

## **Aneks I**

**Popis imenom, farmaceutski oblik, jačina veterinarskog lijeka, životinjske vrste, put primjene, podnositelj zahtjeva u državama članicama**

<b>Članica EU / EEA</b>	<b>Podnositelj</b>	<b>Naziv</b>	<b>Djelatna tvar</b>	<b>Jačina</b>	<b>Farmaceutski oblik</b>	<b>Ciljna vrsta životinja</b>	<b>Način primjene</b>
Austrija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Njemačka	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Oralna otopina	Svinje (spolno zrele nazimice)	Kroz usta, Posipanjem hrane
Francuska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Njemačka	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Oralna otopina	Svinje (spolno zrele nazimice)	Kroz usta, Posipanjem hrane
Njemačka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Njemačka	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oralna otopina	Svinje (spolno zrele nazimice)	Kroz usta, Posipanjem hrane
Mađarska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Njemačka	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Oralna otopina	Svinje (spolno zrele nazimice)	Kroz usta, Posipanjem hrane
Nizozemska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Njemačka	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Oralna otopina	Svinje (spolno zrele nazimice)	Kroz usta, Posipanjem hrane
Poljska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Njemačka	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oralna otopina	Svinje (spolno zrele nazimice)	Kroz usta, Posipanjem hrane
Rumunjska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Njemačka	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oralna otopina	Svinje (spolno zrele nazimice)	Kroz usta, Posipanjem hrane

<b>Članica EU / EEA</b>	<b>Podnositelj</b>	<b>Naziv</b>	<b>Djelatna tvar</b>	<b>Jačina</b>	<b>Farmaceutski oblik</b>	<b>Ciljna vrsta životinja</b>	<b>Način primjene</b>
Španjolska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Njemačka	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Oralna otopina	Svinje (spolno zrele nazimice)	Kroz usta, Posipanjem hrane
Velika Britanija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Njemačka	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oralna otopina	Svinje (spolno zrele nazimice)	Kroz usta, Posipanjem hrane

## **Aneks II**

**Znanstveni zaključci i razlozi za davanje odobrenja za  
stavljanje lijeka Suifertil 4 mg/ml oralne otopine za svinje u  
promet i pridruženi nazivi**

# Ukupni sažetak znanstvene procjene za Suifertil 4 mg/ml oralne otopine za svinje

## 1. Uvod

Suifertil 4 mg/ml oralna otopina za svinje sadrži altrenogest kao djelatnu tvar. Altrenogest je sintetički steroidni hormon, peroralno aktivni progesteron. Uključen je u veterinarsko-medicinske proizvode koji su trenutačno odobreni u Europskoj uniji za nazimice i kobile za zootehničke svrhe (sinkronizacija estrusa). Predložena indikacija za Suifertil 4 mg/ml oralnu otopinu za svinje je sinkronizacija estrusa u spolno zrelih nazimica.

Podnositelj zahtjeva predao je zahtjev za decentralizirani postupak za Suifertil 4 mg/ml oralnu otopinu za svinje. To je generički zahtjev u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ i njezinih izmjena i odnosi se na referentni lijek Regumate uljnu otopinu 4 mg/ml. Referentna država članica (RMS) je Francuska, a u postupak je uključeno 8 država članica (CMS): Austrija, Njemačka, Mađarska, Nizozemska, Poljska, Rumunjska, Španjolska i Ujedinjena Kraljevina.

Faza I procjena rizika za okoliš (ERA) koju je proveo podnositelj zahtjeva za Suifertil ukazala je na predviđenu koncentraciju u okolišu (PEC) u zemlji ispod vrijednosti od 100 µg djelatne tvari po kg tla koja okida fazu II ERA-e pa stoga nije provedena daljnja procjena. Njemačka je izrazila zabrinutost glede mogućeg ozbiljnog rizika za okoliš s obzirom na to da je djelatna tvar steroidni hormon, a javno dostupni podaci pokazuju visoki rizik za vodene organizme koji proizlazi iz drugih steroida sa sličnom molekularnom strukturom pri koncentracijama u okolišu puno nižim od vrijednosti okidanja u rasponu nanograma. Njemačka je smatrala da predani podaci ne odgovaraju zaključku da altrenogest neće predstavljati rizik za okoliš i da se oblikovana faza II ERA-e temelji na tzv. „klauzuli ipak” smjernica VICH GL6: Potrebna je smjernica o procjeni utjecaja na okoliš (EIAs) za veterinarsko-medicinske proizvode- Faza I<sup>1</sup>. Nadalje, Njemačka je smatrala da nedostaju odgovarajuće mjere smanjenja rizika (RMM) u sažetku opisa svojstava lijeka kao posljedica identificiranog neprihvatljivog rizika za vodene organizme.

Ova procjena u skladu s člankom 33. stavkom 4. Direktive 2001/82/EZ provedena je zbog zabrinutosti da podnositelj zahtjeva nije na zadovoljavajući način dokazao sigurnost za okoliš Suifertila 4 mg/ml oralne otopine za svinje zbog nedostatka glavnih podataka bez kojih nije moguće zaključiti je li proizvod siguran za okoliš ili ne.

## 2. Procjena predanih podataka

Kako bi se obratila pozornost na zabrinutosti koje je istaknula procjena, podnositelj zahtjeva osigurao je reference na Fazu I ERA-e iz javne literature i znanstveno opravdanje zašto ERA ne može stati na Fazi I te se „klauzula ipak” ne može prizivati. Nisu razmatrane ostale mjere smanjenja rizika, drugačije od onih predloženih u decentraliziranom postupku. Naposljetku, predano je stručno izvješće koje raspravlja potrebu za proizvodima koji sadrže altrenogest na farmama svinja. Uzimajući u obzir predane podatke, povjerenstvo je zaključilo na sljedeći način o problemima istaknutim u obavijesti zaprimljenoj od strane Francuske.

### 2.1. Primjena „klauzule ipak” ili može li ERA stati u Fazi I

U ovom postupku od povjerenstva se tražilo da razmotri treba li u slučaju Suifertila 4 mg/ml oralne otopine za svinje koja kao djelatnu tvar sadrži sintetski hormon (altrenogest) primjenjivati „klauzulu

<sup>1</sup> VICH GL6: Smjernice o procjeni utjecaja na okoliš (EIAs) za veterinarsko-medicinske proizvode - Faza 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)

ipak" te da oblikovanu Fazu II procjene rizika za okoliš treba predati kako bi se procijenio mogući rizik od Suifertila 4 mg/ml oralne otopine za svinje za okoliš. Navedena „klauzula ipak" je uredba u uvodu poglavlja VICH GL6 koja tvrdi „Faza I također identificira veterinarsko-medicinske proizvode koji zahtijevaju intenzivniji EIA pod fazom II. Neki veterinarsko-medicinski proizvodi koji bi inače mogli prekinuti u Fazi I mogu zahtijevati dodatne informacije o okolišu posebice u vezi s njihovom aktivnošću i upotrebom. "

Podnositelj zahtjeva predao je ERA Faze I u kojem je početni  $PEC_{tla}$  za djelatnu tvar izračunat na 0,93  $\mu\text{g}/\text{kg}$  za otvorene sustave i 0,36  $\mu\text{g}/\text{kg}$  za zatvorene sustave što se smatra vjerojatnim i prihvatljivim. Obje vrijednosti su manje od vrijednosti okidanja od 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Pa je stoga podnositelj zahtjeva zaključio da ERA može prekinuti Fazu I. Osim toga, nositelj odobrenja predao je znanstveno objašnjenje zašto se „klauzula ipak" VICH GL6 ne smije prizivati.

Podnositelj zahtjeva koristio je modele odnosa kvantitativne strukture i aktivnosti (QSAR modeli) za izračuna razina altrenogesta te ih usporedio s izmjerenim ukupnim vrijednostima ekskrecije gestagena od svinja koje je zabilježeno u javnoj literaturi. Upotreba QSAR-a vrlo je ograničena i odnosi se samo na metabolizam koji se smatra prihvatljivim. Usporedno s izračunima QSAR-a, podnositelj zahtjeva smatrao je najgorim slučajem onaj u kojem altrenogest nije uopće metaboliziran. Izračunate vrijednosti za altrenogest bile su 13,5 (u slučaju 80 %-tnog metabolizma) i 2,7 (u slučaju 0 %-tnog metabolizma) puta niže od ukupne ekskrecije gestagena od strane svinja.

Površinska voda za altrenogest modelirana je upotrebom modela stimulacije FOCUS s dva scenarija (otvoreni i zatvoreni modeli) svaki s 0 i 80 % metabolizma. Za  $DT_{50\ tlo}$  korišten je konzervativan pristup od 10 dana, na temelju prijavljenih poluživota različitih hormona. Za  $DT_{50\ voda}$  korišten je konzervativni pristup od 1000 dana. Ti scenariji doveli su vrijednosti  $PEC_{za\ površinske\ vode}$  u rasponu od 0,641 ng/l (za zatvoreni sustav s 80 %-tnim metabolizmom) do 8,98 ng/l (za otvoreni sustav s 0 %-tnim metabolizmom). Modeliranje koncentracija u površinskim vodama je u načelu prihvaćeno.

Podnositelj zahtjeva naveo je da je opterećenje okoliša atrenogestom usporedivo s izmjerenim hormonima te je predao javnosti dostupnu literaturu u vezi učinka koncentracija različitih hormona u niskom rasponu ng/l ali nijedan s altrenogestom. Podaci o učinku altrenogesta na okoliš nisu dostupni za javnost. Predana objavljena literatura u ispitivanjima učinka na okoliš za druga tri hormona, gestagene levonorgestrel, drospironon i progesteron ukazuju na štetne učinke pri koncentracijama daleko nižim ispod vrijednosti okidanja od 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tla. Dva ispitivanja s najosjetljivijim rezultatima prikazuju učinke kod vodozemaca i riba već pri najnižoj koncentraciji od 1,3 i 0,8 ng/l. Stoga u ovim ispitivanjima nije bilo moguće izvesti NOEC. To ukazuje na moguće štetne učinke steroidnih hormona za okoliš.

Te su zabrinutosti izražene protivljenjem države članice s obzirom na to da se rizik za vodene organizme ne odnosi posebno na proizvod Suifertil 4 mg/ml oralnu otopinu za svinje već jednako na sve odgovarajuće veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže djelatnu tvar altrenogest. Klasa procjene u skladu s člankom 35. Direktive 2001/82/EZ započela je u travnju 2013. godine za sve veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže altrenogest i koji se peroralno daju svinjama i konjima, a čiji djelokrug također uključuje i Suifertil. Očekuje se predaja daljnjih podataka o ekotoksičnosti i sigurnosti za okoliš unutar ove procjene. Ovaj će postupak omogućiti procjenu svih dostupnih podataka i usklađeni ishod u svezi sa svim dotičnim proizvodima.

# Procjena dobrobiti i rizika

## **Uvod**

Suifertil 4 mg/ml oralna otopina za svinje sadrži altrenogest kao djelatnu tvar. Altrenogest je sintetski steroidni hormon, peroralno aktivan (pro)gestagen. Djelatna je tvar uključena u veterinarsko-medicinske proizvode koji su trenutačno odobreni u nekoliko država Europske unije za upotrebu na krmačama nazimicama i kod kobila za sinkronizaciju estrusa.

Dotični zahtjev, predan decentraliziranim postupkom generički je zahtjev u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2011/82/EZ i njezinim izmjenama, s referentnim veterinarsko-medicinskim proizvodom Regumate uljna otopina 4 mg/ml.

## **Izravna terapijska dobrobit**

Suifertil 4 mg/ml oralna otopina za svinje namijenjena je sinkronizaciji estrusa u spolno zrelih svinja. Djelotvornost Suifertila dokazana je u skladu s trenutačnim pravilima tijekom decentraliziranog postupka. U ovom postupku procjene nije procijenjena djelotvornost.

## **Procjena rizika**

Kvaliteta, sigurnost ciljnih životinja, sigurnost korisnika i rezidue nisu ispitivane u ovom postupku procjene, a referentna država članica nije priopćila nijedan razlog za zabrinutost.

## **Rizik za okoliš**

Faza I procjene rizika za okoliš vrijednost  $PEC_{t10}$  za svinje ne premašuje graničnu vrijednost VICH od 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Upotrebom pristupa ukupnih rezidua za intenzivno gojene životinje  $PEC_{t1a}$  za svinje određena je kao 3,01  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i fino podešena putem FOCUS modela dovela je do vrijednosti od 0,93  $\mu\text{g}/\text{kg}$  za otvorene sustave i 0,36  $\mu\text{g}/\text{kg}$  za zatvorene sustave.

Ispitivanja u objavljenoj literaturi o učincima nekoliko hormona različitih od altrenogesta na vodene organizme ukazuju na štetne učinke pri koncentracijama ispod vrijednosti okidanja od 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tla. Za sada nije moguće zaključiti mogu li se ovi nalazi ekstrapolirati na altrenogest.

Unutar tekuće procjene u skladu s člankom 35. svi veterinarsko-medicinski proizvodi koji sadrže altrenogest koji se daju peroralno svinjama i konjima, očekuje se predavanje daljnjih podataka o ekotoksičnosti i sudbini u okolišu. Procjena rizika za okoliš bit će pregledana u sklopu procjene za članak 35.

S obzirom na to da nije identificirana zabrinutost specifična za proizvod za Suifertil 4 mg/ml oralnu otopinu za svinje koja je različita od drugih, već odobrenih veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže altrenogest, smatra se odgovarajućim pričekati ishod tekuće procjene u skladu s člankom 35. prije bilo kojeg drugog zaključka u svezi procjene rizika za okoliš ili će biti potrebno opisati specifične mjere za Suifertil 4 mg/ml oralnu otopinu za svinje.

## **Upravljanje rizikom ili mjere za smanjenje rizika**

Upozorenja u literaturi proizvoda ostaju odgovarajuća za sada u nedostatku novih nalaza. Nisu potrebne daljnje mjere upravljanja rizikom ili smanjenje rizika kao posljedica ovog postupka procjene.

## **Procjena omjera dobrobiti i rizika**

Na temelju trenutačno dostupnih podataka te u iščekivanju dublje procjene rizika za okoliš pod tekućom procjenom iz članka 35. omjer dobrobiti i rizika zasada se smatra pozitivnom za Suifertil 4 mg/ml oralnu otopinu za svinje.

## **Razlozi za davanje odobrenja za stavljanje Suifertil 4 mg/ml oralne otopine za svinje u promet**

Imajući na umu ukupne predane pismene podatke, CVMP je zaključio da nije identificirana specifična zabrinutost povezana s proizvodom za Suifertil 4 mg/ml oralnu otopinu za svinje koja je različita od drugih veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže altrenogest. Smatra se odgovarajućim pričekati ishod tekućeg članka 35. procjene prije predlaganja bilo kakvih specifičnih mjera za Suifertil 4 mg/ml oralnu otopinu za svinje.

Stoga je CVMP preporučio izdavanje odobrenja za stavljanje Suifertil 4 mg/ml oralne otopine za svinje u promet, čiji su sažetak opisa svojstava, označavanje i uputa priloženi u Prilogu III. mišljenja CVMP-a.

## **Aneks III**

### **Sažetak opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda, označivanje i Uputa o VMP-u**

Važeći Sažetak opisa svojstava veterinarsko-medicinskog proizvoda, označivanje VMP-a i upute o VMP-u konačne su verzije predložene i odobrene tijekom postupka Skupine za koordinaciju.