

## **Anhang I**

**Verzeichnis der bezeichnungen, darreichungsform, stärke des tierarzneimittels, tierart, art der anwendung, des antragstellers in den mitgliedstaaten**

Mitgliedsstaat	Antragsteller	Name	Wirkstoff	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Art der Anwendung
Österreich	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Deutschland	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Schwein (zuchtreife Jungsauen)	Zum Eingeben über das Futter (Top-Dressing)
Frankreich	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Deutschland	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Schwein (zuchtreife Jungsauen)	Zum Eingeben über das Futter (Top-Dressing)
Deutschland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Deutschland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Schwein (zuchtreife Jungsauen)	Zum Eingeben über das Futter (Top-Dressing)
Ungarn	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Deutschland	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Schwein (zuchtreife Jungsauen)	Zum Eingeben über das Futter (Top-Dressing)
Niederlande	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Deutschland	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Schwein (zuchtreife Jungsauen)	Zum Eingeben über das Futter (Top-Dressing)
Polen	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Deutschland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Schwein (zuchtreife Jungsauen)	Zum Eingeben über das Futter (Top-Dressing)
Rumänien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Deutschland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Schwein (zuchtreife Jungsauen)	Zum Eingeben über das Futter (Top-Dressing)

<b>Mitgliedsstaat</b>	<b>Antragsteller</b>	<b>Name</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Tierarten</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Spanien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Deutschland	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Schwein (zuchtreife Jungsauen)	Zum Eingeben über das Futter (Top-Dressing)
Vereinigtes Königreich	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Deutschland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Lösung zum Eingeben	Schwein (zuchtreife Jungsauen)	Zum Eingeben über das Futter (Top-Dressing)

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine und zugehörige Bezeichnungen**

# Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine

## 1. Einleitung

Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine enthält Altrenogest als Wirkstoff. Bei Altrenogest handelt es sich um ein synthetisches Steroidhormon, ein oral wirksames Pro-Gestogen. Es ist in Tierarzneimitteln enthalten, die derzeit in der Europäischen Union für Jungsauen und Stuten zu zootecnischen Maßnahmen (Östrussynchronisation) zugelassen sind. Die beantragte Indikation für Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine ist zur Synchronisation des Östrus bei geschlechtsreifen Jungsauen.

Der Antragsteller stellte einen Antrag auf ein dezentralisiertes Verfahren für Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine. Dabei handelt es sich um einen Generikum-Antrag gemäß Artikel 13, Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG, in der geänderten Fassung, der sich auf das Referenzprodukt Regumate 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine bezieht. Der Referenzmitgliedstaat (RMS) ist Frankreich und es sind 8 betroffene Mitgliedstaaten beteiligt: Deutschland, die Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Spanien, Ungarn und das Vereinigte Königreich.

Die vom Antragsteller für Suifertil durchgeführte Phase I-Bewertung der Umweltverträglichkeit (environmental risk assessment, ERA) deutete auf eine vorausgesagte Umweltkonzentration (predicted environmental concentration, PEC) im Boden unterhalb des Wertes von 100 µg Wirkstoff pro kg Boden, der eine Phase II-ERA zur Folge hätte. Deshalb wurde keine weitere Bewertung durchgeführt. Deutschland äußerte Bedenken im Hinblick auf eine potenzielle ernsthafte Gefahr für die Umwelt, da der Wirkstoff ein Steroidhormon sei und Daten aus der öffentlich verfügbaren Literatur ein hohes Risiko für Wasserorganismen aufgrund anderer Steroide mit ähnlicher Molekülstruktur zeigten, deren Umweltkonzentrationen weit niedriger als der Auslösewert im Nanogrammbereich seien. Deutschland schloss daraus, dass die zur Verfügung gestellten Daten nicht ausreichend seien, um die Schlussfolgerung zu ziehen, dass Altrenogest kein Risiko für die Umwelt darstelle und dass eine speziell zugeschnittene Phase II-ERA auf der Grundlage der sogenannten „however clause“ von VICH GL6: Guideline on environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products - Phase I<sup>1</sup> (VICH-Leitlinie zur Umweltverträglichkeitsprüfung von Tierarzneimitteln – Phase I) notwendig sei. Außerdem war Deutschland der Ansicht, dass angemessene Risikominderungsmaßnahmen (RMM) in der SPC (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) infolge des ermittelten inakzeptablen Risikos für Wasserorganismen fehlten.

Diese Befassung gemäß Artikel 33 Absatz 4 der Richtlinie 2001/82/EG erfolgte aufgrund von Bedenken, der Antragsteller habe die Sicherheit von Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine nicht ausreichend nachgewiesen, weil entscheidende Daten fehlten, ohne die nicht über die Umweltsicherheit des Produkts entschieden werden könne.

## 2. Bewertung der eingereichten Daten

Um die Bedenken, die im Rahmen der Befassung geäußert wurden, auszuräumen, legte der Antragsteller eine Phase I-ERA, Referenzstellen aus der öffentlich zugänglichen Literatur und eine

---

<sup>1</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf)

wissenschaftliche Begründung dafür vor, warum die ERA nach der Phase I beendet werden kann und die „however clause“ nicht angerufen werden sollte. Es wurden keine weiteren Risikominderungsmaßnahmen als die bereits im dezentralisierten Verfahren beantragten vorgeschlagen. Schließlich wurde ein Expertenbericht beigelegt, der den Bedarf an Altrenogest enthaltenden Produkten bei der Schweinezucht erläutert. Angesichts der eingereichten Daten zog der Ausschuss zu Punkten, die in der aus Frankreich erhaltenen Mitteilung angesprochen wurden, folgende Schlussfolgerungen.

## **2.1. Anwendung der „however clause“ bzw. ob die ERA nach Phase I beendet werden kann**

In diesem Verfahren wurde der Ausschuss gebeten, zu prüfen, ob im Fall von Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine, das als Wirkstoff ein synthetisches Hormon (Altrenogest) enthält, die „however clause“ angewendet und eine speziell zugeschnittene Phase II-Bewertung der Umweltverträglichkeit durchgeführt werden sollte, um das potenzielle Risiko von Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine für die Umwelt zu bewerten. Die angegebene „however clause“ ist eine Vorkehrung im Einleitungsabschnitt von VICH GL6, die besagt: *„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.“* (Phase I identifiziert auch Tierarzneimittel, für die eine gründlichere EIA gemäß Phase II erforderlich ist. Für einige Tierarzneimittel, deren Umweltrisikobewertung eigentlich mit der Phase I abgeschlossen wäre, können zusätzliche Umweltdaten erforderlich sein, um bestimmte Bedenken im Zusammenhang mit ihrer Wirkung und Verwendung zu zerstreuen.)

Der Antragsteller stellte eine Phase I-ERA zur Verfügung, in der eine  $PEC_{\text{Boden Anfang}}$  für den Wirkstoff von 0,93 µg/kg für offene Systeme und von 0,36 µg/kg für geschlossene Systeme berechnet worden war. Dies wird als plausibel und annehmbar angesehen. Beide Werte liegen unterhalb des Auslösewertes von 100 µg/kg. Folglich schloss der Antragsteller, dass die ERA in Phase I beendet werden könne. Außerdem stellte der Antragsteller eine wissenschaftliche Begründung bereit, warum die „however clause“ der VICH GL6 nicht angewendet werden solle.

Der Antragsteller verwendete Quantitative Struktur–Wirkungs-Beziehung-Modelle (QSAR-Modelle) zur Berechnung der Ausscheidungsmenge von Altrenogest und verglich diese mit der gemessenen Gesamt-Gestagenausscheidung von Schweinen, über die in der öffentlich zugänglichen Literatur berichtet wurde. Der Einsatz von QSAR ist stark eingeschränkt und bezieht sich nur auf den Stoffwechsel, was als akzeptabel angesehen wird. Parallel zu der QSAR-Berechnung betrachtete der Antragsteller den schlimmstmöglichen Fall, wenn Altrenogest überhaupt nicht metabolisiert würde. Die berechneten Werte für Altrenogest wären dann 13,5-fach (im Fall von 80 % Verstoffwechslung) bzw. 2,7-fach (im Fall von 0 % Verstoffwechslung) niedriger als die Gesamt-Gestagenausscheidung von Schweinen.

Die Konzentrationen in Oberflächenwasser für Altrenogest wurden mithilfe von FOCUS-Simulationsmodellen unter Verwendung der zwei Szenarios (offenes und geschlossenes Modell) jeweils bei 0 % und 80 % Verstoffwechslung modelliert. Hinsichtlich der  $DT_{50 \text{ Boden}}$  wurde ein konservativer Ansatz von 10 Tagen aufgrund der für verschiedene Hormone beschriebenen Halbwertszeiten verwendet. Für die  $DT_{50 \text{ Wasser}}$  wurde der konservative Ansatz von 1000 Tagen eingesetzt. Diese Szenarios ergaben eine  $PEC_{\text{Oberflächenwasser}}$  im Bereich von 0,641 ng/l (für ein geschlossenes System bei 80 % Verstoffwechslung) bis zu 8,98 ng/l (für ein offenes System bei 0 % Verstoffwechslung). Die Modellierung der Oberflächenwasserkonzentrationen wird im Prinzip akzeptiert.

Der Antragsteller argumentierte, dass die Umweltbelastung durch Altrenogest mit derjenigen durch andere gemessene Hormone vergleichbar sei und stellte öffentlich zugängliche Literatur bezüglich der Konzentrationen mit beobachteter Wirkung für verschiedene Hormone im unteren ng/l-Bereich, jedoch keine für Altrenogest, bereit. Wirkungsdaten mit Altrenogest sind nicht öffentlich verfügbar. Die vorgelegte veröffentlichte Literatur zu Wirkungsstudien für drei andere Hormone, die Gestagene Levonorgestrel, Drospirinon und Progesteron, deutet auf ungünstige Auswirkungen in Konzentrationen weit unterhalb des Auslösewertes von 100 µg/kg Boden hin. Die beiden Studien mit den empfindlichsten Ergebnissen zeigen Wirkungen bei Amphibien und Fischen bereits bei der niedrigsten getesteten Konzentration von 1,3 bzw. 0,8 ng/l. Daher konnte in diesen Studien keine NOEC abgeleitet werden. Dies deutet auf potenzielle ungünstige Auswirkungen von Steroidhormonen in der Umwelt hin.

Die Bedenken, die die einsprechenden betroffenen Mitgliedstaaten in Bezug auf das Risiko für Wasserorganismen äußerten, gelten nicht speziell für das Produkt Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine, sondern ebenso für alle entsprechenden Tierarzneimittel, die den Wirkstoff Altrenogest enthalten. Eine Befassung mit dieser therapeutischen Klasse gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG begann im April 2013 für alle Altrenogest enthaltenden Tierarzneimittel zum Eingeben für Schweine und Pferde, in deren Umfang auch Suifertil enthalten ist. Im Rahmen dieser Befassung werden voraussichtlich weitere Daten zur Ökotoxizität und zum Umweltverhalten vorgelegt. Dieses Verfahren ermöglicht die Bewertung sämtlicher verfügbarer Daten und ein harmonisiertes Ergebnis im Hinblick auf alle betroffenen Produkte.

# Nutzen-Risiko-Bewertung

## **Einleitung**

Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine enthält Altrenogest als Wirkstoff. Altrenogest ist ein synthetisches Steroidhormon, ein oral wirksames (Pro)Gestagen. Der Wirkstoff ist in Tierarzneimitteln enthalten, die zurzeit in mehreren Ländern in der Europäischen Union für die Verwendung bei Jungsauen und Stuten zur Synchronisation des Östrus zugelassen sind.

Bei dem besagten Antrag, der über das dezentralisierte Verfahren eingereicht wurde, handelt es sich um einen Generikum-Antrag gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG, in der geänderten Fassung, der sich auf das Referenzprodukt Regumate Lösung zum Eingeben 4 mg/ml bezieht.

## **Direkter therapeutischer Nutzen**

Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine dient der Synchronisation des Östrus bei geschlechtsreifen Schweinen. Die Wirksamkeit von Suifertil wurde gemäß den derzeitigen Regelungen im dezentralisierten Verfahren nachgewiesen. In diesem Befassungsverfahren wurde die Wirksamkeit nicht bewertet.

## **Risikobewertung**

Qualität, Sicherheit bei der Zieltierart, Anwendersicherheit, Umweltrisiken und Rückstände wurden in diesem Befassungsverfahren nicht beurteilt, da der Referenzmitgliedstaat dahingehend keine Bedenken erhob.

## **Umweltrisiko**

Eine Phase I-Bewertung der Umweltverträglichkeit in Erfüllung der Bestimmung der entsprechenden Leitlinien wurde zur Verfügung gestellt, die zeigte, dass der  $PEC_{\text{Boden}}$ -Wert für Schweine die Schwelle gemäß VICH von  $100 \mu\text{g}/\text{kg}$  nicht übersteigt. Unter Verwendung des „Gesamtrückstände“-Ansatzes für intensiv aufgezogene Tiere wurde eine  $PEC_{\text{Boden}}$  für Schweine von  $3,01 \mu\text{g}/\text{kg}$  bestimmt. Eine Verfeinerung mithilfe von FOCUS-Modelle lieferte Werte von  $0,93 \mu\text{g}/\text{kg}$  für offene Systeme und  $0,36 \mu\text{g}/\text{kg}$  für geschlossene Systeme.

Studien in der veröffentlichten Literatur über die Auswirkungen verschiedener anderer Hormone als Altrenogest auf Wasserorganismen deuten auf nachteilige Wirkungen in Konzentrationen, die weit unter dem Auslösewert von  $100 \mu\text{g}/\text{kg}$  Boden liegen. Zurzeit ist es nicht möglich, zu entscheiden, ob diese Befunde auf Altrenogest extrapoliert werden können.

Im Rahmen der derzeit laufenden Befassung gemäß Artikel 35 für alle Tierarzneimittel, die Altrenogest zum Eingeben für Schweine und Pferde enthalten, werden voraussichtlich weitere Daten zur Ökotoxizität und zum Umweltverhalten vorgelegt. Die Bewertung der Umweltverträglichkeit wird im Rahmen der Befassung gemäß Artikel 35 geprüft.

Da im Hinblick auf Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine keine produktspezifischen Bedenken bekannt geworden sind, die nicht auch bereits im Zusammenhang mit anderen, bereits zugelassenen Altrenogest enthaltenden Tierarzneimitteln erhoben werden, wird es als angemessen betrachtet, zunächst das Ergebnis der laufenden Befassung gemäß Artikel 35 abzuwarten, bevor irgendwelche anderen Schlussfolgerungen bezüglich der Bewertung der Umweltverträglichkeit oder spezielle Maßnahmen für Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine vorgesehen werden.

### ***Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominderung***

Die Warnhinweise in der Produktliteratur bleiben im Moment aufgrund fehlender neuer Befunde weiterhin angemessen. Weitere Risikomanagement- oder -minderungsmaßnahmen infolge dieses Befassungsverfahrens sind nicht erforderlich.

### ***Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses***

Auf der Grundlage der im Moment verfügbaren Daten und in Erwartung einer tiefer gehenden Prüfung der Bewertung der Umweltverträglichkeit im Rahmen einer laufenden Befassung gemäß Artikel 35 wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine zurzeit als positiv erachtet.

## **Begründung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine**

Nach der Prüfung sämtlicher Daten, die schriftlich vorgelegt wurden, gelangte der CVMP (Ausschuss für Tierarzneimittel) zu dem Schluss, dass keine produktspezifischen Bedenken hinsichtlich Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine bestehen, die nicht auch für die anderen, bereits zugelassenen Altrenogest enthaltenen Tierarzneimittel zutreffen. Es wird als angemessen erachtet, zunächst das Ergebnis der laufenden Befassung gemäß Artikel 35 abzuwarten, bevor spezielle Maßnahmen für Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine vorgesehen werden.

Daher empfahl der CVMP, die Genehmigung für das Inverkehrbringen für Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine zu erteilen. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind in Anhang III des Gutachtens des CVMP enthalten.

## **Anhang III**

### **Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage**

Die gültige Fassung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage entspricht der im Verfahren der Koordinationsgruppe erarbeiteten jeweiligen Endversion.