

Приложение I

Списък на наименованията, фармацевтична форма, концентрация на ветеринарномедицинските продукти, вид животни, начин на приложение, заявител за употреба в държавите-членки

Държава-членка	Заявител	Търговско наименование	Активна субстанция	Концентрация	Фармацевтична форма	Вид животни	начин на приложение
Австрия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Германия	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Перорален разтвор	Прасета (полово зрели млади женски свине)	Перорално приложение, Прилагане чрез разпръскване върху храна
Франция	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Германия	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Перорален разтвор	Прасета (полово зрели млади женски свине)	Перорално приложение, Прилагане чрез разпръскване върху храна
Германия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Германия	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Перорален разтвор	Прасета (полово зрели млади женски свине)	Перорално приложение, Прилагане чрез разпръскване върху храна
Унгария	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Германия	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Перорален разтвор	Прасета (полово зрели млади женски свине)	Перорално приложение, Прилагане чрез разпръскване върху храна

Държава-членка	Заявител	Търговско наименование	Активна субстанция	Концентрация	Фармацевтична форма	Вид животни	начин на приложение
Нидерландия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Германия	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Перорален разтвор	Прасета (полово зрели млади женски свине)	Перорално приложение, Прилагане чрез разпръскване върху храна
Полша	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Германия	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Перорален разтвор	Прасета (полово зрели млади женски свине)	Перорално приложение, Прилагане чрез разпръскване върху храна
Румъния	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Германия	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Перорален разтвор	Прасета (полово зрели млади женски свине)	Перорално приложение, Прилагане чрез разпръскване върху храна
Испания	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Германия	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Перорален разтвор	Прасета (полово зрели млади женски свине)	Перорално приложение, Прилагане чрез разпръскване върху храна

Държава-членка	Заявител	Търговско наименование	Активна субстанция	Концентрация	Фармацевтична форма	Вид животни	начин на приложение
Великобритания	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Германия	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Перорален разтвор	Прасета (полово зрели млади женски свине)	Перорално приложение, Прилагане чрез разпръскване върху храна

Приложение II

Научни заключения и основания за издаване на лиценз за употреба за Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета и свързани с него имена

Цялостно обобщение на научната оценка за Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета

1. Въведение

Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета съдържа активната съставка алтреногест (*altrenogest*). Алтреногест е синтетичен стероиден хормон, перорално активен прогестоген. Включен е във ветеринарномедицински продукти, понастоящем разрешени за употреба в Европейския съюз за млади женски свине и кобили за целите на зоотехниката (синхронизация на еструса). Предложеното показание за Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета е синхронизиране на еструса при полово зрели млади женски свине.

Заявителят е подал заявление за децентрализирана процедура за Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета. Това е заявление за генеричен продукт съгласно член 13, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО, както е изменена, с референтен продукт Regumate маслен разтвор 4 mg/ml. Референтната държава членка (РДЧ) е Франция и са посочени 8 засегнати държави членки (ЗДЧ): Австрия, Германия, Унгария, Нидерландия, Полша, Румъния, Испания и Обединеното кралство.

Фаза I на оценката на риска за околната среда (ОРОС), проведена от заявителя за Suifertil, показва прогнозна концентрация в околната среда (РЕС) в почвата под стойността 100 µg активна субстанция на килограм почва, която изисква ОРОС от фаза II, и поради това не е проведена допълнителна оценка. Германия изразява опасения по отношение на възможен висок риск за околната среда, тъй като активната субстанция е стероиден хормон и данните от публично достъпната литература показват висок риск за водните организми, произтичащ от други стероиди със същата молекулна структура при концентрация в околната среда много под критичната стойност в границите на нанограма. Германия счита, че предоставените данни са недостатъчни, за да се направи заключение, че алтреногест няма да представлява риск за околната среда, и че е необходима подходяща ОРОС от фаза II на базата на т.нар. „клауза за изключение“ от VICH GL6: Ръководство за оценка на въздействието върху околната среда (ОВОС) за ветеринарномедицински продукти – Фаза I¹. Освен това Германия счита, че в КХП липсват подходящи мерки за намаляване на риска (МНР) като резултат от установения неприемлив риск за водните организми.

Това сезиране по член 33, параграф 4 от Директива 2001/82/ЕО се прави поради опасения, че заявителят не е демонстрирал в достатъчна степен безопасността за околната среда на Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета, поради липсата на основни данни, без които не е възможно да се направи заключение за безопасността на продукта за околната среда.

2. Оценка на представените данни

За да разсее опасенията, повдигнати при сезирането, заявителят предоставя ОРОС фаза I, справки от публикувана литература и научни основания в подкрепа на твърдението, че ОРОС може да спре на фаза I и „клаузата за изключение“ не може да бъде използвана. Не са разгледани допълнителни мерки за ограничаване на риска, освен предложените в децентрализираната процедура. Накрая е предоставен експертен доклад, който разглежда необходимостта от продукти, съдържащи алтреногест, в свиневъдството. Като взема предвид представените данни, Комитетът стигна до следните заключения по въпросите, повдигнати в уведомлението, получено от Франция.

¹ VICH GL6: Guideline on environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products - Phase I http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf

2.1. Прилагане на „клаузата за изключение“ или може ли ОРОС да спре на фаза I

В тази процедура от Комитетът беше поискано да реши дали в случая със Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета, съдържащ като активна субстанция синтетичния хормон (алтреногест), трябва да се приложи „клаузата за изключение“ и дали трябва да се предостави адаптирана фаза II от оценката на риска за околната среда, за да се оцени възможният риск за околната среда от Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета. Горепосочената „клауза за изключение“ е клауза в уводния раздел на VICH GL6, която гласи: „Фаза I посочва също ветеринарномедицински продукти (ВМП), които изискват по-обширна ОРОС във фаза II. За някои ВМП, за които иначе е възможно да е достатъчна фаза I, може да е необходима допълнителна информация за околната среда, за да се разгледат определени опасения, свързани с тяхното действие и употреба.“

Заявителят предоставя фаза I ОРОС, в която $PEC_{\text{почва първоначално}}$ за активната съставка е изчислен на 0,93 $\mu\text{g/kg}$ за отворени системи и 0,36 $\mu\text{g/kg}$ за затворени системи, което се приема за реалистично и приемливо. Двете стойности са много под критичната стойност 100 $\mu\text{g/kg}$. Затова заявителят заключава, че ОРОС може да спре във фаза I. В допълнение заявителят предоставя научна обосновка в подкрепа на твърдението, че не следва да се прави позоваване на „клаузата за изключение“ от VICH GL6.

Заявителят използва модели за връзка количествена зависимост-активност (QSAR модели), за да се изчислят нивата на екскреция на алтреногест и да се сравнят с измерената обща екскреция на гестаген от прасета, съобщение в публично достъпната литература. Употребата на QSAR е много ограничена и се отнася само до метаболизма, което се счита за приемливо. Успоредно с изчисленията на QSAR заявителят разглежда и най-лошия случай, при който алтреногест не се метаболизира изобщо. Изчислените стойности за алтреногест са 13,5 (в случай на 80% метаболизъм) и 2,7 (в случай на 0% метаболизъм) пъти по-ниски, отколкото общата екскреция на гестаген от прасета.

Повърхностната вода за алтреногест е моделирана чрез използването на FOCUS модели за стимулация, използвайки двата сценария (отворени и затворени системи) с 0 и 80% метаболизъм всяка. За $DT_{50 \text{ почва}}$ се използва консервативен подход от 10 дни, на базата на съобщения полу-живот за различни хормони. За $DT_{50 \text{ вода}}$ се използва консервативен подход от 1000 дни. Тези сценарии водят до $PEC_{\text{повърхностна вода}}$, вариращи от 0,641 ng/l (за затворени системи с 80% метаболизъм) до 8,98 ng/l (за отворена система с 0% метаболизъм). Моделирането за концентрациите в повърхностна вода принципно се приема.

Заявителят твърди, че натоварването на околната среда с алтреногест е сравнимо с други измерени хормони, и предоставя публично достъпна литература относно ефекта от концентрациите на различните хормони в ниските граници ng/l, но не и за алтреногест. Данни за ефекта на алтреногест не са налични в публичното пространство. Представената публикувана литература за проучвания върху ефектите на други три други хормона, гестагена левоноргестрел, дросперинон и прогестерон, показва отрицателно въздействие при концентрации много под критичната стойност от 100 $\mu\text{g/kg}$ почва. Двете проучвания с най-чувствителни резултати показват въздействие при земноводни и риби дори при най-ниските тестови концентрации от 1,3 и 0,8 ng/l съответно. Поради това NOEC не може да бъде установен в тези проучвания. Това показва възможно отрицателно въздействие на стероидните хормони върху околната среда.

Опасенията, изразени от възразяващата засегната държава членка по отношение на риска за водните организми, не са свързани конкретно само с продукта Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета, а в еднаква степен с всички ветеринарномедицински продукти, съдържащи

активната субстанция алтреногест. През април 2013 г. съгласно член 35 от Директива 2001/82/ЕО е предприето сезиране за всички ветеринарномедицински продукти, които съдържат алтреногест за приложение при прасета и коне, обхватът на който включва и Suifertil. В рамките на това сезиране се очаква да се внесат допълнителни данни за екотоксичност и за неблагоприятния ефект върху околната среда. Тази процедура ще позволи оценка на всички налични данни и ще хармонизира изхода във връзка с всички засегнати продукти.

Оценка на съотношението полза/риск

Въведение

Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета съдържа активната съставка алтреногест. Алтреногест е синтетичен стероиден хормон, перорално активен (про)гестаген. Активната субстанция е включена във ветеринарномедицински продукти, понастоящем разрешени за употреба в Европейския съюз за млади женски свине и кобили за синхронизация на еструса.

Това заявление, подадени по децентрализираната процедура, е заявление за генеричен продукт съгласно член 13, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО, както е изменена, с референтен продукт Regumate маслен разтвор 4 mg/ml.

Преки терапевтични ползи

Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета е предназначен за синхронизация на еструса при полово зрели прасета. Ефикасността на Suifertil е демонстрирана в съответствие с действащите правила по време на децентрализираната процедура. В тази процедура по сезиране не се оценява ефикасността.

Оценка на риска

Качеството, безопасността за видовете животни, за които е предназначен ВМП, безопасността за потребителите и остатъчните вещества не са оценени в тази процедура по сезиране, тъй като не са изразени опасения от референтната държава членка.

Риск за околната среда

Предоставена е оценка на риска за околната среда от фаза I в съответствие с приложимите указания, която показва, че стойността на $PEC_{\text{почва}}$ за прасета не надвишава прага от 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ съгласно VICH. Чрез подхода за общите остатъчни вещества за интензивно отглеждани животни е установено $PEC_{\text{почва}}$ за прасета 3,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ и допълнителното уточняване чрез модела FOCUS показва стойности 0,93 $\mu\text{g}/\text{kg}$ за отворени системи и 0,36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ за затворени системи.

Проучвания в публикуваната литература относно въздействието на няколко хормона, различни от алтреногест, върху водните организми показват отрицателно въздействие в концентрации, много по-ниски от критичната стойност 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ почва. Не е възможно да се направи понастоящем заключение дали тези находки могат да се екстраполират към алтреногест.

В рамките на текущото сезиране по член 35 за всички ветеринарномедицински продукти, съдържащи алтреногест, за перорално приложение при прасета и коне се очаква да бъдат представени допълнителни данни за екотоксичност и за отрицателното въздействие върху околната среда. Оценката на риска за околната среда ще се разгледа в рамките на сезирането по член 35.

Тъй като няма конкретно установено опасение за продукта Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета, което да се различава от опасенията за другите, вече разрешени за употреба ветеринарномедицински продукти, съдържащи алтреногест, се счита за целесъобразно да се изчака изходът от текущото сезиране по член 35, преди да се направят различни заключения по отношение на оценката на риска за околната среда или да се предвидят конкретни мерки за Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета.

Управление на риска или мерки за ограничаване на въздействието

Предупрежденията в литературата за продукта остават приложими поради липсата на други находки в момента. Не се изискват допълнителни мерки за управление или намаляване на риска като следствие от процедурата по сезиране.

Оценка на съотношението полза/риск

Въз основа на наличните данни към момента и очаквания по-подробен анализ на оценката на риска върху околната среда от текущото сезиране по член 35, съотношението полза/риск се счита за положително за Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета.

Основания за издаване на лиценз за употреба за Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета

Като взема предвид цялата предоставена писмена информация CVMP заключи, че няма специфични опасения за продукта Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета, които да са различни от опасенията за другите, вече разрешени за употреба ветеринарномедицински продукти, съдържащи алтреногест. Счита се за целесъобразно да се изчака изходът от текущото сезиране по член 35, преди да се предвидят конкретни мерки за Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета.

Поради това CVMP препоръча издаване на лиценз за употреба на Suifertil 4 mg/ml перорален разтвор за прасета, за който Кратката характеристика на продукта, етикета и листовката за пациента са посочени в Приложение III към становището на CVMP.

Приложение III

Кратка характеристика на продукта, етикет и листовка за употреба

Валидната кратка характеристика на продукта, етикет и листовка за употреба са окончателните версии, постигнати по време на процедурата на Координационната група.