

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, obsahu léčivých látek ve veterinárním léčivém přípravku, živočišných druhů, způsobů podání, žadatelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát	Žadatel	Smyslený název	Léčivá látka	Obsah léčivých látek	Léková forma	Živočišné druhy	Cesta podání
Rakousko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Německo	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Perorální roztok	Prasata (pohlavně dospělé prasničky)	Perorální podání, Podání nasypaním na krmivo
Francie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Německo	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Perorální roztok	Prasata (pohlavně dospělé prasničky)	Perorální podání, Podání nasypaním na krmivo
Německo	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Německo	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Perorální roztok	Prasata (pohlavně dospělé prasničky)	Perorální podání, Podání nasypaním na krmivo
Maďarsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Německo	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Perorální roztok	Prasata (pohlavně dospělé prasničky)	Perorální podání, Podání nasypaním na krmivo
Nizozemsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Německo	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Perorální roztok	Prasata (pohlavně dospělé prasničky)	Perorální podání, Podání nasypaním na krmivo
Polsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Německo	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Perorální roztok	Prasata (pohlavně dospělé prasničky)	Perorální podání, Podání nasypaním na krmivo
Rumunsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Německo	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Perorální roztok	Prasata (pohlavně dospělé prasničky)	Perorální podání, Podání nasypaním na krmivo

Členský stát	Žadatel	Smyslený název	Léčivá látka	Obsah léčivých látek	Léková forma	Živočišné druhy	Cesta podání
Španělsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Německo	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Perorální roztok	Prasata (pohlavně dospělé prasničky)	Perorální podání, Podání nasypaním na krmivo
Velká Británie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Německo	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Perorální roztok	Prasata (pohlavně dospělé prasničky)	Perorální podání, Podání nasypaním na krmivo

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění udělení registrace přípravku
Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata a související
názvy**

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata

1. Úvod

Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata obsahuje léčivou složku altrenogest. Altrenogest je syntetický steroidní hormon, perorálně působící progestogen. Je obsažen ve veterinárních léčivých přípravcích, které jsou v současnosti schválené v Evropské unii pro prasničky a klisny pro zootechnické účely (synchronizace říje). Navrženou indikací přípravku Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata je synchronizace říje pohlavně zralých prasniček.

Žadatel podal žádost o decentralizovaný postup pro přípravek Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata. Jedná se o žádost o registraci generika podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, v platném znění, která odkazuje na referenční přípravek Regumate olejový roztok 4 mg/ml. Referenčním členským státem je Francie a zapojeno je 8 dotčených členských států: Maďarsko, Německo, Nizozemsko, Polsko, Rakousko, Rumunsko, Spojené království a Španělsko.

Z fáze I hodnocení rizik pro životní prostředí provedené žadatelem o registraci přípravku Suifertil vyplynulo, že předpokládaná koncentrace v životním prostředí (PEC) v půdě je pod hodnotou 100 µg léčivé látky na kg půdy, což je limitní hodnota pro provedení fáze II hodnocení rizik pro životní prostředí. V důsledku toho nebylo uskutečněno žádné další hodnocení. Německo vyjádřilo obavy týkající se potenciálního závažného rizika pro životní prostředí, jelikož léčivá složka je steroidní hormon a údaje z veřejně dostupné literatury ukazují na vysoké riziko pro vodní organismy související s jinými steroidy s podobnou molekulární strukturou v koncentracích v životním prostředí mnohem nižších, než je limitní hodnota v řádu nanogramů. Německo mělo za to, že poskytnuté údaje jsou nedostačující pro vyvození závěru, že altrenogest nebude představovat riziko pro životní prostředí, a že přizpůsobená fáze II hodnocení rizik pro životní prostředí na základě „however clause“ (klauzule o výjimce) v pokynech VICH GL6: Hodnocení dopadu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí - fáze I1 je nezbytná. Dále mělo Německo za to, že v souhrnu údajů o přípravku nejsou uvedena opatření k zmírnění rizik, která by reagovala na zjištěné neakceptovatelné riziko pro vodní organismy.

Tato záležitost byla předložena k přezkoumání podle čl. 33 odst. 4 směrnice 2001/82/ES kvůli obavám, že žadatel neprokázal uspokojivě bezpečnost přípravku Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata pro životní prostředí, a to vzhledem k nedostatku klíčových údajů, bez nichž není možné učinit závěr ohledně bezpečnosti tohoto přípravku pro životní prostředí.

2. Posouzení předložených údajů

S cílem vypořádat se s obavami vznesenými v rámci předložené záležitosti k přezkoumání provedl žadatel fázi I hodnocení rizik pro životní prostředí, poskytl odkazy z veřejně dostupné literatury a vědecké zdůvodnění, proč může hodnocení rizik pro životní prostředí skončit ve fázi I a nemusí být uplatněna klauzule o výjimce. Nebyla zvažována žádná další opatření k zmírnění rizik kromě těch, která byla navržena v decentralizovaném postupu. Rovněž byla předložena odborná zpráva, která se zabývá tím, zda jsou přípravky obsahující altrenogest v rámci chovu prasat nutné. Po posouzení předložených údajů dospěl výbor ve věci otázek vznesených v oznámení přijatém z Francie k následujícím závěrům.

¹ VICH GL6: Hodnocení vlivu veterinárních léčivých přípravků na životní prostředí - Fáze I
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf.

2.1. Uplatnění klauzule o výjimce nebo možnost zastavit hodnocení rizik pro životní prostředí ve fázi I

V tomto postupu byl výbor požádán o zvážení, zda v případě přípravku Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata, který jako léčivou látku obsahuje syntetický hormon (altrenogest), by měla být uplatněna klauzule o výjimce a měla by být provedena přizpůsobená fáze II hodnocení rizik pro životní prostředí s cílem posoudit potenciální riziko přípravku Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata pro životní prostředí. Uváděná klauzule o výjimce je ustanovení v úvodní části pokynů VICH GL6, které zní: „Phase I also identifies VMPs that require a more extensive EIA under Phase II. Some VMPs that might otherwise stop in Phase I may require additional environmental information to address particular concerns associated with their activity and use.“ (Fáze I také identifikuje veterinární léčivé přípravky, které vyžadují rozsáhlejší hodnocení dopadu na životní prostředí v rámci fáze II. U některých veterinárních léčivých přípravků, jejichž hodnocení by jinak skončilo ve fázi I, mohou být nutné další informace týkající se životního prostředí, aby bylo možné vypořádat se s konkrétními obavami spojenými s působením a používáním těchto přípravků.)

Žadatel provedl fázi I hodnocení rizik pro životní prostředí, v rámci které byla pro ukazatel PEC_{půda výchozí} pro léčivou složku vypočítána hodnota 0,93 µg/kg pro otevřené systémy a 0,36 µg/kg pro uzavřené systémy, což je považováno za věrohodné a přijatelné. Obě hodnoty jsou menší než limitní hodnota 100 µg/kg. V důsledku toho žadatel dospěl k závěru, že hodnocení rizik pro životní prostředí může skončit ve fázi I. Kromě toho žadatel poskytl vědecké zdůvodnění, proč nemusí být uplatněna klauzule o výjimce z pokynů VICH GL6.

Žadatel použil modely QSAR (modely kvantitativních vztahů mezi strukturou a působením) k výpočtu vyměšovaných hodnot altrenogestu a tyto hodnoty porovnal s naměřenými celkovými hodnotami vyměšování gestagenu prasaty uvedenými ve veřejně dostupné literatuře. Použití modelů QSAR je velmi omezené a vztahuje se pouze na metabolismus, který je považován za přijatelný. Souběžně s výpočty podle modelů QSAR zvážil žadatel nejhorší případ, kdy altrenogest není metabolizován vůbec. Vypočítané hodnoty altrenogestu byly 13,5krát (v případě 80% metabolismu) a 2,7krát (v případě 0% metabolismu) nižší než celkové hodnoty vyměšování gestagenu prasaty.

Povrchové vody byly s ohledem na altrenogest modelovány pomocí simulačních modelů FOCUS s použitím dvou scénářů (otevřený a uzavřený model), u každého pro 0% a 80% metabolismus. Pro poločas rozpadu DT₅₀_{půda} byl použit konzervativní přístup 10 dní, a to na základě uváděných poločasů rozpadu různých hormonů. Pro poločas rozpadu DT₅₀_{voda} byl použit konzervativní přístup 1 000 dní. Tyto scénáře vedly k hodnotám PEC_{povrchové vody} od 0,641 ng/l (pro uzavřený systém s 80% metabolismem) až po 8,98 ng/l (pro otevřený systém s 0% metabolismem). Modelování koncentrací v povrchových vodách je v zásadě přijatelné.

Žadatel argumentoval, že zatížení životního prostředí v důsledku altrenogestu je porovnatelné s jinými měřenými hormony, a poskytl veřejně dostupnou literaturu týkající se účinku koncentrací různých hormonů v nízkém rozsahu ng/l, žádná se však netýkala altrenogestu. Údaje o působení altrenogestu nejsou veřejně k dispozici. Předložená publikovaná literatura o studiích účinků tří jiných hormonů, gestagenu - levonorgestrelu, drospironu a progestronu, uvádí nežádoucí účinky při koncentracích mnohem nižších než limitní hodnota 100 µg/kg půdy. Dvě studie s nejcitlivějšími výsledky vykazují účinky u obojživelníků a ryb již při nejnižších testovaných koncentracích 1,3, respektive 0,8 ng/l. Proto v těchto studiích nebylo možné odvodit koncentraci bez pozorovaných účinků (NOEC). To ukazuje na potenciální nepříznivé účinky steroidních hormonů na životní prostředí.

Obavy vyjádřené v námitkách dotčených členských států s ohledem na riziko pro vodní organismy se nevztahují konkrétně na přípravek Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata, ale stejnou měrou na všechny relevantní veterinární léčivé přípravky obsahující jako léčivou látku altrenogest. Souhrnné

přezkoumání podle článku 35 směrnice 2001/82/ES bylo iniciováno v dubnu roku 2013 pro všechny veterinární léčivé přípravky, které obsahují altrenogest a jsou určeny k perorálnímu podávání prasatům a koním. Toto přezkoumání se vztahuje i na přípravek Suifertil. V rámci tohoto přezkoumání se očekává předložení dalších údajů ohledně ekotoxicity a chování v životním prostředí. Tento postup umožní posouzení všech dostupných údajů a harmonizovaný pro všechny dotčené přípravky.

Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Přípravek Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata obsahuje léčivou složku altrenogest. Altrenogest je syntetický steroidní hormon, perorálně působící (pro)gestagen. Uvedená léčivá látka je obsažena ve veterinárních léčivých přípravcích, které jsou v současnosti povoleny v několika zemích v Evropské unii k použití pro prasničky a klisny k synchronizaci říje.

V případě dotčené žádosti, podané decentralizovaným postupem, se jedná o žádost o registraci generika podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, v platném znění, která odkazuje na referenční přípravek Regumate olejový roztok 4 mg/ml.

Přímý terapeutický přínos

Přípravek Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata je určen k synchronizaci říje pohlavně zralých prasat. Účinnost přípravku Suifertil byla prokázána v souladu s aktuálními pravidly během decentralizovaného postupu. Účinnost nebyla v tomto postupu přezkoumání hodnocena.

Vyhodnocení rizik

V tomto postupu přezkoumání nebyly hodnoceny kvalita, bezpečnost pro cílová zvířata, bezpečnost pro uživatele ani rezidua, protože referenční členský stát v této souvislosti nevyjádřil žádnou obavu.

Riziko pro životní prostředí

V souladu s platnými pokyny byla uskutečněna fáze I hodnocení rizik pro životní prostředí, z níž vyplynulo, že hodnota $PEC_{půda}$ pro prasata nepřevyšuje prahovou hodnotu podle pokynu VICH – 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Pomocí přístupu celkových reziduí byla pro zvířata v intenzivním chovu stanovena hodnota $PEC_{půda}$ pro prasata 3,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a zpřesnění pomocí modelů FOCUS vedlo k hodnotám 0,93 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pro otevřené systémy a 0,36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pro uzavřené systémy.

Studie uvedené v publikované literatuře o účincích několika hormonů jiných než altrenogest na vodní organismy ukazují na nepříznivé účinky při koncentracích mnohem nižších, než je limitní hodnota 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ půdy. V současné době není možné učinit závěr, zda tato zjištění lze extrapolovat i pro altrenogest.

V rámci probíhajícího přezkoumání podle článku 35 ohledně všech veterinárních léčivých přípravků, které obsahují altrenogest a jsou určeny k perorálnímu podávání prasatům a koním, se očekává předložení dalších údajů týkajících se ekotoxicity a chování v životním prostředí. Hodnocení rizik pro životní prostředí bude přezkoumáno v rámci přezkoumání podle článku 35.

Jelikož pro přípravek Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata nebyla vyjádřena žádná specifická obava, která by se lišila od obav souvisejících s ostatními, již schválenými veterinárními léčivými přípravky obsahujícími altrenogest, považuje se za vhodné vyčkat výsledků probíhajícího přezkoumání podle článku 35, než se vyvodí jakékoli jiné závěry týkající se hodnocení rizik pro životní prostředí nebo specifická opatření pro přípravek Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata.

Řízení rizik nebo opatření k zmírnění rizik

Upozornění uvedená v literatuře týkající se přípravku jsou při současném nedostatku nových poznatků odpovídající. Na základě tohoto postupu přezkoumání není potřebné žádné další řízení rizik ani opatření k zmírnění rizik.

Vyhodnocení poměru přínosů a rizik

Na základě v současnosti dostupných údajů a vzhledem k očekávanému podrobnějšímu hodnocení rizik pro životní prostředí v rámci probíhajícího přezkoumání podle článku 35 je v současné době poměr přínosů a rizik pro přípravek Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata považován za příznivý.

Zdůvodnění udělení registrace přípravku Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata

Po zvážení všech souhrnných údajů, které byly předloženy v písemné podobě, dospěl výbor CVMP k závěru, že s ohledem na přípravek Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata nebyla vyjádřena žádná specifická obava, která by se lišila od obav souvisejících s ostatními, již schválenými veterinárními léčivými přípravky obsahujícími altrenogest. Považuje se za vhodné vyčkat výsledků probíhajícího přezkoumání podle článku 35, než se vyvodí specifická opatření pro přípravek Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata.

Výbor CVMP proto doporučil udělení registrace přípravku Suifertil 4 mg/ml perorální roztok pro prasata, pro který jsou souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace uvedeny v příloze III stanoviska výboru CVMP.

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

Platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou konečnými verzemi získanými během postupu koordinační skupiny.