

Bilag I

**Fortegnelse over veterinærlægemidlets navne,
lægemiddelform, styrke, dyrearter, indgivelsesvej, ansøger i
medlemsstaterne**

Medlemsstat	Ansøger	Navn	Aktivt stof	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart	Indgivelsesvej
Østrig	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Oral opløsning	Svin (kønsmodne polte)	Oral anvendelse, Til at strø på foder
Frankrig	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Oral opløsning	Svin (kønsmodne polte)	Oral anvendelse, Til at strø på foder
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oral opløsning	Svin (kønsmodne polte)	Oral anvendelse, Til at strø på foder
Ungarn	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Oral opløsning	Svin (kønsmodne polte)	Oral anvendelse, Til at strø på foder
Holland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Oral opløsning	Svin (kønsmodne polte)	Oral anvendelse, Til at strø på foder
Polen	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oral opløsning	Svin (kønsmodne polte)	Oral anvendelse, Til at strø på foder
Rumænien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oral opløsning	Svin (kønsmodne polte)	Oral anvendelse, Til at strø på foder

Medlemsstat	Ansøger	Navn	Aktivt stof	Styrke	Lægemiddelform	Dyreart	Indgivelsesvej
Spanien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Oral opløsning	Svin (kønsmodne polte)	Oral anvendelse, Til at strø på foder
Storbritannien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oral opløsning	Svin (kønsmodne polte)	Oral anvendelse, Til at strø på foder

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for udstedelse af markedsføringstilladelse for Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin, og relaterede navne

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin, og relaterede navne

1. Indledning

Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin, indeholder altrenogest som aktivt indholdsstof. Altrenogest er et syntetisk steroidhormon, et oralt aktivt progestogen. Det indgår i veterinærlægemidler, der er godkendt i EU til zotekniske formål (synkronisering af østrus hos gylte og hopper). Den ansøgte indikation for Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin, er synkronisering af østrus hos seksuelt modne gylte.

Ansøgeren har indgivet en ansøgning via den decentrale procedure for Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin. Ansøgningen er en "generisk ansøgning" i henhold til artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, som ændret, idet ansøgningen henviser til et referenceprodukt, Regumate oily solution, 4 mg/ml. Referencemedlemsstaten er Frankrig, og der er 8 berørte medlemsstater: Østrig, Tyskland, Ungarn, Nederlandene, Polen, Rumænien, Spanien og Det Forenede Kongerige

Fase I-miljørisikovurderingen (ERA), som ansøgeren foretog for Suifertil, viste en forventet eksponeringskoncentration (PEC) i jord på mindre end 100 µg aktivt stof/kg jord, hvilket udløser en fase II-ERA, hvorfor der ikke blev foretaget nogen yderligere vurdering. Tyskland udtrykte betænkelighed ved en potentiel alvorlig risiko for miljøet, da det aktive indholdsstof er et steroidt hormon, og da det af den publicerede litteratur fremgår, at der er høj risiko for akvatiske organismer fra andre steroider med lignende molekylstruktur i miljøkoncentrationer langt under den udløsende værdi i nanogramområdet. Tyskland fandt ikke de forelagte data tilstrækkelige til at konkludere, at altrenogest ikke vil påføre miljøet en risiko, og fandt, at det er nødvendigt med en særligt tilpasset fase II-ERA baseret på den såkaldte "however-bestemmelse" i VICH GL6: Retningslinjer for miljøkonsekvensvurdering (EIA) for veterinærlægemidler – fase I¹. Desuden fandt Tyskland, at der savnes passende risikoafhjælpende foranstaltninger i produktresuméet som følge af den konstaterede uacceptable risiko for akvatiske organismer.

Denne indbringelse i henhold til artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF fandt sted på grund af betænkelighed ved, at ansøgeren ikke tilfredsstillende havde påvist sikkerheden for miljøet af Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin, da der manglede afgørende oplysninger, uden hvilke der ikke kunne drages konklusioner om produktets miljø sikkerhed.

2. Vurdering af de forelagte data

For at imødekomme de betænkeligheder, der var rejst ved indbringelsen, forelagde ansøgeren en fase I-ERA, litteraturhenvisninger og en videnskabelig begrundelse for, hvorfor ERA kan standse i fase I og "however-klausulen" ikke bør gøres gældende. Der blev ikke overvejet andre risikoafhjælpende foranstaltninger end dem, der blev foreslået ved den decentrale procedure. Endelig blev der fremlagt en ekspertrapport, som analyserer behovet for produkter indeholdende altrenogest i svineavl. Efter gennemgang af de forelagte oplysninger konkluderede udvalget følgende vedrørende de spørgsmål, der var rejst i anmeldelsen fra Frankrig.

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. Anvendelse af "however-bestemmelsen" eller kan ERA standse ved fase I

I denne procedure blev udvalget anmodet om at overveje, om "however-klausulen" bør finde i anvendelse på Suifertil, oral opløsning til svin, 4 mg/ml, hvis aktive stof er et syntetisk hormon (altrenogest), og om der bør forelægges en særligt tilpasset fase II-miljøriskovurdering til vurdering af den potentielle risiko for miljøet ved Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin. I den omtalte "however-bestemmelse" i indledningsafsnittet af VICH GL6, anføres, at "i fase I fastlægges det desuden, hvilke veterinærlægemidler der kræver en mere omfattende EIA i henhold til fase II. Visse veterinærlægemidler, der ellers kan tænkes at standse i fase I, kan kræve supplerende miljøoplysninger med henblik på særlige problemer i forbindelse med deres aktivitet og anvendelse."

Ansøgeren forelagde en fase I-ERA, hvor $PEC_{\text{jord, initial}}$ for det aktive indholdsstof var beregnet til 0,93 µg/kg for åbne systemer og 0,36 µg/kg for lukkede systemer, hvilket anses for plausibelt og acceptabelt. Begge værdier er under den udløsende værdi på 100 µg/kg. Ansøgeren konkluderede heraf, at ERA kan standse i fase I. Desuden fremlagde ansøgeren en videnskabelig begrundelse for, at "however-klausulen" i VICH GL6 ikke bør gøres gældende.

Ansøgeren benyttede modeller for kvantitative struktur-aktivitetsrelationer (QSAR-modeller) til beregning af de udskilte mængder af altrenogest og sammenlignede dem med den målte totale gestagenudskillelse fra svin, som er angivet i den publicerede litteratur. QSAR er kun anvendt i meget begrænset omfang og kun vedrørende metabolisering, hvilket anses for acceptabelt. Sideløbende med QSAR-beregningerne har ansøgeren betragtet det værste tilfælde, hvor altrenogest slet ikke metaboliseres. De beregnede værdier for altrenogest var henholdsvis 13,5 (ved 80 % metabolisering) og 2,7 (ved 0 % metabolisering) gange lavere end den totale udskillelse af gestagen fra svin.

Der blev foretaget simulering for altrenogest i overfladevand med FOCUS-modeller ved to scenarier (åbne og lukkede modeller), hver med 0 % og 80 % metabolisering. For $DT_{50, \text{jord}}$ valgtes restriktivt en værdi på 10 dage baseret på de oplyste halveringstider af forskellige hormoner. For $DT_{50, \text{vand}}$ valgtes restriktivt 1 000 dage. Disse scenarier førte til en $PEC_{\text{overfladevand}}$ fra 0,641 ng/l (for et lukket system med 80 % metabolisering) op til 8,98 ng/l (for et åbent system med 0 % metabolisering). De anvendte modeller for koncentrationer i overfladevand accepteres i princippet.

Ansøgeren hævdede, at den miljømæssige belastning fra altrenogest er sammenlignelig med den målte belastning fra andre hormoner og forelagde publiceret litteratur om effektkoncentrationer af forskellige hormoner i det lave ng/l-område, men ikke med altrenogest. Der foreligger ingen offentligt tilgængelige effektdata med altrenogest. Den forelagte publicerede litteratur om effektundersøgelser for tre andre hormoner, gestagenerne levonorgestrel, drospirenon og progesteron, viser negative virkninger ved koncentrationer langt under den udløsende værdi på 100 µg/kg jord. De to undersøgelser med de mest følsomme resultater viser effekter hos padder og fisk allerede ved den laveste testede koncentration på hhv. 1,3 og 0,8 ng/l. Der kunne derfor ikke beregnes en NOEC af disse undersøgelser. Dette tyder på potentielle negative miljøvirkninger af steroidhormoner.

De betænkeligheder, der fremføres af den indsigende berørte medlemsstat om risikoen for akvatiske organismer, vedrører ikke specifikt produktet Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin, men i lige så høj grad alle relevante veterinærlægemidler indeholdende det aktive stof altrenogest. I april 2013 blev der indledt en klasseindbringelse i henhold til artikel 35 i direktiv 2001/82/EF for alle veterinærlægemidler indeholdende altrenogest til oral anvendelse hos svin og heste, hvilket også omfatter Suifertil. Inden for rammerne af denne indbringelse forventes der forelagt yderligere oplysninger om økotoksicitet og skæbne i miljøet. Denne procedure vil give mulighed for vurdering af alle foreliggende data og et harmoniseret udfald for alle de berørte produkter.

Vurdering af benefit/risk-forholdet

Indledning

Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin, indeholder altrenogest som aktivt indholdsstof. Altrenogest er et syntetisk steroidhormon, et oralt aktivt (pro)gestagen. Det aktive stof indgår i veterinærlægemidler, som er godkendt i flere lande i EU med henblik på anvendelse til synkronisering af østrus hos gylte og hopper.

Den omhandlede ansøgning, der er indsendt via den decentrale procedure, er en generisk ansøgning i overensstemmelse med artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF, som ændret, idet den henviser til et referenceprodukt, Regumate oily solution, 4 mg/ml.

Direkte terapeutisk fordel

Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin er bestemt til synkronisering af østrus hos seksuelt modne gylte. Virkningen af Suifertil er påvist i henhold til gældende regler som led i den decentrale procedure. Virkningen blev ikke vurderet i denne indbringelsesprocedure.

Risikovurdering

Denne henvisningsprocedure omfatter ikke kvalitet, sikkerhed for måldyreaten, brugersikkerhed eller restkoncentrationer, da referencemedlemsstaten ikke anmeldte betænkeligheder herved.

Miljørisiko

Der blev forelagt en fase I-miljørisikovurdering, der var i overensstemmelse med de relevante retningslinjer og viste, at PEC_{jord} -værdien for svin ikke overstiger VICH-tærskelværdien på 100 µg/kg. Ved anvendelse af metoden med totale restkoncentrationer for intensiv dyreavl blev PEC_{jord} for svin beregnet til 3,01 µg/kg, og ved forbedring med FOCUS-modeller fandtes værdierne 0,93 µg/kg for åbne systemer og 0,36 µg/kg for lukkede systemer.

Publicerede undersøgelser om virkningerne af en række andre hormoner end altrenogest på akvatiske organismer viser negative virkninger ved koncentrationer langt under den udløsende værdi på 100 µg/kg jord. Der kan på nuværende tidspunkt ikke afgøres, om disse resultater kan ekstrapoleres til altrenogest.

I rammerne af den igangværende artikel 35-indbringelse for alle veterinærlægemidler, der indeholder altrenogest og administreres oralt til svin og heste, forventes der forelagt yderligere data om økotoksicitet og skæbne i miljøet. Miljørisikovurderingen vil blive gennemgået som led i artikel 35-indbringelsen.

Da der ikke er konstateret produktspecifikke betænkeligheder ved Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin, som er forskellige fra dem, der gælder godkendte veterinærlægemidler indeholdende altrenogest, findes det hensigtsmæssigt at afvente udfaldet af den igangværende artikel 35-indbringelse med henblik på andre konklusioner om miljørisikovurderingen eller særlige foranstaltninger for Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin.

Foranstaltninger til risikohåndtering eller risikonedsettelse

Advarslerne i produktinformationen gælder på nuværende tidspunkt fortsat i fravær af nye resultater. Denne indbringelsesprocedure giver ikke anledning til krav om yderligere foranstaltninger til risikohåndtering eller risikonedsettelse.

Vurdering af benefit/risk-forholdet

På grundlag af de foreliggende data og i forventning om en mere dybtgående vurdering af miljørisikovurderingen i rammerne af den igangværende artikel 35-indbringelse anses benefit/risk-forholdet på nuværende tidspunkt for at være positivt for Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin.

Begrundelse for udstedelse af markedsføringstilladelse for Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin.

Efter gennemgang af alle de skriftligt forelagte data konkluderede CVMP, at der vedrørende Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin, ikke er konstateret produktspecifikke betænkeligheder, der adskiller sig fra dem, der gælder for de øvrige i forvejen godkendte veterinærlægemidler indeholdende altrenogest. Det anses for hensigtsmæssigt at afvente udfaldet af den igangværende artikel 35-indbringelse, før der træffes specifikke foranstaltninger vedrørende Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin.

CVMP anbefalede derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for Suifertil, oral opløsning, 4 mg/ml, til svin, for hvilke produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen fremgår af bilag III til CVMP's udtalelse.

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

De gældende tekster til produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen.