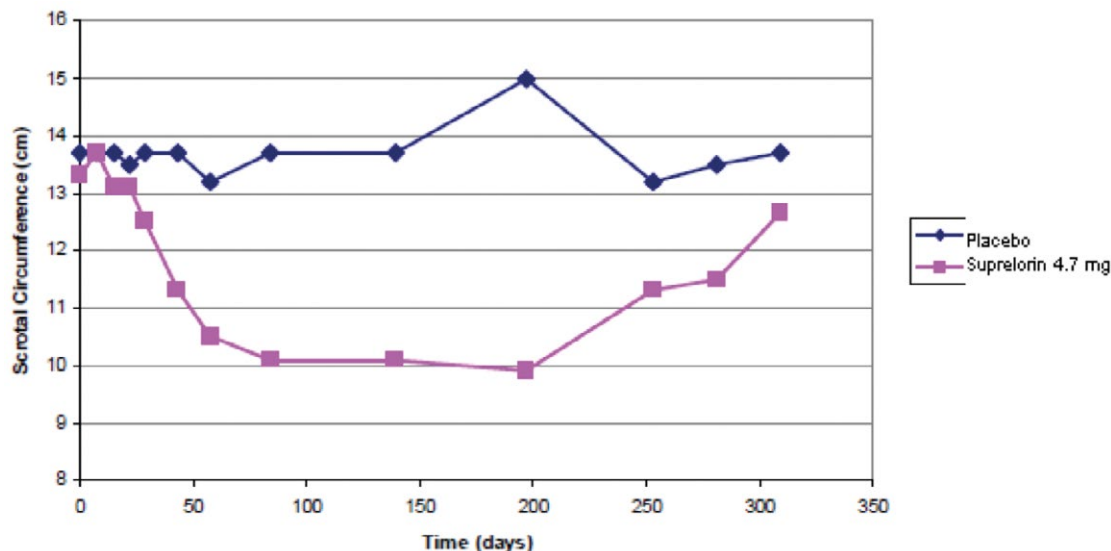


Figura 20: Cambios en el tamaño testicular antes, durante y después del tratamiento con Suprelorin® 4,7 mg³⁹

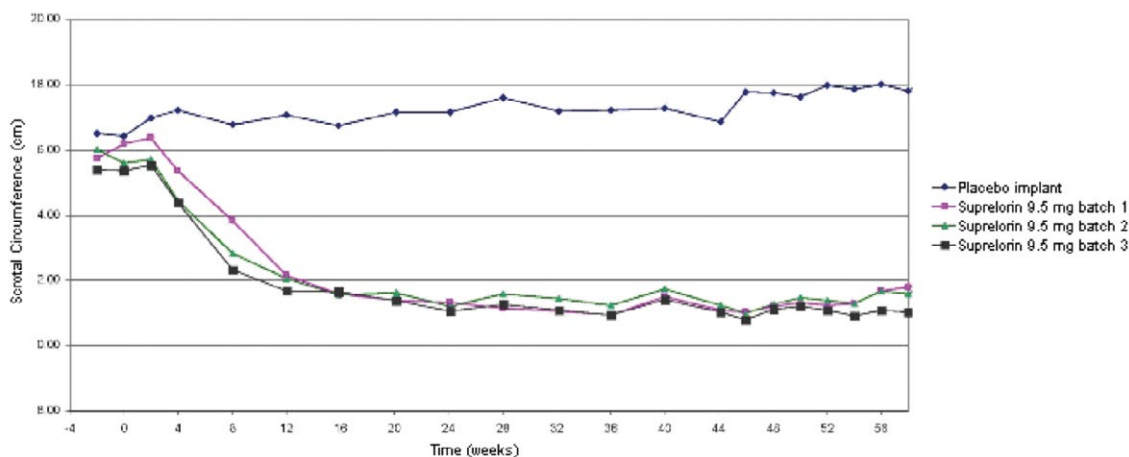


Figura 21: Cambios en el tamaño testicular antes, durante y después del tratamiento con Suprelorin® 9,4 mg

5.2.3 Utilización conjunta con otros fármacos

No se han puesto de manifiesto interacciones farmacológicas con ninguna otra sustancia administrada durante la utilización de Suprelorin®. Esto indica que Suprelorin® puede administrarse de forma segura junto con otros medicamentos veterinarios incluyendo antibióticos, antihelmínticos, antiinflamatorios no esteroides, corticoides, anestésicos y sedantes. Los implantes pueden utilizarse en combinación con las vacunas anuales y tratamientos preventivos para dirofilarias como un componente más del programa general de salud del paciente.

Suprelorin® presenta un excelente perfil de seguridad.

Suprelorin® puede administrarse junto con otros medicamentos veterinarios.

5.3. Reversibilidad

5.3.1 Tras la colocación de un implante

En los ensayos clínicos con deslorelina se suprimió la producción de testosterona al menos durante 6 meses con Suprelorin® 4,7 mg y durante 12 meses con Suprelorin® 9,4 mg mientras que la producción de testosterona se mantuvo normal con el placebo (Figura 22).

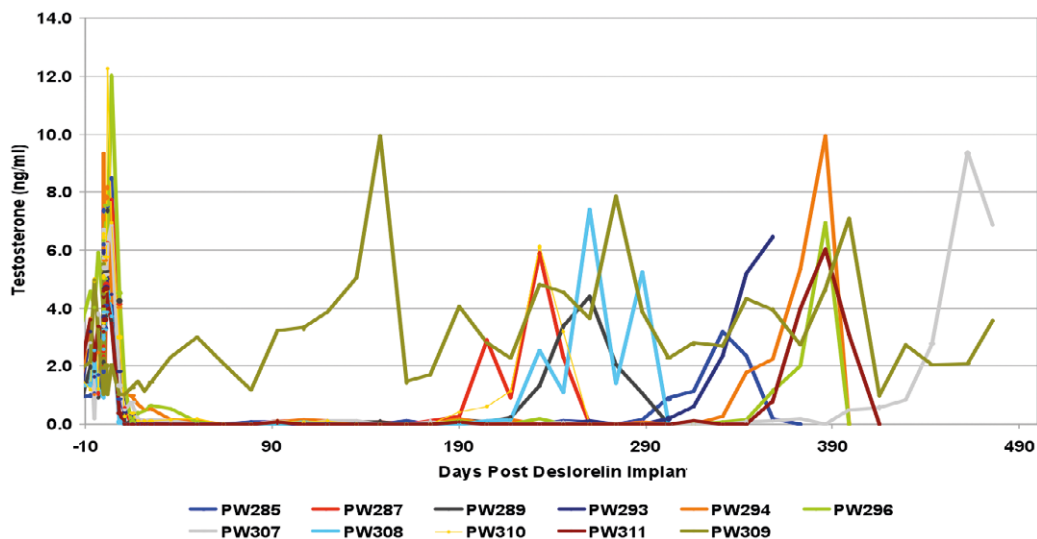


Figura 22: Duración de la acción de Suprelorin® 4,7 mg tras la colocación de un implante³⁸

La fertilidad no se recupera inmediatamente después de la normalización del nivel de testosterona porque la espermatogénesis tarda, en líneas generales, entre 7 y 9 semanas en perros.⁴³ En consecuencia, la infertilidad persiste unas semanas después de la normalización de la testosterona plasmática.

Una vez recuperada, los túbulos seminíferos, conductos del epidídimo y el tejido prostático exhiben una actividad funcional. Los conductos del epidídimo presentan un epitelio columnar pseudoestratificado normal con numerosos estereocilios. Se observan espermatozoides en los túbulos seminíferos y los conductos del epidídimo (Figura 23).

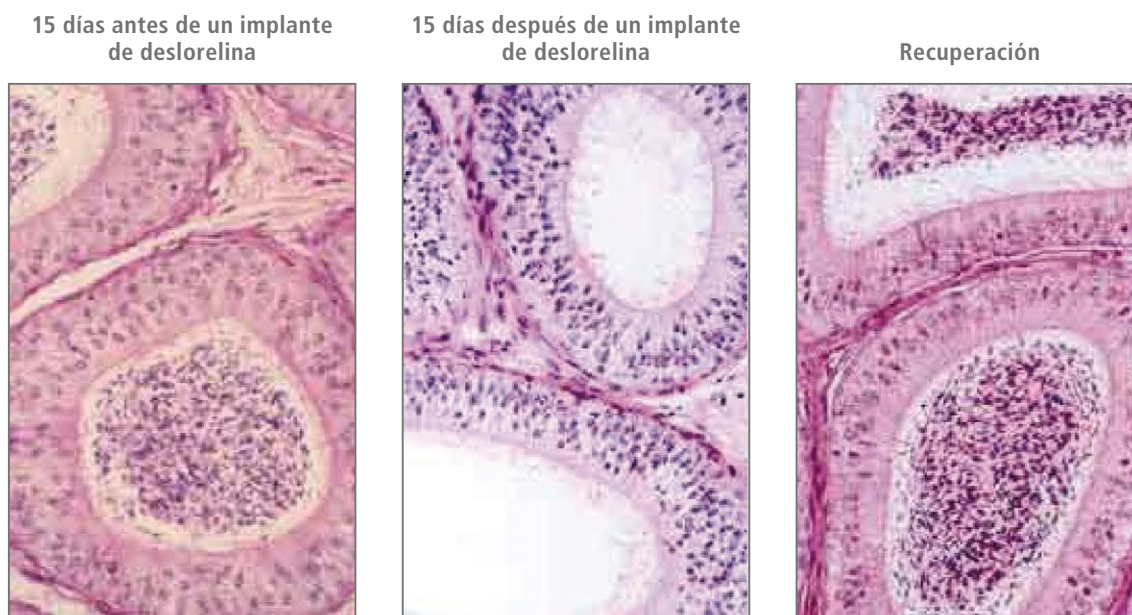


Figura 23: Histología del epidídimo antes y después de Suprelorin®

5.3.2 Tras la colocación de varios implantes

Los ensayos con hasta cuatro tratamientos consecutivos con Suprelorin® han demostrado que se recupera la fertilidad cuando se completa la duración del último tratamiento. Esta característica es un plus para los criadores. El efecto de dosis repetidas de deslorelina en perros de experimentación no ha podido diferenciarse del de la primera dosis, y todas las características del semen tras la recuperación se encuentran dentro de los valores normales⁴⁰ (véase la Tabla 4).

Característica del semen	Tras la recuperación (Media ± EEM)	Valores normales
Volumen del eyaculado (ml)	1,5 ± 0,4	1-2,5
Motilidad (%)	78,0 ± 3,7	60-90
Concentración (x10 ⁶)	212,8 ± 63,1	20-540
Anomalías (%)	2,1 ± 0,3	5-20
Vivos (%)	78,0 ± 0,2	>50

Tabla 4: Características del semen después de Suprelorin®⁴⁰

En cuanto a los niveles de testosterona durante los ensayos clínicos, más de un 80% de los perros (53/63) a los que se colocó uno o más implantes de Suprelorin® 4,7 mg recuperaron los niveles plasmáticos normales de testosterona (>0,4 ng/ml) en los 12 meses siguientes a la colocación del implante. Un noventa y ocho por ciento de los perros (62/63) recuperó los niveles plasmáticos normales de testosterona en los 18 meses siguientes a la colocación del implante.

Tras la colocación de un implante de Suprelorin® 9,4 mg, los niveles de testosterona volvieron a la normalidad (>0,4 ng/ml) en el 95% de los perros en los 2,5 años siguientes a la colocación del implante.

Suprelorin® es completamente reversible tras la colocación de uno o varios implantes. La mayoría de los perros recupera la fertilidad normal en el año siguiente de la colocación de un implante Suprelorin® 4,7 mg y a los 2,5 años siguientes en el caso de Suprelorin® 9,4 mg.

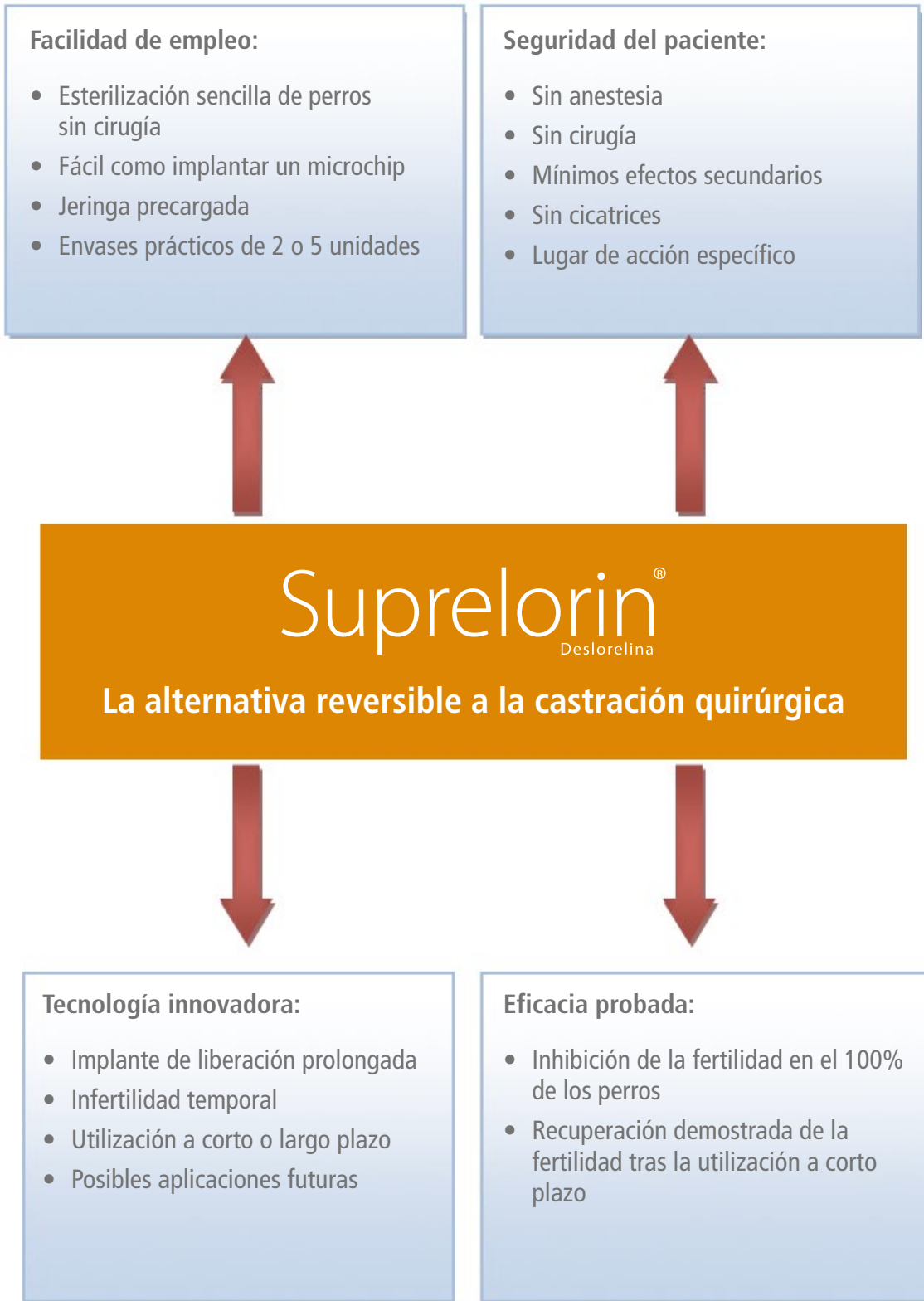
5.4 Seguridad para el usuario

En el peor de los escenarios, tras una inyección accidental de todo un implante, sin extirparlo, la absorción sistémica de 9,4 mg de deslorelina a lo largo de varios meses constituiría una dosis suficiente para causar efectos sobre el sistema reproductivo tanto en hombres como en mujeres. A pesar de que la dosis sea mayor que la de Suprelorin® 4,7 mg, la concentración es parecida y, por tanto, la tasa de liberación es similar y el riesgo que plantea esta formulación del fármaco no es superior a la de 4,7 mg. La mayor preocupación surgiría en caso de mujeres embarazadas y en edad de procrear, que deberían tener cuidado al manipular este producto. La administración accidental puede causar la interrupción del ciclo menstrual. En consecuencia, debería evitarse el contacto directo con la piel y aquellas áreas que se hayan expuesto deberían ser lavadas inmediatamente con agua y jabón.

Igual que ocurre con todos los fármacos inyectables con efectos fisiológicos marcados, los clínicos deberían tener cuidado al manipular y utilizar Suprelorin® para evitar una inyección accidental.

En caso de inyección accidental en cualquier persona, debería retirarse el implante y consultar a un médico.

Suprelorin®, en resumen



Resumen de las características del producto

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Suprelorin® 4,7 mg implante para perros y Suprelorin® 9,4 mg implante para perros.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: 4,7 o 9,4 mg de deslorelina (en forma de acetato de deslorelina)

Excipiente(s): Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Implante. Implante cilíndrico de color blanco a amarillo pálido.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Perros (Machos).

4.2. Indicaciones, especificando las especies de destino

Inducción de la esterilidad transitoria en perros machos sexualmente maduros, sin castrar y sanos.

4.3 Contraindicaciones

Ninguna.

4.4 Advertencias especiales

Suprelorin® 4,7 mg: La esterilidad se consigue a las 6 semanas de iniciar el tratamiento y dura como mínimo hasta los 6 meses. Los perros tratados deberían, por tanto, mantenerse separados de las perras en celo durante las primeras seis semanas posteriores al tratamiento inicial. Uno de cada 75 perros tratados con el producto durante los ensayos clínicos se apareó con y quedó unido a una perra en celo en los seis meses posteriores a la colocación del implante pero sin causar preñez. En el caso de que un perro tratado se aparee con una perra entre las seis semanas y los seis meses posteriores al tratamiento, deberían tomarse las medidas apropiadas para descartar el riesgo de preñez. Cualquier apareamiento posterior a los seis meses siguientes a la administración del producto puede causar preñez. Sin embargo, no es necesario mantener separadas las perras de los perros tratados tras los tratamientos posteriores siempre que el producto se administre cada seis meses.

En determinados casos, un perro tratado puede perder el implante. Si se sospecha de la pérdida del implante tras la primera colocación del mismo, puede confirmarse si no se observa la reducción de la circunferencia escrotal o de los niveles plasmáticos de testosterona transcurridas 6 semanas desde la supuesta pérdida, ya que ambos deberían disminuir si ha habido una correcta implantación. Si la pérdida del implante se sospecha tras la recolocación 6 meses más tarde, entonces se verá un aumento progresivo en la circunferencia escrotal y/o en los niveles de testosterona en plasma. En ambas circunstancias se debería proceder a reemplazar el implante. implantación.

No se ha estudiado la capacidad de procreación de los perros tras la recuperación de los niveles plasmáticos normales de testosterona después de la administración del producto.

Suprelorin® 9,4 mg: La esterilidad se consigue a las 8 semanas y dura como mínimo 12 meses después del tratamiento inicial. Los perros tratados deberían, por tanto, mantenerse separados de las perras en celo durante las primeras ocho semanas posteriores al tratamiento inicial. En 2 de los 30 perros del ensayo clínico no se consiguió la esterilidad hasta aproximadamente 12 semanas después del tratamiento inicial, pero la mayoría de estos animales no puede procrear. En el caso de que un perro tratado se aparee con una perra entre las ocho y doce semanas posteriores al tratamiento, deberían tomarse las medidas apropiadas para descartar el riesgo de preñez. Cualquier apareamiento posterior a los doce meses siguientes a la administración del producto puede causar preñez. Sin embargo, no es necesario mantener separadas las perras de los perros tratados durante un periodo de ocho semanas tras los tratamientos posteriores siempre que el producto se administre cada doce meses.

En determinados casos, un perro tratado puede perder el implante. Si se sospecha de la pérdida del implante tras la primera colocación del mismo, puede confirmarse si no se observa la reducción de la circunferencia escrotal o de los niveles plasmáticos de testosterona transcurridas 8 semanas desde la supuesta pérdida puesto que ambos parámetros deberían reducirse en caso de una colocación correcta del implante. Si se sospecha de la pérdida del implante tras la recolocación 12 meses más tarde, se observará un aumento progresivo de la circunferencia escrotal y/o niveles plasmáticos de testosterona. En ambas circunstancias debería reponerse el implante. No se ha estudiado la capacidad de procreación de los perros tras la recuperación de los niveles plasmáticos normales de testosterona después de la administración del producto.

Suprelorin® 4,7 mg: En cuanto a los niveles de testosterona (marcador indirecto establecido de la fertilidad), durante los ensayos clínicos, más de un 80 % de los perros a los que se colocó uno o más implantes recuperaron los niveles plasmáticos normales de testosterona ($\geq 0,4$ ng/ml) en los 12 meses siguientes a la colocación del implante. El 98% de los perros recuperó los niveles plasmáticos normales de testosterona en los 18 meses siguientes a la colocación del implante. Sin embargo, los datos que demuestran la reversibilidad completa de los efectos clínicos (reducción del tamaño testicular, del volumen del eyaculado, del recuento de espermatozoides y de la libido) incluyendo la fertilidad tras seis meses, o la colocación repetida de un implante, son limitados.

Suprelorin® 9,4 mg: En cuanto a los niveles de testosterona (marcador indirecto establecido de la fertilidad), durante los ensayos clínicos, más de un 68 % de los perros a los que se colocó un implante recuperó la fertilidad en los 2 años siguientes a la colocación del implante. El 95% de los perros recuperó los niveles plasmáticos normales de testosterona en los 2,5 años siguientes a la colocación del implante. Sin embargo, los datos que demuestran la reversibilidad completa de los efectos clínicos (reducción del tamaño testicular, del volumen del eyaculado, del recuento de espermatozoides y de la libido) incluyendo la fertilidad tras doce meses, o la colocación repetida de un implante, son limitados.

Durante los ensayos clínicos, la mayoría de los perros de tamaño pequeño (<10 kg) mantuvieron bloqueados los niveles de testosterona durante más de 12 meses después de la colocación de un implante Suprelorin® 4,7 mg. Los datos para perros muy grandes (>40 kg) son limitados, pero la duración de la supresión de la testosterona fue comparable a la observada en perros medianos y grandes. Por tanto, la utilización del producto en perros con un peso menor de 10 kg o mayor de 40 kg debería estar sujeta a la evaluación de los riesgos y beneficios por parte de un veterinario. Al disponer de pocos datos, la utilización de Suprelorin® 9,4 mg en perros con un peso menor de 10 kg o mayor de 40 kg debería estar sujeta a la evaluación de los riesgos y beneficios por parte de un veterinario. En los ensayos clínicos con Suprelorin® 4,7 mg, la duración media de la supresión de la testosterona fue 1,5 veces superior en los perros de menor tamaño (<10kg) respecto de los de tamaño superior.

La castración química o quirúrgica puede tener consecuencias inesperadas (mejora o empeoramiento) en el comportamiento agresivo. De este modo los perros con desórdenes sociales y que muestren episodios de agresiones intraespecíficos (perro a perro) y/o interespecíficos (perro a otras especies) no deberían ser castrados ni quirúrgicamente ni con el implante.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

No se ha estudiado la utilización del producto en perros prepúberes. Se recomienda, en consecuencia, esperar a que los perros alcancen la pubertad antes de iniciar el tratamiento. Los datos demuestran que el tratamiento con el producto reduce la libido de los perros, pero no se han estudiado otros cambios en el comportamiento (p. ej. agresividad asociada a machos).

Precauciones especiales que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

Las mujeres embarazadas no deberán administrar el producto. Se ha demostrado el efecto tóxico para los fetos en animales de laboratorio de otro análogo de la GnRH. No se han realizado ensayos específicos para evaluar el efecto de la administración de deslorelina durante la gestación. Aunque es poco probable que el producto contacte con la piel, si se produce, lávese inmediatamente la zona porque los análogos de la GnRH pueden absorberse a través de la piel.

Cuando administre el producto, tome precauciones para evitar la autoinyección accidental asegurándose de que los animales están debidamente inmovilizados y de que la aguja del inyector esté cubierta hasta el momento de la colocación del implante. En caso de autoinyección accidental, consulte con un médico inmediatamente con la intención de que extraiga el implante. Muestre el prospecto o la etiqueta del producto a su médico.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

Puede observarse una hinchazón moderada en el lugar de aplicación del implante durante 14 días. Durante el periodo de tratamiento, se han reportado efectos clínicos raros: desórdenes en la capa de pelo (p.e pérdida de pelo, alopecia, modificación del pelo), incontinencia urinaria, baja regulación asociada a los síntomas (p.e disminución del tamaño testicular, reducción de la actividad, ganancia de peso). Un testículo podrá ascender por encima del anillo inguinal en muy raras ocasiones.

Ha habido incremento transitorio del interés sexual, incrementando el tamaño testicular y el dolor testicular inmediatamente después de la implantación en muy raras ocasiones. Estos síntomas se resolvieron sin tratamiento. Se han reportado cambios transitorios en el comportamiento con el desarrollo de agresión en muy raras ocasiones. Se ha reportado la aparición transitoria de convulsiones poco después de la implantación en muy raras ocasiones (<0,01%), aunque no se ha establecido la relación casual con la aplicación del implante.

4.7 Utilización durante la gestación, lactancia y puesta

No aplicable.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se desconocen.

4.9 Cantidad a administrar y ruta de administración

Utilización subcutánea.

La dosis recomendada es de un implante por perro, independientemente del tamaño del perro. Debe desinfectarse el lugar de colocación del implante antes de la misma para evitar la introducción de infección. En el caso de pelo largo, debería recortarse cuando sea necesario. Extraiga el tapón Luer Lock del inyector. Acople el aplicador al inyector mediante la conexión Luer Lock. El producto deberá implantarse por vía subcutánea en la piel suelta de la espalda, entre la parte inferior del cuello y la zona lumbar. Evite la inyección del implante en la grasa porque la liberación del principio activo puede quedar afectada en áreas con una baja vascularización. Levante la piel suelta entre los omóplatos. Inserte toda la aguja subcutáneamente. Pulse el émbolo del aplicador hasta el fondo al mismo tiempo que retira la aguja lentamente. Presione la piel sobre el punto de inserción cuando retire la aguja y mantenga la presión durante 30 segundos. Examine la jeringa y la aguja para asegurarse de que el implante no se ha quedado en la aguja y que puede observar el émbolo espaciador. Puede que pueda palpar el implante in situ. Repita la administración de Suprelorin® 4,7 mg cada seis meses y de Suprelorin® 9,4 mg cada 12 meses a fin de mantener la eficacia. No use el producto si la bolsa de aluminio está rota. No es necesario extraer el implante biocompatible. No obstante, si fuera necesario interrumpir el tratamiento, los implantes pueden ser extraídos quirúrgicamente por un veterinario. Los implantes pueden localizarse mediante ultrasonidos.

4.10 Sobredosis (síntomas, procedimientos de emergencia, antídotos), si fuera necesario

No se han observado reacciones adversas tras la administración simultánea de hasta 10 implantes de Suprelorin® 4,7 mg y de hasta 6 implantes de Suprelorin® 9,4 mg.

4.11 Periodo(s) de espera

No aplicable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas liberadoras de gonadotropina (GnRH), código ATCvet: QH01CA93.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El agonista de la GnRH actúa bloqueando la función del eje hipofisario-gonadal cuando se administra a dosis bajas y continuadas. Este bloqueo hace que los animales tratados no puedan sintetizar ni liberar hormona estimulante de los folículos (FSH) ni hormona luteinizante (LH), hormonas responsables del mantenimiento de la fertilidad. La dosis baja y continuada de deslorelina reduce la funcionalidad de los órganos reproductivos masculinos, la libido y la espermatogénesis, y disminuye los niveles plasmáticos de testosterona a partir de entre 4 y 6 semanas de la colocación del implante. Puede observarse un aumento transitorio de la testosterona plasmática inmediatamente después de la colocación del implante. La medición de las concentraciones plasmáticas de testosterona ha demostrado el efecto farmacológico perdurable de la presencia continuada de deslorelina en la circulación durante al menos seis meses con Suprelorin® 4,7 mg y al menos doce meses con Suprelorin® 9,4 mg tras su administración.

5.2 Datos farmacocinéticos

Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de deslorelina alcanzan un máximo entre 7 y 35 días después de la administración de un implante que contiene 5 mg de deslorelina marcada radiactivamente. La sustancia puede medirse directamente en el plasma hasta aproximadamente 2,5 meses después de la colocación del implante. El metabolismo de la deslorelina es rápido.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Aceite de palma hidrogenado

Lecitina

Acetato de sodio anhidro (solo en Suprelorin® 4,7 mg)

6.2 Incompatibilidades

Se desconocen.

6.3 Periodo de validez

Periodo de validez del medicamento veterinario envasado para su venta: 2 años

6.4 Advertencias especiales para su conservación

Conservar en un frigorífico (Entre 2°C y 8°C).

No congelar.

6.5 Naturaleza y composición del envase inmediato

El implante se presenta en un inyector precargado. Cada inyector precargado está envuelto individualmente en una bolsa de aluminio sellada y posteriormente esterilizada. La presentación final para la venta consiste en una caja de cartón con dos o cinco inyectores precargados envueltos individualmente en una bolsa de aluminio sellada y esterilizada, junto con un dispositivo aplicador no esterilizado. El aplicador se acopla al inyector mediante una conexión Luer Lock.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación de medicamentos veterinarios no utilizados o productos de desecho derivados de la utilización de los mismos

Cualquier medicamento veterinario no utilizado o producto de desecho derivado de ese medicamento veterinario debería ser eliminado de acuerdo con los requisitos legales locales. El inyector puede reutilizarse.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

VIRBAC S.A.

1ère avenue 2065 m L.I.D.

06516 Carros

Francia

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Suprelorin® 4,7 mg: EU/2/07/072/001-002

Suprelorin® 9,4 mg: EU/2/07/072/003-004

Bibliografía

1. Padula A.M. *GnRH analogues – agonists and antagonists*. Animal Reproduction Science 2005;88 (1-2):115-126.
2. Parker K.L. and Schimmer B.P. *Pituitary hormones and their hypothalamic releasing factors* In: Goodman and Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th Edition, Eds. Hardman J. G., Limbird L. E. and Gilman A. G. 2001; 56, 1541-1562.
3. Junaidi A. *et al. Use of a new drug delivery formulation of the gonadotrophin-releasing hormone analogue Deslorelin for reversible long-term contraception in male dogs*. Reproduction, Fertility and Development. 2003;15:317-322.
4. Chastain C.B. and Ganjam V.K. *The endocrine brain and clinical tests of its function* In: *Clinical endocrinology of companion animals*. Philadelphia. 1986; 3, 37-68.
5. Ramakrishnappa *et al. GnRH in non-hypothalamic reproductive tissue*. Animal Reproduction Science 2005; 88(1-2):115-126
6. Counis R., Laverrière J.N., Garrel G., Bleux C., Cohen-Tannoudji J., Lerrant Y., Kottler M.L., Magre S. *Gonadotrophin-releasing hormone and the control of gonadotrope function*. *Reprod. Nutr. Dev.* 2005;45:243-254
7. Junaidi A. *et al. Pituitary and testicular endocrine responses to exogenous gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and luteinising hormone in male dogs treated with GnRH agonist implants*. Reproduction, Fertility and Development. 2007;19:891-898
8. Vickery B.H. *et al. Effect of an LHRH agonist analog upon sexual function in male dogs: suppression, reversibility and effect of testosterone replacement*. *Journal of Andrology* 1984;5(1):28-42.
9. Gilbert R.O. and Bosu W.T.K. *Clinical reproductive endocrinology of the dog and cat*. In: *Small animal endocrinology*. Eds Drazner F.H. New York. 1987, 341-365.
10. Shille V.M. *Reproductive physiology and endocrinology of the female and male*. In: *Textbook of internal veterinary medicine*. 3rd Edition, Eds. Ettinger S.E. 1989, 1788-1790.
11. Junaidi A. *Contraception in dogs using a slow release implant containing the gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist deslorelin*. Thesis: Murdoch University, Western Australia. 1998.
12. Vickery B.H., McRae G.I. and Goodpasture J.C. *Clinical uses of LHRH analogs in dogs*. In: *LHRH and its Analogs- Contraceptive and Therapeutic Applications Part 2*. Eds. Vickery B. H. and Nestor Jr J. J., Lancaster. 1987, 517-543.
13. Inaba T., Umehara T., Mori J., Torii R., Tamada H. and Sawada T. *Reversible suppression of pituitary-testicular function by a sustained release formulation of a GnRH agonist (leuprolide acetate) in dogs*. *Theriogenology*. 1996, 46:671-677.
14. Tremblay Y. and Bélanger A. *Reversible inhibition of gonadal functions by a potent gonadotropin-releasing hormone agonist in adult dog*. *Contraception*. 1984, 30:483-497
15. Taha M.B., Noakes D.E. and Allen W.E. *The effect of some exogenous hormones on seminal characteristics, libido and peripheral plasma testosterone concentrations in the male Beagle*. *J Small Anim Prac*. 1981, 22:587-595
17. Ponglowhapan S., Lohachit C., Swangchanuthai T., and Trigg T.E. *Influences of subcutaneous deslorelin implantation on semen quality, serum testosterone concentrations and testicular volume in dogs*. Proceedings of the 3rd EVSSAR European Congress on Reproduction in Companion, Exotic and Laboratory Animals In Press, 2002.
18. Russel L.D. *et al. Histological and Histopathological Evaluation of the Testes*. Cache River Press, Carbondale 1990.
19. Rhodes L., Trigg T. E., and Yeates K. *The relation of blood testosterone level with fertility in male dogs treated with GnRH agonist compounds: An argument for the scientific justification of using blood testosterone level as a surrogate marker for infertility in dogs treated with GnRH agonists*. 2005. Unpublished.

20. Data on file. Trigg T. E. (2000) Determination of dose of deslorelin: Trial PT2.
21. Data on file. Trigg T. E. (2000) Determination of dose of deslorelin: Trial PT4.
22. Data on file. Thomson P. and Bartimote K. *Statistical analyses report on data from contraceptive implant trial*. The University of Sydney. 2002
23. Data on file. Trigg T. E. (2002) Trial report PT14: Suprelorin® clinical study report.
24. Junaidi A. *Contraception in dogs using a slow release implant containing the gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist deslorelin*. PhD Thesis Thailand. 1998:57-59.
25. Christiansen J.I. *Reproduction in the Dog and Cat*. Balliere Tindall, England 1984; 80-109.
26. Kawakami E., Tsutsui T. and Hori T. *Changes in plasma testosterone and testicular transferrin concentration, testicular histology and semen quality after treatment of testosterone depot plus PMSC to 3 dogs with asthenozoospermia*. Journal of Veterinary Medical Science 2000;62(2):203-206
27. Fuentes V.O. and Fuetes P.I. *New approaches to the therapeutic treatment of infertility in the male dog*. Veterinary Record 1998;143:507-508.
28. Kawakami *et al.* *Changes in peripheral plasma luteinising hormone and testosterone concentration and semen quality in normal and cryptorchid dogs during sexual maturation*. Laboratory Animal Science 1995;45:258-263.
29. Oette E.E. *Sperm morphology and fertility in the dog*. Journal of Reproduction and Fertility, Supplement 1993; 47:257-260.
30. DePalatis L. *et al.* *Plasma concentrations of testosterone and LH in the male dog*. Journal of Reproduction and Fertility 1978;52:201-207
31. Martins M. *et al.* *The effect of season on serum testosterone concentrations in dogs*. Theriogenology 2006;66:1603-1605.
32. Ortega-Pacheco A. *Pathological conditions of the reproductive organs of male stray dogs in the tropics: Prevalence, risk factors, morphological findings and testosterone concentrations*. Reproduction of Domestic Animals 2006;41:429-437.
33. Spain C., Scarlett J. and Houpt K. *Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs*. Journal of the American Veterinary Medical Association 2004;224:380-387.
34. Data on file. Trigg T. E. (2002) Trial report PT12: Suprelorin® clinical study report.
35. Data on file. Trigg T. E. (2002) Trial report PT13: Suprelorin® clinical study report.
36. Data on file. Trigg T. E. (2004) Trial report PT15: Suprelorin® clinical study report.
37. Data on file. Trigg T. E. (2005) Trial report PT17: Suprelorin® clinical study report.
38. Data on file. Trigg T. E. (2005) Trial report PT18: Suprelorin® clinical study report.
39. Godin C.S. (1998) *Target animal safety study: A 3-month tolerance study of a subcutaneous implant containing the GnRH analog deslorelin (INAD 9906)*. White Eagle Toxicology Laboratories Study No. 97767.
40. Trigg T.E. *et al.* *Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs*. Journal of Reproduction and Fertility Supplement 2001;57:255-261.
41. Trigg T.E. *et al.* *A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction*. Theriogenology 2006;66:1507-1512.

Suprelorin®
Deslorelina

ESTERILIZACIÓN SIN CIRUGÍA

Se puede
hacer tortilla
sin romper
huevos



Suprelorin®,
la alternativa reversible
a la castración quirúrgica.
Otra opción para tus clientes.

Construyendo el futuro
de la salud animal

Virbac