

## **Liite I**

**Luettelo eläinlääkkeen nimistä, lääkemuodoista ja vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan haltijoista tai hakijoista jäsenvaltioissa**

Jäsenvaltio	Myyntiluvan hakija	Kauppanimi	Vaikuttava aine	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antotapa
Itävalta	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksa	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Oraaliliuos	Siat (sukukypsyä ensikot)	Suun kautta, Rehun päällä annettuna
Ranska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksa	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Oraaliliuos	Siat (sukukypsyä ensikot)	Suun kautta, Rehun päällä annettuna
Saksa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksa	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oraaliliuos	Siat (sukukypsyä ensikot)	Suun kautta, Rehun päällä annettuna
Unkari	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksa	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Oraaliliuos	Siat (sukukypsyä ensikot)	Suun kautta, Rehun päällä annettuna
Alankomaat	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksa	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Oraaliliuos	Siat (sukukypsyä ensikot)	Suun kautta, Rehun päällä annettuna
Puola	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksa	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oraaliliuos	Siat (sukukypsyä ensikot)	Suun kautta, Rehun päällä annettuna
Romania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksa	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oraaliliuos	Siat (sukukypsyä ensikot)	Suun kautta, Rehun päällä annettuna

Jäsenvaltio	Myyntiluvan hakija	Kauppanimi	Vaikuttava aine	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlajit	Antotapa
Espanja	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksa	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Oraaliliuos	Siat (sukukypsiä ensikot)	Suun kautta, Rehun päällä annettuna
Iso-Britannia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Saksa	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oraaliliuos	Siat (sukukypsiä ensikot)	Suun kautta, Rehun päällä annettuna

## **Liite II**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan  
myöntämiselle lääkevalmisteelle nimeltä Suifertil 4 mg/ml  
oraaliliuos sioille ja muille kauppanimille**

# Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee lääkevalmistetta nimeltä Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille

## 1. Johdanto

Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille sisältää vaikuttavana aineena altrenogestia. Altrenogesti on synteettinen steroidihormoni, suussa vaikuttava progestiini. Sitä käytetään emakoille ja tammoille tarkoitetuissa, Euroopan unionissa myyntiluvan saaneissa eläinlääkevalmisteissa, joita käytetään jalostuksessa (kiiman synkronointiin). Suifertil 4 mg/ml oraaliliuosta sioille käytetään kiiman synkronointiin sukukypsillä emakoilla.

Myyntiluvan hakija toimitti eläinlääkevalmistetta Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille koskevan hakemuksen hajautettuun menettelyyn. Hakemus on muutetun direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan mukainen geneerinen hakemus. Vertailuvalmiste on Regumate-öljyliuos 4 mg/ml. Viitejäsenvaltio (RMS) on Ranska ja asianosaiset kahdeksan jäsenvaltiota (CMS) ovat Itävalta, Saksa, Unkari, Alankomaat, Puola, Romania, Espanja ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Hakijan Suifertilille tekemä vaiheen I ympäristöriskien arviointi osoitti arvioidun pitoisuuden ympäristössä (PEC) olevan maaperässä pienempi kuin 100 µg vaikuttavaa ainetta kilogrammassa maata, mikä käynnisti vaihteen II ympäristövaikutusten arvioinnin. Tämän vuoksi muita arviointeja ei tehty. Saksa ilmaisi huolenaiheita mahdollisesta vakavasta ympäristöriskistä, koska vaikuttava aine on steroidihormoni, ja julkisesti saatavilla olevasta kirjallisuudesta peräisin olevat tiedot osoittavat, että muut steroidit, joiden molekyyli rakenne on samankaltainen, aiheuttavat suuren riskin vesieläimille huomattavasti nanogramma-asteikon kynnyksarvoa pienemmillä pitoisuuksilla. Saksa katsoi toimitettujen tietojen olevan riittämättömät, jotta niiden perusteella voisi tehdä johtopäätöksen, ettei altrenogesti aiheuta ympäristöriskiä ja ettei räätelöityä vaiheen II ympäristövaikutusten arviointia tarvita VICH GL6: Guideline on environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products - Phase I<sup>1</sup> (ohje eläinlääkkeiden ympäristövaikutusten arvioinnista – vaihe I) -asiakirjan ehtolausekkeen mukaisesti. Lisäksi Saksa katsoi, ettei valmisteyhteenvedossa ole asianmukaisia riskinhallintatoimenpiteitä (RMM) havaitun vesieläimiin kohdistuvan riskin vuoksi, jota ei voi hyväksyä.

Tämä direktiivin 2001/82/EY 33 artiklan 4 kohdan mukainen lausuntopyyntö esitettiin, koska esiin oli nostettu huolenaiheita siitä, ettei myyntiluvan hakija ollut osoittanut eläinlääkevalmisteen Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille ympäristöturvallisuutta tyydyttävästi, koska hakija ei ole toimittanut keskeisiä tietoja, joita ilman valmisteen ympäristöturvallisuudesta ei voi tehdä johtopäätöksiä.

## 2. Toimitettujen tietojen arviointi

Myyntiluvan hakija toimitti lausuntopyyntönsä esiin nostettujen huolenaiheiden käsittelyä varten vaiheen I ympäristövaikutusten arvioinnin, viitteitä julkaistusta kirjallisuudesta ja tieteelliset perustelut siitä, miksi ympäristövaikutusten arviointi voidaan päättää vaiheeseen I ja miksi ehtolauseketta ei pidä käyttää. Muita kuin hajautetussa menettelyssä ehdotettuja riskinhallintatoimenpiteitä ei käsitelty. Lisäksi toimitettiin asiantuntijalausunto, jossa käsiteltiin altrenogestia sisältävien valmisteiden tarvetta sikojen tuotannossa. Toimitettujen tietojen perusteella komitea päätti seuraavaa Ranskalta saadussa ilmoituksessa esiin nostetuista huolenaiheista.

<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. Ehtolausekkeen soveltaminen, tai voiko ERA päättyä vaiheeseen I

Tässä menettelyssä komiteaa pyydettiin harkitsemaan, pitäisikö eläinlääkevalmisteen Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille, jonka vaikuttava aine on synteettinen hormoni (altrenogesti) tapauksessa soveltaa ehtolauseketta ja pitäisikö räätälöity vaiheen II ympäristöriskien arviointi tehdä eläinlääkevalmisteen Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille mahdollisesti aiheuttaman ympäristöriskin arvioimista varten.

Mainittu ehtolauseke on VICH GL6 -ohjeen johdannossa oleva lauseke, jossa todetaan seuraavaa:

“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” (Vaiheessa I määritellään myös ne eläinlääkevalmisteet, joista on tehtävä tarkempi YVA vaiheessa II. Joistakin eläinlääkevalmisteista, joiden arviointi muutoin päättyisi vaiheeseen I, voidaan tarvita tarkempia ympäristötietoja, jotta niiden vaikutukseen ja käyttöön liittyvät huolenaiheet voidaan käsitellä).

Myyntiluvan hakija toimitti vaiheen I ympäristöriskien arvioinnin, jossa vaikuttavan aineen  $PEC_{soil\ initial}$  -arvoksi laskettiin 0,93 µg/kg avoimissa järjestelmissä ja 0,36 µg/kg suljetuissa järjestelmissä. Näiden arvojen katsotaan olevan todennäköisiä ja hyväksyttäviä. Kumpikin arvo on pienempi kuin kynnysarvo 100 µg/kg. Näin ollen hakija katsoi, että ympäristöriskien arviointi voidaan päättää vaiheeseen I. Hakija toimitti myös tieteelliset perusteet sille, miksi VICH GL6 -ohjeen ehtolauseketta ei pidä soveltaa.

Hakija laski altrenogestin erittymispitoisuudet määrällisen rakenteen ja aktiivisuuden suhteeseen perustuvilla malleilla (QSAR-malleilla) ja vertasi niitä julkaistussa kirjallisuudessa raportoituun sikojen mitattuun gestageenin kokonaisuuteen. QSAR-mallien käyttö on hyvin rajoitettua, ja ne viittaavat vain aineenvaihduntaan, minkä katsotaan olevan hyväksyttävää. QSAR-laskelman ohella hakija otti huomioon myös pahimman mahdollisen tilanteen, jossa altrenogesti ei metaboloituisi lainkaan. Lasketut altrenogestiarvot olivat 13,5 (80 prosentin metabolian tapauksessa) ja 2,7 (0 prosentin metabolian tapauksessa) kertaa pienemmät kuin sikojen gestageenin kokonaisuuteen.

Altrenogestin pintavesipitoisuus mallinnettiin FOCUS-simulaatiomalleilla käyttäen 0 ja 80 prosentin metaboliatilannetta (avointa ja suljettua mallia).  $DT_{50\ soil}$  -arvon tapauksessa käytettiin varovaista 10 päivän lähestymistä, joka perustui eri hormonien ilmoitettuihin puoliintumisaikoihin.  $DT_{50\ water}$  -arvon tapauksessa käytettiin varovaista 1 000 päivän lähestymistä. Näissä tapauksissa  $PEC_{surfacewater}$  vaihteli arvosta 0,641 ng/l (suljetussa järjestelmässä, 80 prosentin metabolia) arvoon 8,98 ng/l (avoimessa järjestelmässä, 0 prosentin metabolia). Pintavesipitoisuuksien mallinnus on periaatteessa hyväksyttävä.

Hakija katsoi, että altrenogestin ympäristökuormitus on verrattavissa muihin mitattuihin hormoneihin, ja toimitti tietoja pieninä ng/l-pitoisuuksina käytettävien hormonien vaikuttavia pitoisuuksia käsittelevästä julkaistusta kirjallisuudesta. Toimitetussa kirjallisuudessa ei kuitenkaan käsitelty altrenogestia. Altrenogestin vaikutuksesta ei ole saatavilla julkaistuja tietoja. Kolmea muuta hormonia (gestageenejä levonorgestreeli, drospirenoni ja progesteroni) koskevia vaikutustutkimuksia käsittelevässä toimitetussa kirjallisuudessa on viitteitä haitallisista vaikutuksista huomattavasti kynnysarvoa 100 µg/maaperäkilo pienemmällä pitoisuuksilla. Kahdessa tutkimuksessa, joista saatiin herkimmat tulokset, vaikutuksia oli havaittavissa sammakkoeläimissä ja kaloissa jo pienimmillä koepitoisuuksilla 1,3 ja 0,8 ng/l. Tämän vuoksi NOEC-arvoa ei voitu määrittää näissä tutkimuksissa. Tämä osoittaa, että steroidihormonit voivat vaikuttaa haitallisesti ympäristöön.

Vastustavan asianosaisen jäsenvaltion esiin nostamat huolenaiheet vesieläimiin kohdistuvasta riskistä eivät liity nimenomaisesti vain eläinlääkevalmisteseen Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille, vaan yhtä lailla kaikkiin eläinlääkevalmisteisiin, joiden vaikuttava aine on altrenogesti. Huhtikuussa 2013 on käynnistetty direktiivin 2001/82/EY 35 artiklan mukainen luokkakohtainen menettely, joka koskee kaikkia sioille ja hevosille tarkoitettuja, suun kautta annettavia eläinlääkevalmisteita, jotka sisältävät

altrenogestia. Suifertil kuuluu tähän luokkaan. Tässä menettelyssä odotetaan saatavan lisätietoja ekotoksisuudesta ja ympäristövaikutuksista. Tässä menettelyssä voidaan arvioida kaikki käytettävissä olevat tiedot ja saavuttaa yhtenäinen, kaikkia asiaan liittyviä valmisteita koskeva tulos.

# Hyötyjen ja riskien arviointi

## ***Johdanto***

Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille sisältää vaikuttavana aineena altrenogestia. Altrenogesti on synteettinen steroidihormoni, suussa vaikuttava (pro)gestiini. Tätä vaikuttavaa ainetta käytetään Euroopan unionissa myyntiluvan saaneissa, emakoille ja tammoille tarkoitetuissa eläinlääkevalmisteissa, joita käytetään kiiman synkronointiin.

Kyseessä oleva, hajautetun menettelyn kautta toimitettu hakemus on muutetun direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan mukainen geneerinen hakemus. Vertailuvalmiste on Regumate-öljyliuos 4 mg/ml.

## ***Suorat hoidolliset hyödyt***

Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille on tarkoitettu sukukypsien sikojen kiiman synkronointiin. Suifertilin teho on osoitettu voimassa olevien sääntöjen mukaisesti hajautetun menettelyn aikana. Tehoa ei arvioitu tässä lausuntomenettelyssä.

## ***Riskien arviointi***

Tässä lausuntomenettelyssä ei arvioitu laatua, kohde-eläimen turvallisuutta eikä jäämiä, koska viitejäsenvaltio ei esittänyt huolenaihetta näistä.

## ***Ympäristöriski***

Hakija toimitti sovellettavien ohjeiden mukaisen vaiheen I ympäristöriskien arvioinnin, joka osoitti, ettei  $PEC_{soil}$ -arvo ylitä sikojen osalta VICH-kynnysarvoa, joka on 100 µg/kg.

Kokonaisjäämälähestymistapaa käyttäen tehotuotantoeläinten  $PEC_{soil}$ -arvoksi määritettiin sioilla 3,01 µg/kg, ja FOCUS-malleilla tarkennettuina arvot olivat 0,93 µg/kg avoimissa järjestelmissä ja 0,36 µg/kg suljetuissa järjestelmissä.

Useiden muiden hormonien kuin altrenogestin vaikutuksia vesieliöihin käsitteleviä tutkimuksia koskevassa julkaistussa kirjallisuudessa on ilmoitettu haittavaikutuksia huomattavasti kynnysarvoa 100 µg/maaperäkilo pienemmillä pitoisuuksilla. Tällä hetkellä ei ole mahdollista päätellä, voiko nämä havainnot ekstrapoloida altrenogestiin.

Käynnissä olevaan, artiklan 35 mukaiseen lausuntomenettelyyn, joka koskee kaikkia altrenogestia sisältäviä eläinlääkevalmisteita, joita annetaan sioille ja hevosille suun kautta, odotetaan toimitettavan lisätietoja ekotoksisuudesta ja ympäristövaikutuksista. Ympäristöriskien arviointi tarkistetaan artiklan 35 mukaisen lausuntomenettelyn yhteydessä.

Eläinlääkevalmisteessa Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille ei ole havaittu valmistekohtaisia huolenaihetta, jotka poikkeaisivat muista altrenogestia sisältävistä eläinlääkevalmisteista, jotka ovat jo saaneet myyntiluvan. Tämän vuoksi katsotaan aiheelliseksi odottaa käynnissä olevan, artiklan 35 mukaisen lausuntomenettelyn tulosta, ennen kuin eläinlääkevalmisteen Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille ympäristöriskien arvioinnista tehdään poikkeavia johtopäätöksiä tai ennen kuin sitä varten hahmotellaan erityistoimia.

## ***Riskinhallinta ja riskinhallintatoimenpiteet***

Valmistetiedoissa esitetyt varoitukset pätevät edelleen, kunnes uusia havaintoja tehdään. Tämän lausuntomenettelyn seurauksena ei vaadita muita riskinhallintatoimia.

### ***Hyöty-riskisuhteen arviointi***

Käytettävissä olevien tietojen perusteella ja odotettaessa käynnissä olevan, artiklan 35 mukaisen lausuntomenettelyn yhteydessä tehtävää tarkempaa ympäristöriskien arviointia eläinlääkevalmisteen Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan myönteinen.

## **Perusteet myyntiluvan myöntämiseksi lääkevalmisteelle nimeltä Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille**

Arvioituaan kaikki kirjallisesti toimitetut tiedot eläinlääkekomitea päätti, ettei eläinlääkevalmisteessa Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille ole havaittu valmistekohtaisia huolenaiheita, jotka poikkeaisivat muista altrenogestia sisältävistä eläinlääkevalmisteista, jotka ovat jo saaneet myyntiluvan. Katsotaan olevan asianmukaista odottaa käynnissä olevan, artiklan 35 mukaisen lausuntomenettelyn tuloksia, ennen kuin eläinlääkevalmistetta Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille varten hahmotellaan erityistoimia.

Näin ollen eläinlääkekomitea suositteli myyntiluvan myöntämistä eläinlääkevalmisteelle Suifertil 4 mg/ml oraaliliuos sioille, jonka valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste esitetään eläinlääkekomitean lausunnon liitteessä III.

## **Liite III**

### **Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste**

Voimassa oleva valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ovat koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laadittuja lopullisia versioita.