

Anexo I

Relación de los nombres, formas farmacéuticas y dosis de los medicamentos veterinarios, y de las especies animales, vías de administración y solicitantes en los estados miembros

Estado miembro	Solicitante	Nombre	Sustancia activa	Concentración	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Austria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemania	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Solución oral	Porcino (cerdas núlparas sexualmente maduras).	Para administración oral por encima del pienso.
Francia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemania	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Solución oral	Porcino (cerdas núlparas sexualmente maduras).	Para administración oral por encima del pienso.
Alemania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemania	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solución oral	Porcino (cerdas núlparas sexualmente maduras).	Para administración oral por encima del pienso.
Hungría	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemania	Suifertil 4 mg/ml belsóleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Solución oral	Porcino (cerdas núlparas sexualmente maduras).	Para administración oral por encima del pienso.
Países Bajos	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemania	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Solución oral	Porcino (cerdas núlparas sexualmente maduras).	Para administración oral por encima del pienso.

Estado miembro	Solicitante	Nombre	Sustancia activa	Concentración	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Polonia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemania	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solución oral	Porcino (cerdas nulíparas sexualmente maduras).	Para administración oral por encima del pienso.
Rumanía	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemania	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solución oral	Porcino (cerdas nulíparas sexualmente maduras).	Para administración oral por encima del pienso.
España	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemania	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Solución oral	Porcino (cerdas nulíparas sexualmente maduras).	Para administración oral por encima del pienso.
Reino Unido	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemania	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solución oral	Porcino (cerdas nulíparas sexualmente maduras).	Para administración oral por encima del pienso.

Anexo II

Conclusiones científicas y fundamentos para la concesión de la autorización de comercialización de Suifertil 4 mg/ml solución oral, y sus denominaciones asociadas, para ganado porcino

Resumen general de la evaluación científica de Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino

1. Introducción

Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino contiene altrenogest como principio activo. El altrenogest es una hormona esteroide sintética, un progestágeno activo por vía oral. Es uno de los medicamentos veterinarios que cuentan actualmente con la autorización de la Unión Europea para uso con fines zootécnicos (sincronización del celo) en cerdas jóvenes y yeguas. La indicación propuesta para Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino es la sincronización del celo en cerdas jóvenes sexualmente maduras.

El solicitante remitió una solicitud de procedimiento descentralizado para Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino. Se trata de una solicitud genérica, según el artículo 13(1) de la Directiva 2001/82/CE y sus enmiendas, que alude al producto de referencia Regumate 4 mg/ml solución oleosa. El Estado miembro de referencia (EMR) es Francia y los ocho Estados miembros afectados (EMA) son: Austria, Alemania, Hungría, Países Bajos, Polonia, Rumania, España y Reino Unido.

La evaluación del riesgo medioambiental (ERA) en fase I llevada a cabo por el solicitante para Suifertil indicó que la concentración ambiental prevista (PEC) en el suelo fue inferior a 100 µg de principio activo por kg de tierra, lo que dio paso a la fase II de la ERA y, por tanto, no se realizó ninguna evaluación adicionales. Alemania expresó su preocupación por un posible riesgo grave para el medio ambiente, ya que el principio activo es una hormona esteroide y los datos de la bibliografía publicada señalan la existencia de un elevado riesgo para los organismos acuáticos derivado de otros esteroides con una estructura molecular similar en concentraciones medioambientales muy inferiores al valor de umbral en el intervalo de nanogramos. Alemania consideró que los datos suministrados no eran adecuados para concluir que el altrenogest no supone ningún riesgo para el medio ambiente, y que era necesaria una ERA en fase II basada en la denominada "cláusula sin embargo" de la GL6 de la VICH: Guideline on environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products - Phase I,¹ [Directriz sobre la evaluación del impacto ambiental (EIA) de fármacos de uso veterinario - Fase I]. Asimismo, Alemania consideró que el RCP no contenía medidas apropiadas de mitigación del riesgo (MMR), a consecuencia del riesgo inaceptable identificado para los organismos acuáticos.

Este procedimiento de arbitraje conforme al artículo 33(4) de la Directiva 2001/82/CE se realizó porque se consideró que el solicitante no había demostrado satisfactoriamente la seguridad medioambiental de Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino, debido a la falta de datos fundamentales, sin los cuales no es posible determinar la seguridad medioambiental del producto.

2. Evaluación de la información presentada

Para abordar las cuestiones planteadas por el procedimiento de arbitraje, el solicitante aportó una ERA en fase I, referencias de la bibliografía publicada y una justificación científica de los motivos por los que la ERA se podía detener en la fase I y no se debía invocar la "cláusula sin embargo". No se consideraron más medidas de mitigación que aquellas propuestas en el procedimiento descentralizado. Por último, se aportó un informe pericial en el que se analizaba la necesidad de productos con altrenogest en la ganadería porcina. Teniendo en cuenta los datos presentados, el Comité llegó a las siguientes conclusiones sobre las cuestiones planteadas en la notificación recibida de Francia.

2.1. Aplicación de la "cláusula sin embargo" (¿es posible interrumpir la ERA en la fase I?)

En este procedimiento, se pidió al Comité que determinara si, en el caso de Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino, cuyo principio activo es una hormona sintética (altrenogest), debía utilizarse

¹ GL6 de la VICH: 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.

la "cláusula sin embargo" y tenía que proporcionarse una evaluación del riesgo ambiental (ERA) en fase II específica con el fin de evaluar el riesgo potencial para el medio ambiente de Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino. La citada "cláusula sin embargo" es una disposición incluida en la sección introductoria de la GL6 de la VICH que indica que la "fase I también permite identificar aquellos medicamentos veterinarios que requieren una EIA más amplia bajo la fase II. Es posible que algunos medicamentos veterinarios que, en otras circunstancias, no irían más allá de la fase I, requieran información medioambiental adicional para abordar cuestiones concretas relativas a su actividad y su uso".

El solicitante aportó una ERA en fase I, en la que se calculaba un valor de PEC_{suelo} inicial del principio activo de 0,93 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para sistemas abiertos y de 0,36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para sistemas cerrados, lo que se considera plausible y aceptable. Ambos valores son inferiores al valor de umbral de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Por consiguiente, el solicitante concluyó que la ERA podía interrumpirse en la fase I. Además, aportó una justificación científica para demostrar que la "cláusula sin embargo" de la GL6 de la VICH no debía invocarse.

El solicitante utilizó modelos cuantitativos de relación estructura-actividad (modelos QSAR) para calcular los niveles de excreción de altrenogest y los comparó con los datos de excreción total de gestágenos medidos en ganado porcino y publicados en la bibliografía. El uso de los modelos QSAR es muy limitado y solo hace referencia al metabolismo, lo que se considera aceptable. De forma paralela al cálculo de los modelos QSAR, el solicitante ha considerado las condiciones menos favorables (nula metabolización de altrenogest). Los valores calculados para altrenogest fueron 13,5 (en el caso de una metabolización del 80%) y 2,7 (en el caso de una metabolización del 0%) veces inferiores a los datos de excreción total de gestágenos medidos en ganado porcino.

Se creó un modelo de agua superficial para altrenogest mediante modelos de simulación FOCUS, en dos escenarios (modelos abierto y cerrado) y con una metabolización del 0% y del 80% en cada caso. Para $DT_{50 \text{ suelo}}$ se aplicó un enfoque conservador de 10 días, basado en las semividas notificadas de diferentes hormonas. Para $DT_{50 \text{ agua}}$ se utilizó un enfoque conservador de 1.000 días. Estos escenarios produjeron una $PEC_{\text{agua superficial}}$ que osciló entre 0,641 ng/l (sistema cerrado con un 80% de metabolización) y 8,98 ng/l (sistema abierto con un 0% de metabolización). El modelado de las concentraciones en agua superficial está ampliamente aceptado.

El solicitante argumentó que la carga medioambiental de altrenogest es comparable a la de otras hormonas medidas y facilitó referencias bibliográficas publicadas sobre las concentraciones con efecto de diversas hormonas en el intervalo inferior de ng/l, aunque ninguna de ellas incluía el altrenogest. No están públicamente disponibles datos sobre efectos relativos al altrenogest. Dichas referencias bibliográficas publicadas sobre los análisis de efectos en tres hormonas (los gestágenos levonorgestrel, drospirenona y progesterona) indican la existencia de efectos adversos a concentraciones muy inferiores al valor de umbral de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de suelo. Los dos estudios que presentaron resultados más precisos demuestran que ya se observaron efectos en anfibios y peces con la concentración de análisis mínima de 1,3 y 0,8 ng/l, respectivamente. Por tanto, estos estudios no pudieron obtener una concentración sin efecto observado (NOEC). Esto indica que las hormonas esteroideas podrían tener efectos adversos en el medio ambiente.

La preocupación expresada por el CMS que planteaba la objeción respecto al riesgo para los organismos acuáticos no solo está relacionada específicamente con el producto Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino, sino con todos los fármacos de uso veterinario relevantes que contienen el principio activo altrenogest. En abril de 2013 se inició un procedimiento de arbitraje de clase, de acuerdo con el artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE, para todos los fármacos de uso veterinario con contenido en altrenogest para la administración oral a ganado porcino y equino, cuyo ámbito también incluye a Suifertil. Dentro de este procedimiento de arbitraje está prevista la presentación de más datos sobre destino ambiental y ecotoxicología. Dicho procedimiento permitirá realizar una evaluación de todos los datos disponibles y obtener resultados armonizados para todos los productos implicados.

Evaluación de riesgos y beneficios

Introducción

Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino contiene altrenogest como principio activo. El altrenogest es una hormona esteroide sintética, un (pro) gestágeno activo por vía oral. El principio activo figura en la lista de fármacos veterinarios autorizados actualmente en varios países de la Unión Europea para la sincronización del celo en cerdas jóvenes y yeguas.

La solicitud en cuestión, remitida a través de un procedimiento descentralizado, es una solicitud genérica conforme al artículo 13(1) de la Directiva 2001/82/CE y sus enmiendas, que alude al producto de referencia Regumate 4 mg/ml solución oleosa.

Beneficio terapéutico directo

Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino está indicado para la sincronización del celo en cerdas sexualmente maduras. La eficacia de Suifertil ha sido demostrada conforme a las reglas vigentes durante el procedimiento descentralizado. Por ello, la eficacia no se ha sometido a evaluación en el presente procedimiento de arbitraje.

Evaluación del riesgo

La calidad, la seguridad de los animales objetivo, la seguridad para el usuario y los residuos no se evaluaron en este procedimiento de arbitraje, ya que el Estado miembro de referencia no notificó ningún problema al respecto.

Riesgo para el medio ambiente

Se aportó una evaluación del riesgo ambiental en fase I, de acuerdo con las directrices relevantes, que demostró que el valor de PEC_{suelo} para el ganado porcino no supera el umbral de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fijado por la VICH. Utilizando el método de residuos totales para animales criados intensivamente, se determinó un valor de PEC_{suelo} para ganado porcino de 3,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$, y el ajuste preciso mediante modelos FOCUS generó valores de 0,93 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (sistemas abiertos) y 0,36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (sistemas cerrados).

Los estudios de la bibliografía publicada acerca de los efectos de varias hormonas diferentes a altrenogest sobre los organismos acuáticos indican la existencia de efectos adversos a concentraciones muy inferiores al valor de umbral de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de suelo. Actualmente, no es posible concluir si estos resultados se pueden extrapolar al altrenogest.

En el marco del procedimiento de arbitraje basado en el artículo 35 actualmente en curso para todos los fármacos de uso veterinario con contenido en altrenogest para la administración por vía oral a ganado porcino y equino, está prevista la presentación de más datos sobre destino ambiental y ecotoxicología. La evaluación del riesgo ambiental se revisará en el procedimiento de arbitraje basado en el artículo 35.

Puesto que no se han identificado reservas específicas sobre Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino que sean diferentes a las de los demás fármacos veterinarios con contenido en altrenogest ya autorizados, se considera apropiado esperar los resultados del procedimiento de arbitraje en curso, basado en el artículo 35, antes de extraer conclusiones diferentes sobre la evaluación del riesgo ambiental o la toma de medidas específicas en relación con Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino.

Gestión de riesgos o medidas de mitigación

En ausencia de nuevos hallazgos, las advertencias de la bibliografía existente sobre el producto siguen considerándose apropiadas. No se requieren medidas de mitigación o gestión de riesgos como consecuencia de este procedimiento de arbitraje.

Evaluación de la relación riesgo/beneficio

De acuerdo con los datos disponibles actualmente, y a la espera de disponer de una evaluación de riesgos ambientales más detallada a partir del procedimiento de arbitraje en curso según el artículo 35, en este momento la relación riesgo/beneficio de Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino se considera positiva.

Fundamentos para la concesión de la autorización de comercialización de Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino

El CVMP, después de estudiar todos los datos globales presentados por escrito, llegó a la conclusión de que no se han identificado problemas específicos relativos a Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino que sean diferentes a los de los demás fármacos veterinarios con contenido en altrenogest ya autorizados. Se considera apropiado esperar los resultados del procedimiento de arbitraje en curso basado en el artículo 35 antes tomar medidas específicas para Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino.

Por tanto, el CVMP ha recomendado la concesión de la autorización de comercialización de Suifertil 4 mg/ml solución oral para ganado porcino. A este efecto, en el anexo III del dictamen del CVMP se incluye el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto del envase.

Anexo III

Resumen de las Características del Producto, etiquetado y prospecto

El resumen de las características del producto, la ficha técnica y el prospecto válidos son las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación.