

## **I Lisa**

**Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside ja taotlejate / müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides**

Liikmesriik	Müügiloa taotleja	Nimetus	Toimeaine	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliik	Manustamisviis
Austria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksamaa	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Suukaudne lahus	Siga (suguküpsed emised)	Suukaudseks manustamiseks sööda pinnale kantuna
Prantsusmaa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksamaa	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Suukaudne lahus	Siga (suguküpsed emised)	Suukaudseks manustamiseks sööda pinnale kantuna
Saksamaa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksamaa	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Suukaudne lahus	Siga (suguküpsed emised)	Suukaudseks manustamiseks sööda pinnale kantuna
Ungari	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksamaa	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Suukaudne lahus	Siga (suguküpsed emised)	Suukaudseks manustamiseks sööda pinnale kantuna
Holland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksamaa	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Suukaudne lahus	Siga (suguküpsed emised)	Suukaudseks manustamiseks sööda pinnale kantuna
Poola	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksamaa	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Suukaudne lahus	Siga (suguküpsed emised)	Suukaudseks manustamiseks sööda pinnale kantuna
Rumeenia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksamaa	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Suukaudne lahus	Siga (suguküpsed emised)	Suukaudseks manustamiseks sööda pinnale kantuna

<b>Liikmesriik</b>	<b>Müügiloa taotleja</b>	<b>Nimetus</b>	<b>Toimeaine</b>	<b>Tugevus</b>	<b>Ravimvorm</b>	<b>Loomaliik</b>	<b>Manustamisviis</b>
Hispaania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksamaa	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Suukaudne lahus	Siga (suguküpsed emised)	Suukaudseks manustamiseks sööda pinnale kantuna
Ühendkuningriik	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksamaa	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Suukaudne lahus	Siga (suguküpsed emised)	Suukaudseks manustamiseks sööda pinnale kantuna

## **II Lisa**

**Teaduslikud järeldused ning müügiloo andmise alused:  
Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele ja sarnased  
nimetused**

# Ravimi Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele teadusliku hindamise üldkokkuvõte

## 1. Sissejuhatus

Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele sisaldab toimeainena altrenogesti. Altrenogest on sünteetiline steroidhormoon, suukaudselt aktiivne progestogeen. See sisaldub veterinaarravimites, mis on praegu Euroopa Liidus heaks kiidetud kasutamiseks nooremistel ja märadel zootehnilistel eesmärkidel (inna sünkroonimine). Kavandatud näidustus on inna sünkroonimine suguküpsetel nooremistel.

Taotleja esitas ravimi Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele taotluse detsentraliseeritud menetluse kaudu. See on muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 1 kohase geneerilise ravimi taotlus, võrdlusravim on Regumate 4 mg/ml õililahus. Viiteliikmesriik on Prantsusmaa ning 8 asjaomast liikmesriiki: Austria, Hispaania, Madalmaad, Poola, Rumeenia, Saksamaa, Ungari ja Ühendkuningriik.

Müügiloo taotleja tehtud Suifertili I faasi keskkonnariski hindamine näitas, et prognoositav sisaldus keskkonnas (PEC) on pinnases väiksem kui 100 µg toimeainet pinnase kilogrammi kohta, mis on II faasi keskkonnaohu hindamise algatamise piirmääraks, mistõttu täiendavaid hindamisi ei tehtud. Saksamaa väljendas muret võimaliku tõsise keskkonnariski üle, sest toimeaine on steroidhormoon ning avalikkusele kättesaadavad kirjandusandmed näitavad, et sarnase molekulaarstruktuuriga steroidide keskkonnakontsentratsioonid, mis on märkimisväärselt allpool künnisväärtust nanogrammides, tekitavad veeorganismidele suure riski. Saksamaa leidis, et esitatud andmed ei ole piisavad järeldamaks, et altrenogest ei tekita keskkonnariski, ning pidas vajalikuks kohaldatav II faasi keskkonnariski hindamist, mis tugineb veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi suunisele GL6 „Veterinaarravimite keskkonnamõju hindamise suunised – I faas”<sup>1</sup> mis tahes tingimustele kohaldatava punkti alusel. Lisaks oli Saksamaa seisukohal, et ravimi omaduste kokkuvõttest puuduvad asjakohased riskivähendusmeetmed, lähtudes nimetatud lubamatust veeorganisme ohustavast riskist.

Kõnealune esildis tehti direktiivi 2001/82/EÜ artikli 33 lõike 4 alusel põhjusel, et taotleja ei olnud ravimi Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele keskkonnaohutust rahuldavalt tõestanud, sest puudusid pöördelise tähtsusega andmed, milleta ei ole ravimi keskkonnaohutuse kohta võimalik järeldusi teha.

## 2. Esitatud andmete hindamine

Esildisega tõstatatud küsimustele vastamiseks esitas taotleja I faasi keskkonnaohu hindamise, viited avaldatud kirjandusest ja teadusliku põhjenduse, miks võib keskkonnaohu hindamine piirduda I faasiga ning edasist hindamist mis tahes tingimustele kohaldatava punkti alusel ei ole vaja algatada. Detsentraliseeritud menetluses kavandatud riskivähendusmeetmete analüüsi ei kaasatud täiendavaid meetmeid. Esitati ka ekspertaruanne, mis käsitles altrenogesti sisaldavate preparaatide vajalikkust seakasvatuses. Komitee tegi esitatud andmete läbivaatuse põhjal Prantsusmaalt saadud esildises tõstatatud küsimuste osas alljärgnevad järeldused.

<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)

## **2.1. Mis tahes tingimustele kohalduva punkti rakendamine või keskkonnoahu hindamise piirdumine I faasiga**

Selles menetluses paluti komiteel hinnata, kas sünteetilist hormooni (altrenogesti) toimeainena sisaldava ravimi Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele korral tuleks rakendada mis tahes tingimustele kohalduvat punkti ja teha kohaldatud II faasi keskkonnoahu hindamine, analüüsivaks ravimi Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele võimalikku keskkonnoahtlikkust. Viidatud mis tahes tingimustele kohalduv punkt on veterinaarravimite tehniliste registreerimishoüete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi suuniste GL6 sissejuhatavas jaotises toodud säte, milles on öeldud: „I faasis tehakse kindlaks ka veterinaarravimid, mis vajavad põhjalikumalt keskkonnamöju hindamist II faasis. Mõned veterinaarravimid, mille möju hindamine lõpeks vastasel juhul I faasiga, võivad vajada täiendavat keskkonnoahtlikkust puuduvat teavet, mis vastaks konkreetsetele küsimustele nende toime ja kasutuse kohta.”

Taotleja esitas I faasi keskkonnoahu hindamise, milles toimeaine prognoositav algkontsentratsioon pinnases ( $PEC_{soil\ initial}$ ) oli kalkulatsioonide alusel 0,93 µg/kg avatud süsteemide korral ja 0,36 µg/kg suletud süsteemide korral, mida võib pidada usutavaks ja aktsepteeritavaks. Mõlemad väärtused on madalamad kui II faasi hindamise algatamise künnisväärtus 100 µg/kg ning sellest tulenevalt järeldas taotleja, et keskkonnoahu hindamine võib piirduda I faasiga. Lisaks esitas taotleja teadusliku põhjenduse, miks ei ole veterinaarravimite tehniliste registreerimishoüete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi suuniste GL6 mis tahes tingimustele kohalduvale punktile tuginemine vajalik.

Taotleja kasutas altrenogesti eritusmäärade arvutamiseks struktuuri-aktiivsuse kvantitatiivse seose mudeleid (QSAR) ning võrdles neid sigade gestageeni möödunud kogueritumisega, mida on kirjeldatud avaldatud kirjanduses. QSAR-mudeli kasutamine on äärmiselt piiratud ja puudutab üksnes metabolismi, mida võib pidada aktsepteeritavaks. Paralleelselt QSAR-mudelil põhinevate kalkulatsioonidega arvestas taotleja ka halvima võimaliku juhuga, mille korral altrenogesti metabolism puudub täielikult. Altrenogesti kalkuleeritud väärtused olid 13,5 (80%-lise metabolismi korral) ja 2,7 (0%-lise metabolismi korral) korda madalamad kui sigade gestageeni kogueritus.

Altrenogesti pinnavee parameetrite saamiseks kasutati kahe stsenaariumi (avatud ja suletud mudelite) nii 0%-lise kui ka 80%-lise metabolismiga mudeldamiseks simulatsioonimudeleid FOCUS. Pinnases lagunemise poolestusaja ( $DT_{50\ soil}$ ) määramiseks kasutati konservatiivset 10-päevast lähenemist, mille aluseks olid eri hormoonide teadaolevad poolestusajad. Vees lagunemise poolestusaja ( $DT_{50\ water}$ ) määramiseks kasutati konservatiivset 1000-päevast lähenemist. Selliste stsenaariumite kasutamisel varieerus arvutuskontsentratsioon pinnavees ( $PEC_{surfacewater}$ ) vahemikus 0,641 ng/l (80%-lise metabolismi ja suletud süsteemi korral) kuni 8,98 ng/l (0%-lise metabolismi ja avatud süsteemi korral). Pinnavee kontsentratsioonide mudeldamine on põhimõtteliselt aktsepteeritav.

Taotleja täheldas, et altrenogesti keskkonnakoormus on võrreldav teiste hormoonidega, mida on möödunud, ning avalikkusele on kättesaadav kirjandus, mis puudutab eri hormoonide toimekontsentratsioone madalas vahemikus ng/l, kuid mitte altrenogesti. Altrenogestiga seotud toimeandmed ei ole avalikkusele saadaval. Kolme hormooni – gestageenide levonorgestreeli, drospirinooni ja progesterooni – toimeuringuid käsitlev esitatud avaldatud kirjandus osutab kahjulikule toimele kontsentratsioonide juures, mis jäävad märkimisväärselt madalamale künnisväärtusest 100 µg pinnase kilogrammi kohta. Kahes uuringus, mille tulemused viitasid kõige suuremale keskkonnoahule, täheldati toimet kahepaiksetele ja kaladele juba kõige madalamal katsekontsentratsioonil, milleks oli vastavalt 1,3 ng/l ja 0,8 ng/l. Seega ei ole täheldatavat toimet mitteavaldav kontsentratsioon (NOEC) nendes uuringutes tuletatav, mis osutab steroidhormoonide võimalikule kahjulikule toimele keskkonnas.

Vastuväiteid esitava asjaomase liikmesriigi esitatud küsimused veeorganismidele avalduva riski osas ei puuduta konkreetselt ravimit Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele, vaid kõiki asjaomaseid veterinaarravimeid, mis sisaldavad toimeainena altrenogesti. 2013. aasta aprillis tehti direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 alusel farmakoterapeutilist rühma puudutav esildis altrenogesti sisaldavate kõigi suukaudselt sigadele ja hobustele manustatavate veterinaarravimite kohta, ning selle esildise kohaldamisalasse kuulub ka Suifertil. Mainitud esildise raames on oodata ökotoksilisust ja keskkonnas käitumist puudutavate täiendavate andmete esitamist. Kõnealune menetlus võimaldab hinnata kõiki olemasolevaid andmeid ja ühtlustada menetlustulemusi kõigi asjaomaste ravimite suhtes.

# Kasulikkuse ja riski hindamine

## **Sissejuhatus**

Ravim Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele sisaldab toimeainena altrenogesti. Altrenogest on sünteetiline steroidhormoon, suukaudselt aktiivne (pro)gestageen. See toimeaine sisaldub veterinaarravimites, millel on hetkel paljudes Euroopa Liitu kuuluvates riikides müügiluba kasutamiseks nooremistel ja märadel inna sünkroonimiseks.

Detsentraliseeritud menetluse kaudu esitatud geneerilise ravimi taotlus on muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõike 1 kohaselt üldtaotlus, milles viidatakse võrdlusravimile Regumate 4 mg/ml õlilahus.

## **Otsene terapeutiline kasulikkus**

Ravim Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele on ette nähtud kasutamiseks inna sünkroonimiseks suguküpsetel sigadel. Lahuse Suifertil efektiivsust on detsentraliseeritud menetluse ajal tõestatud hetkel kehtivate eeskirjade kohaselt. Praeguses esildismenetluses efektiivsust ei hinnatud.

## **Riski hindamine**

Selles esildismenetluses ei hinnatud kvaliteeti, sihtloomade ohutust, kasutajaohutust ega ravimijääke, sest viiteliikmesriik ei tõstatanud neid küsimusi.

## **Keskkonnanriskid**

Esitati asjakohaste suunistega kooskõlaline I faasi keskkonnaohu hindamine, mis näitas, et arvutuskontsentratsioon pinnases ( $PEC_{soil}$ ) ei ületa sigade puhul veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi suuniste künnisväärtust 100 µg/kg. Seakasvatusele kohalduva kogujaägi lähenemise abil määrati kindlaks, et arvutuskontsentratsioon pinnases ( $PEC_{soil}$ ) on sigade puhul 3,01 µg/kg, ning andmetöötusel mudelitega FOCUS saadi avatud süsteemide korral tulemuseks 0,93 µg/kg ja suletud süsteemide korral 0,36 µg/kg.

Avaldatud kirjanduses kirjeldatud uuringud, mis käsitlevad mitmesuguste muude hormoonide kui altrenogesti toimet veeorganismidele, osutavad kahjulikule toimele kontsentratsioonide korral, mis jäävad märkimisväärselt madalamale künnisväärtusest 100 µg pinnase kilogrammi kohta. Hetkel ei ole võimalik teha järeldusi selle kohta, kas neid tulemusi tuleks üldistada altrenogestile.

Altrenogesti sisaldavate kõigi suukaudselt sigadele ja hobustele manustatavate veterinaarravimite suhtes artikli 35 alusel tehtud hetkel menetluses oleva esildise raames on oodata ökotoksilisust ja keskkonnamõju puudutavate täiendavate andmete esitamist. Keskkonnanriski hindamine vaadatakse üle artikli 35 alusel tehtud esildise raames.

Kuna ravimi Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele osas ei ole tuvastatud ühtegi ravimispetsiifilist potentsiaalset komplikatsiooni, mis erineks teistest altrenogesti sisaldavatest juba müügiloo saanud veterinaarravimiteest, peetakse enne ravimi Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele suhtes keskkonnanriski hindamist puudutavate mis tahes teistsuguste järelduste tegemist või erimeetmete kavandamist kohaseks oodata ära artikli 35 alusel tehtud hetkel lõpetamata esildise tulemused.

## **Riskijuhtimise või riskide vähendamise meetmed**

Uute andmete puudumisel saab ravimiteabes sisalduvaid hoiatusi hetkel asjakohaseks pidada. Selle esildismenetluse tulemusena ei ole täiendavad riskijuhtimise või riskide vähendamise meetmed nõutavad.

### ***Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine***

Lähtudes olemasolevatest andmetest ja oodates artikli 35 alusel tehtavaid hetkel menetluses olevaid põhjalikumaid keskkonnariski hindamisi on ravimi Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele kasulikkuse ja riski suhe käesoleval hetkel positiivne.

## **Ravimi Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele müügiloo andmise alused**

Veterinaarravimite komitee järeldas pärast kõigi kirjalikult esitatud andmete analüüsimist, et ravimi Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele kohta ei ole tuvastatud ühtegi ravimispetsiifilist potentsiaalset komplikatsiooni, mis erineks teistest altrenogesti sisaldavatest juba müügiloo saanud veterinaarravimitest. Komitee pidas asjakohaseks ravimi Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele mis tahes erimeetmete kavandamist oodata ära artikli 35 alusel tehtava veel lõpetamata esildise tulemused.

Veterinaarravimite komitee soovitas seega anda ravimi Suifertil 4 mg/ml suukaudne lahus sigadele müügiloo. Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht on veterinaarravimite komitee arvamuse III lisas.

## **III Lisa**

### **Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht**

Kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte, kehtiv pakendi märgistus ja kehtiv infoleht on koordineerimisrühma menetluses saavutatud lõppversioonid.