

## **Annexe I**

**Liste reprenant le nom, la forme pharmaceutique, le dosage du médicament vétérinaire, les espèces animales, la voie d'administration, le demandeur dans les états membres**

État membre	Demandeur	Nom	Substance active	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Allemagne	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Solution buvable	Porcs (cochettes sexuellement matures).	Administration par voie orale, à verser sur les aliments.
France	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Allemagne	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Solution buvable	Porcs (cochettes sexuellement matures).	Administration par voie orale, à verser sur les aliments.
Allemagne	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Allemagne	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solution buvable	Porcs (cochettes sexuellement matures).	Administration par voie orale, à verser sur les aliments.
Hongrie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Allemagne	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Solution buvable	Porcs (cochettes sexuellement matures).	Administration par voie orale, à verser sur les aliments.
Pays-Bas	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Allemagne	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Solution buvable	Porcs (cochettes sexuellement matures).	Administration par voie orale, à verser sur les aliments.
Pologne	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Allemagne	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solution buvable	Porcs (cochettes sexuellement matures).	Administration par voie orale, à verser sur les aliments.
Roumanie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Allemagne	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solution buvable	Porcs (cochettes sexuellement matures).	Administration par voie orale, à verser sur les aliments.

<b>État membre</b>	<b>Demandeur</b>	<b>Nom</b>	<b>Substance active</b>	<b>Dosage</b>	<b>Forme pharmaceutique</b>	<b>Espèces animales</b>	<b>Voie d'administration</b>
Espagne	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Allemagne	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Solution buvable	Porcs (cochettes sexuellement matures).	Administration par voie orale, à verser sur les aliments.
Royaume-Uni	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Allemagne	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solution buvable	Porcs (cochettes sexuellement matures).	Administration par voie orale, à verser sur les aliments.

## **Annexe II**

**Conclusions scientifiques et motifs de l'octroi de  
l'autorisation de mise sur le marché pour Suifertil 4 mg/ml  
solution orale pour porcins et noms associés**

# Résumé général de l'évaluation scientifique de Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins

## 1. Introduction

Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins contient de l'altrénogest en tant que principe actif. L'altrénogest est une hormone stéroïde synthétique, un progestagène actif par voie orale. Il entre dans la composition de différents médicaments vétérinaires actuellement autorisés dans l'Union européenne pour les cochettes et les juments à des fins zootechniques (synchronisation des chaleurs). L'indication proposée pour Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins est de synchroniser l'œstrus chez les cochettes sexuellement matures.

Le demandeur a déposé une demande de procédure décentralisée pour Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins. Il s'agit d'une demande pour un médicament générique au titre de l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée, renvoyant au produit de référence Regumate solution huileuse à 4 mg/ml. L'État membre de référence (RMS) est la France et 8 États membres concernés (CMS) sont impliqués: l'Allemagne, l'Autriche, l'Espagne, la Hongrie, les Pays-Bas, la Pologne, la Roumanie et le Royaume-Uni.

L'évaluation des risques environnementaux (ERA) de phase I réalisée par le demandeur pour Suifertil a révélé une concentration prévisible dans l'environnement (PEC) pour le sol inférieure à la valeur de 100 µg de principe actif par kg de sol, qui déclenche une ERA de phase II; par conséquent, aucune évaluation supplémentaire n'a été réalisée. L'Allemagne a cependant émis des réserves concernant un risque potentiel grave pour l'environnement, car le principe actif est une hormone stéroïde et les données de la littérature accessibles au public font état d'un risque élevé pour les organismes aquatiques en présence d'autres stéroïdes ayant une structure moléculaire similaire, à des concentrations environnementales de l'ordre du nanogramme, soit bien en dessous de la valeur de déclenchement d'une évaluation de phase II. L'Allemagne a considéré que les données fournies sont insuffisantes pour conclure que l'altrénogest ne représentera pas un risque pour l'environnement et a estimé qu'une ERA de phase II adaptée, basée sur la disposition appelée «however clause» (clause d'exception) du document d'orientation VICH GL6: *Guideline on environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products - Phase I*<sup>1</sup> (Ligne directrice concernant l'évaluation de l'impact sur l'environnement pour les médicaments vétérinaires – Phase I) est nécessaire. De plus, l'Allemagne a estimé qu'il manque dans le RCP des mesures de minimisation des risques (RMM) appropriées découlant de l'identification de ce risque inacceptable pour les organismes aquatiques.

La présente saisine formée au titre de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE avait pour fondement des inquiétudes liées au fait que le demandeur n'avait pas démontré de manière satisfaisante la sécurité environnementale de Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins à cause de l'absence de données pivots sans lesquelles il n'est pas possible de conclure à la sécurité environnementale du produit.

## 2. Évaluation des données présentées

Afin de répondre aux inquiétudes soulevées par la saisine, le demandeur a présenté une ERA de phase I, des références provenant de documents publiés, ainsi qu'une justification scientifique des raisons pour lesquelles l'ERA peut s'arrêter en phase I et la clause d'exception dite «however clause» ne doit pas être invoquée. Aucune mesure supplémentaire de minimisation des risques n'a été

---

<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)

examinée en plus de celles proposées dans la procédure décentralisée. Enfin, un rapport d'expertise a été présenté, qui évoque le besoin pour l'élevage porcin de disposer de produits contenant de l'altrénogest. Après avoir examiné les données fournies, le comité est parvenu aux conclusions suivantes concernant les problèmes soulevés dans la notification que lui avait adressée la France.

## **2.1. Application de la disposition «however clause» ou l'ERA peut-elle s'arrêter en phase I**

Dans cette procédure, le comité a été invité à examiner si dans le cas de Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins, contenant comme principe actif une hormone synthétique (altrénogest), la disposition «however clause» doit être appliquée et si une évaluation des risques environnementaux de phase II adaptée doit être fournie afin d'évaluer le risque potentiel de Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins pour l'environnement. La disposition «however clause» à laquelle il est fait référence ci-dessus est une disposition prévue dans le paragraphe d'introduction de la ligne directrice VICH GL6, qui stipule que la phase I permet également d'identifier les médicaments vétérinaires qui nécessitent une évaluation de l'impact environnemental plus approfondie dans le cadre de la phase II. Elle stipule également que des informations environnementales supplémentaires destinées à répondre à des préoccupations particulières suscitées par leur activité et leur utilisation peuvent être nécessaires pour certains médicaments vétérinaires dont l'évaluation pourrait par ailleurs s'arrêter en phase I (*«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.»*).

Le demandeur a fourni une ERA de phase I, dans laquelle la  $PEC_{sol\ initial}$  pour le principe actif a été établie à 0,93 µg/kg pour les systèmes ouverts et à 0,36 µg/kg pour les systèmes fermés, ce que l'on considère plausible et acceptable. Ces deux valeurs sont inférieures à la valeur seuil de 100 µg/kg. Par conséquent, le demandeur a conclu que l'ERA peut s'arrêter en phase I. De plus, le demandeur a fourni une justification scientifique au fait que la clause d'exception dite «however clause» de VICH GL6 ne doit pas être invoquée.

Le demandeur a utilisé des modèles de relation quantitative structure-activité (modèles QSAR) pour calculer les niveaux d'excrétion de l'altrénogest et a comparé ceux-ci à l'excrétion des gestagènes totaux mesurée chez le porc, décrite dans des documents publiés. Le recours à la méthode QSAR est très limité et ne porte que sur le métabolisme, ce que l'on considère comme acceptable. En parallèle au calcul de la QSAR, le demandeur a pris en compte le pire cas possible dans lequel l'altrénogest n'est pas métabolisé du tout. Les valeurs calculées pour l'altrénogest étaient 13,5 fois (dans le cas d'un métabolisme à 80 %) et 2,7 fois (dans le cas d'un métabolisme à 0 %) plus faibles que l'excrétion des gestagènes totaux chez le porc.

L'eau de surface pour l'altrénogest a été modélisée au moyen des modèles de simulation FOCUS, à l'aide des deux scénarios (modèles ouverts et fermés) avec un métabolisme à 0 % et à 80 % pour chacun. Pour la  $DT_{50\ sol}$ , une approche prudente de 10 jours a été utilisée, fondée sur les demi-vies connues de différentes hormones. Pour la  $DT_{50\ eau}$ , une approche prudente de 1000 jours a été utilisée. Ces scénarios ont conduit à une  $PEC_{eau\ de\ surface}$  s'échelonnant de 0,641 ng/l (pour un système fermé avec un métabolisme à 80 %) à 8,98 ng/l (pour un système ouvert avec un métabolisme à 0 %). La modélisation des concentrations dans l'eau de surface est largement acceptée.

Le demandeur a soutenu que la charge environnementale de l'altrénogest est comparable à celle des autres hormones mesurées, et a présenté des documents accessibles au public concernant les concentrations ayant un effet de différentes hormones, qui se situaient dans la gamme basse (de l'ordre du ng/l), mais aucun document pour l'altrénogest. Les données montrant un effet concernant l'altrénogest ne sont pas versées dans le domaine public. Les documents publiés qui ont été présentés

sur des études d'effet pour trois autres hormones, les gestagènes lévonorgestrel, drospirénone et progestérone, révèlent l'existence d'effets nocifs à des concentrations bien en dessous de la valeur seuil de 100 µg/kg de sol. Dans les deux études affichant les résultats les plus sensibles, on observe déjà des effets chez les amphibiens et les poissons aux concentrations testées les plus basses, respectivement 1,3 et 0,8 ng/l. Par conséquent, aucune NOEC n'a pu être calculée dans ces études. Cette situation est un signe de l'existence d'effets nocifs potentiels des hormones stéroïdes dans l'environnement.

Les inquiétudes exprimées par le CMS ayant soulevé l'objection relative au risque pour les organismes aquatiques ne concernent pas seulement spécifiquement le produit Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins, mais concernent de la même manière tous les médicaments vétérinaires pertinents contenant le principe actif altrénogest. Une saisine au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE a été entamée en avril 2013 pour tous les médicaments vétérinaires contenant de l'altrénogest destinés à être administrés par voie orale aux porcs et aux chevaux, y compris Suifertil qui fait partie du champ d'application. Dans le cadre de cette saisine, il est prévu que des données supplémentaires sur l'écotoxicité et le devenir environnemental soient présentées. Cette procédure permettra d'évaluer toutes les données disponibles et de tirer une conclusion harmonisée pour tous les produits concernés.

# Évaluation bénéfique/risque

## **Introduction**

Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins contient de l'altrénogest en tant que principe actif. L'altrénogest est une hormone stéroïde synthétique, un (pro)gestagène actif par voie orale. Ce principe actif entre dans la composition de différents médicaments vétérinaires actuellement autorisés dans plusieurs pays dans l'Union européenne pour une utilisation chez les cochettes et les juments pour la synchronisation des chaleurs.

La présente demande, déposée via la procédure décentralisée, est une demande pour un médicament générique au titre de l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée, renvoyant au produit de référence Regumate solution huileuse à 4 mg/ml.

## **Bénéfice thérapeutique direct**

Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins est destiné à la synchronisation des chaleurs chez les truies sexuellement matures. L'efficacité de Suifertil a été démontrée conformément aux règles en vigueur pendant la procédure décentralisée. L'efficacité n'a pas été évaluée dans la présente procédure de saisine.

## **Évaluation des risques**

La qualité, la sécurité de l'animal cible, la sécurité d'emploi pour l'utilisateur et les résidus n'ont pas été évalués dans la présente procédure de saisine étant donné qu'aucun problème à ce sujet n'a été notifié par l'État membre de référence.

## **Risque environnemental**

Une évaluation des risques environnementaux de phase I conforme aux lignes directrices applicables a été fournie, qui a montré que la valeur de la  $PEC_{sol}$  pour les porcs ne dépasse pas le seuil VICH de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . À l'aide de la méthode des résidus totaux pour les animaux en élevage intensif, la  $PEC_{sol}$  pour les porcs a été établie à 3,01  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , et affinée au moyen des modèles FOCUS pour conduire à des valeurs de 0,93  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pour les systèmes ouverts et de 0,36  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pour les systèmes fermés.

Les études décrites dans les documents publiés portant sur les effets de plusieurs hormones autres que l'altrénogest sur les organismes aquatiques indiquent des effets nocifs à des concentrations bien en dessous de la valeur seuil de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de sol. Il est impossible de déterminer à l'heure actuelle si ces résultats peuvent être extrapolés à l'altrénogest.

Dans le cadre de la saisine en cours formée sur le fondement de l'article 35 pour tous les médicaments vétérinaires contenant de l'altrénogest destinés à être administrés aux porcs et aux chevaux, il est prévu que des données supplémentaires sur l'écotoxicité et le devenir environnemental soient présentées. L'évaluation des risques environnementaux sera réexaminée dans le cadre de la saisine au titre de l'article 35.

Puisque pour Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins, aucun problème particulier propre au produit n'a été identifié, différent des problèmes rencontrés pour d'autres médicaments vétérinaires contenant de l'altrénogest déjà autorisés, il est jugé opportun d'attendre l'issue de la saisine en cours formée au titre de l'article 35 avant de tirer d'éventuelles conclusions différentes concernant l'évaluation des risques environnementaux ou d'envisager des mesures spécifiques pour Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins.

### ***Gestion des risques ou mesures de minimisation des risques***

Les mises en garde figurant dans les informations sur le produit restent appropriées à ce jour en l'absence de nouveaux résultats. Aucune mesure supplémentaire de gestion ou de minimisation des risques n'est nécessaire suite à cette procédure de saisine.

### ***Évaluation du rapport bénéfice/risque***

Sur la base des données actuellement disponibles, et en prévision d'une évaluation plus approfondie dans le cadre de l'évaluation des risques environnementaux au titre de la saisine en cours formée sur le fondement de l'article 35, le rapport bénéfice/risque est pour l'heure jugé positif pour Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins.

## **Motifs de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins**

Après avoir examiné l'ensemble des données soumises par écrit, le CVMP a conclu que pour Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins, aucun problème particulier propre au produit, différent des problèmes rencontrés pour les autres médicaments vétérinaires contenant de l'altrénogest déjà autorisés, n'a été identifié. Il est jugé opportun d'attendre l'issue de la saisine en cours au titre de l'article 35 avant d'envisager d'éventuelles mesures spécifiques pour Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins.

Par conséquent, le CVMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Suifertil 4 mg/ml solution orale pour porcins pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III de l'avis du CVMP.

## **Annexe III**

### **Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice**

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides sont identiques aux versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure.