

## **I. Melléklet**

**Az állatgyógyászati készítmény megnevezéseinek, gyógyszerformájának, hatáserősségének, az állatfajoknak, az alkalmazási módnak, kérelmezőjének listája a tagállamokban**

Tagállam	Kérelmező	A termék neve	Hatóanyag	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módjaof
Ausztria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Németország	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Belsőleges oldat	Sertés (ivarérett kocasüldők)	Szájon át alkalmazandó, takarmányra juttatással.
Franciaország	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Németország	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Belsőleges oldat	Sertés (ivarérett kocasüldők)	Szájon át alkalmazandó, takarmányra juttatással.
Németország	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Németország	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Belsőleges oldat	Sertés (ivarérett kocasüldők)	Szájon át alkalmazandó, takarmányra juttatással.
Magyarország	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Németország	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Belsőleges oldat	Sertés (ivarérett kocasüldők)	Szájon át alkalmazandó, takarmányra juttatással.
Hollandia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Németország	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Belsőleges oldat	Sertés (ivarérett kocasüldők)	Szájon át alkalmazandó, takarmányra juttatással.
Lengyelország	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Németország	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Belsőleges oldat	Sertés (ivarérett kocasüldők)	Szájon át alkalmazandó, takarmányra juttatással.
Románia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Németország	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Belsőleges oldat	Sertés (ivarérett kocasüldők)	Szájon át alkalmazandó, takarmányra juttatással.

<b>Tagállam</b>	<b>Kérelmező</b>	<b>A termék neve</b>	<b>Hatóanyag</b>	<b>Hatáserősség</b>	<b>Gyógyszerforma</b>	<b>Állatfaj</b>	<b>Alkalmazás módjaof</b>
Spanyolország	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Németország	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Belsőleges oldat	Sertés (ivarérett kocásüldők)	Szájon át alkalmazandó, takarmányra juttatással.
Nagy- Britannia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Németország	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Belsőleges oldat	Sertés (ivarérett kocásüldők)	Szájon át alkalmazandó, takarmányra juttatással.

## **II. melléklet**

**Tudományos következtetések és a Suifertil 4 mg/ml  
belsőleges oldat sertéseknek és kapcsolódó nevek  
forgalomba hozatali engedélyének kiadására vonatkozó  
indoklás**

# A Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítmény tudományos értékelésének általános összefoglalása

## 1. Bevezetés

A Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítmény hatóanyaga az altrenogeszt. Az altrenogeszt szintetikus szteroid hormon, egy orálisan aktív progesztogén. A készítmény az Európai Unióban jelenleg állattenyésztési célra (ivarzás szinkronizálás) a süldők és kocák számára jóváhagyott állatgyógyászati termékek között szerepel. A Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítmény javasolt indikációja az ivarérett süldők ivarzásának szinkronizálása.

A kérelmező kérelmet nyújtott be a Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítményre vonatkozó decentralizált eljárásra. Ez a módosított 2001/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése szerinti generikus kérelem, amely a Regumate 4 mg/ml olajos oldat referenciakészítményre vonatkozik. A referencia tagállam Franciaország és az eljárásban 8 érintett tagállam vesz részt: Ausztria, Németország, Magyarország, Hollandia, Lengyelország, Románia, Spanyolország és az Egyesült Királyság.

A kérelmező által a Suifertil vonatkozásában végzett I. fázisú környezetvédelmi kockázatértékelés (environmental risk assessment, ERA) arra utalt, hogy a talajban az előrejelzett környezeti koncentráció (predicted environmental concentration, PEC) nem éri el a talaj-kilogrammonként 100 µg hatóanyag értéket, ami a II. fázisú környezetvédelmi kockázatértékelés elvégzését teszi szükségessé, ezért további értékelésre nem került sor. Németország aggályainak adott hangot a környezetre nézve potenciálisan komoly kockázat tekintetében, mivel a hatóanyag szteroid hormon, a nyilvánosan hozzáférhető szakirodalomban ismertett adatok pedig arra utalnak, hogy a hasonló molekuláris szerkezetű szteroidok még olyan koncentrációban is nagy kockázatot jelentenek a vízi szervezetekre, amely messze alatta marad a nanogram-tartományban lévő küszöbértéknek. Németország úgy vélte, hogy a rendelkezésre bocsátott adatok nem megfelelőek annak a következtetésnek az alátámasztására, miszerint az altrenogeszt nem jelent kockázatot a környezetre nézve, és szükség van egy kifejezetten erre az esetre kidolgozott, II. fázisú környezetvédelmi kockázatértékelésre a VICH GL6: Az állatgyógyászati készítmények környezeti hatásának értékelésére vonatkozó útmutatás - I. fázis<sup>1</sup> ún. „however” kikötése alapján. Ezenkívül Németország véleménye szerint - a vízi szervezetekre gyakorolt, elfogadhatatlan szintű kockázatot szem előtt tartva - az alkalmazási előírás nem tartalmaz megfelelő kockázatcsökkentő intézkedéseket.

A 2001/82/EK irányelv 33. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztésre azon aggályok miatt került sor, hogy a kérelmező nem igazolta kielégítően a Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítmény környezeti biztonságosságát, ugyanis hiányoztak azok a pivotális adatok, amelyek nélkül nem lehetséges következtetni a készítmény környezeti biztonságosságára.

## 2. A benyújtott adatok értékelése

A betérjesztésben jelzett aggályok rendezése érdekében a kérelmező rendelkezésre bocsátotta az I. fázisú környezetvédelmi kockázatértékelést, a nyilvánosan elérhető szakirodalomból idézett hivatkozásokat és annak tudományos indoklását, hogy a kockázatértékelés miatt állhat meg az I. fázisnál, és miért nem kell alkalmazni a „however” kikötést. A decentralizált eljárásban javasoltakon kívül nem vettek figyelembe további kockázatcsökkentő intézkedéseket. Végül egy szakértői jelentést is rendelkezésre bocsátott, amely az altrenogesztet tartalmazó készítményeknek a

<sup>1</sup> VICH GL6: Az állatgyógyászati készítmények környezeti hatásának értékelésére vonatkozó útmutatás - I. fázis [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)

sertésenyésztésben történő alkalmazása szükségességét tárgyalja. A benyújtott adatokat figyelembe véve a bizottság az alábbi következtetést vonta le a Franciaországtól kapott értesítésben felvetett problémákkal kapcsolatban.

## **2.1. A „however” kikötés alkalmazása, vagy megállhat-e a környezetvédelmi kockázatértékelés az I. fázisnál?**

Ebben az eljárásban a bizottságot felkérték, hogy mérlegelje, a szintetikus hormon (altrenogeszt) hatóanyagot tartalmazó Suifertil 4 mg/ml felsőleges oldat sertéseknek készítmény esetében szükséges-e alkalmazni a „however” kikötést, és hogy a Suifertil 4 mg/ml felsőleges oldat sertéseknek készítmény által a környezetre gyakorolt potenciális kockázat értékelése céljából az erre az esetre kidolgozott II. fázisú környezetvédelmi kockázatértékelést kell-e végezni. Az említett „however” kikötés a VICH GL6 bevezető részében szereplő rendelkezés, amely kijelenti a következőket: „Az I. fázisban azonosításra kerülnek azok az állatgyógyászati készítmények is, amelyek esetében a II. fázisban kiterjedtebb környezetvédelmi kockázatértékelést kell végezni. Néhány állatgyógyászati készítmény, amely esetében egyébként meg lehetne állni az I. fázisban, a hatásukkal és alkalmazásukkal kapcsolatos jelentős problémák rendezéséhez további környezetvédelmi információkra lehet szükség.”

A kérelmező benyújtotta az I. fázisú környezetvédelmi kockázatértékelést, amelyben a hatóanyag  $PEC_{soil\ initial}$  értéke 0,93  $\mu\text{g}/\text{kg}$  volt a nyílt rendszerek, illetve 0,36  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a zárt rendszerek esetében; ezek az értékek megbízhatónak és elfogadhatónak tűnnek. Mindkét érték alacsonyabb, mint a 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -os küszöbérték. Ezért a kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy a környezetvédelmi kockázatértékelés megállhat az I. fázisnál. Ezenkívül a kérelmező benyújtotta annak tudományos indoklását is, hogy miért nem kell alkalmazni a VICH GL6 „however” kikötését.

A kérelmező mennyiségi összetétel-hatás összefüggés modelleket (Quantitative structure–activity relationship models, QSAR models) használt az altrenogeszt kiválasztásának kiszámításához, majd ezt összehasonlította a sertések esetében a szakirodalomban jelzett, mért gesztagén kiválasztási értékekkel. A QSAR modelleket igen ritkán alkalmazzák, és kizárólag az anyagcserére vonatkoznak, ami elfogadhatónak tekinthető. A QSAR számításokkal egyidejűleg a kérelmező a legrosszabb esetet is mérlegelte, amelyben az altrenogeszt egyáltalán nem metabolizálódik. Az altrenogesztre számított érték 80%-os metabolizáció esetén 13,5-ször, illetve 0%-os metabolizáció esetén 2,7-szer alacsonyabb, mint a sertéseknél megfigyelt teljes gesztagén kiválasztás.

Az altrenogeszt esetében a felszíni vizek modellezése a FOCUS szimulációs modellek segítségével történt, két forgatókönyv alapján (nyílt, illetve zárt modellek), amelyekben mind a 0%-os, mind a 80%-os metabolizációt figyelembe vették. A  $DT_{50\ soil}$  esetében 10 napos konzervatív megközelítést alkalmaztak a különböző hormonok jelentett felezési ideje alapján. A  $DT_{50\ water}$  esetében az 1000 napos konzervatív megközelítést alkalmazták. E forgatókönyvek alapján a  $PEC_{surfacewater}$  értéke 0,641 ng/l (zárt rendszer 80%-os metabolizációval) és 8,98 ng/l (nyílt rendszer 0%-os metabolizációval) között mozgott. A felületi víz koncentrációk modellezését lényegében elfogadták.

A kérelmező úgy érvelt, hogy az altrenogeszt környezeti terhelése hasonló egyéb vizsgált hormonéhoz, és nyilvánosan elérhető szakirodalmi hivatkozásokat bocsátott rendelkezésre a különböző hormonoknak az alacsony ng/l tartományban megfigyelt hatás-koncentrációival kapcsolatban, de ezek közül egy sem vonatkozott az altrenogesztre. Az altrenogeszt hatására vonatkozó adatok nyilvánosan nem elérhetők. A három hormon (a levonorgesztre, droszperinon és progeszteron gesztagének) hatásával kapcsolatosan benyújtott, közzétett közlemények arra utalnak, hogy a 100  $\mu\text{g}/\text{talaj kg}$ -os küszöbértéktől messze elmaradó koncentrációk esetében is léteznek nemkívánatos hatások. A legérzékenyebb eredményeket tartalmazó két vizsgálat arról számol be, hogy a kétélűeknél és a halaknál már a legalacsonyabb tesztkoncentrációk esetében is léteznek hatások (a legalacsonyabb

tesztkoncentráció a kétéltűeknél: 1,3 ng/l, illetve a halaknál: 0,8 ng/l). Ezért az említett vizsgálatok alapján nem lehetett megállapítani a megfigyelhető hatást nem okozó koncentrációt (NOEC). Ez arra utal, hogy a szteroid hormonok nemkívánatos hatást gyakorolhatnak a környezetre.

A kifogást emelő érintett tagállam által a vízi szervezetekre gyakorolt kockázattal kapcsolatban jelzett problémák nem kifejezetten a Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítményre, hanem az összes olyan állatgyógyászati készítményre vonatkoznak, amelyek hatóanyaga az altrenogeszt. 2013 áprilisában beterveztést kezdeményeztek a módosított 2001/82/EK irányelv 35. cikke értelmében az összes, sertéseknél és lovaknál orálisan alkalmazandó, altrenogesztet tartalmazó állatgyógyászati készítmény esetében, amely kiterjed a Suifertil-re is. Ebben a beterveztési eljárásban további ökotoxicitásra és környezeti sorsra vonatkozó adatokat kell benyújtani. Az eljárás lehetővé teszi a szóban forgó készítményekkel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok és harmonizált kimenetek értékelését.

# Előny-kockázat értékelés

## **Bevezetés**

A Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítmény hatóanyaga az altrenogeszt. Az altrenogeszt szintetikus szteroid hormon, egy orálisan aktív (pro)gesztogén. A készítmény az Európai Unióban jelenleg több országban a süldők és kocák ivarzásának szinkronizálására jóváhagyott állatgyógyászati termékek között szerepel.

A szóban forgó kérelem, amelynek benyújtására a decentralizált eljárás keretében került sor, a módosított 2001/82/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése szerinti generikus kérelem, amely a Regumate 4 mg/ml olajos oldat referenciakészítményre vonatkozik.

## **Közvetlen terápiás előny**

A Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítmény az ivarérett kocasüldők ivarzásának szinkronizálására alkalmazható. A Suifertil hatékonyságát az aktuális szabályoknak megfelelően, a decentralizált eljárás keretében igazolták. Ebben a betérjesztési eljárásban nem került sor a hatékonyság értékelésére.

## **Kockázatértékelés**

Ebben a betérjesztési eljárásban nem került sor a minőség, a célzott biztonságosság, a felhasználói biztonságosság, valamint a maradványanyagok értékelésére, mivel a referenciatagállam nem jelzett problémákat ezekkel kapcsolatban.

## **Környezeti kockázat**

Sor került az alkalmazható útmutatásokkal összhangban végzett I. fázisú környezetvédelmi kockázatértékelésre, amely arra utal, hogy a sertések esetében a  $PEC_{soil}$  érték nem haladja meg a VICH által megszabott 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ -os küszöbértéket. Az intenzíven tenyésztett állatokra alkalmazandó teljes maradványanyag megközelítés alapján a sertések esetében a  $PEC_{soil}$  3,01  $\mu\text{g}/\text{kg}$  volt; a FOCUS modellekre alapuló finomítást követően a nyílt rendszerek esetében ez 0,93  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , míg a zárt rendszerek esetében 0,36  $\mu\text{g}/\text{kg}$  volt.

Az altrenogesztől eltérő hormonoknak a vízi szervezetekre gyakorolt hatásaival kapcsolatban a szakirodalomban közölt vizsgálatok arra utalnak, hogy a 100  $\mu\text{g}/\text{talaj kg}$ -os küszöbértéktől messze elmaradó koncentrációk esetében is léteznek nemkívánatos hatások. Egyelőre nem állapítható meg, hogy ezek az eredmények kiterjeszthetők-e az altrenogesztre.

Az összes, sertéseknél és lovaknál orálisan alkalmazandó, altrenogesztet tartalmazó állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatban folyamatban lévő, 35. cikk szerinti betérjesztés keretében további ökotoxicitásra és környezeti sorsra vonatkozó adatokat kell benyújtani. A környezeti kockázatértékelés felülvizsgálatára a 35. cikk szerinti betérjesztés keretében kerül sor.

Mivel a Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítmény esetében nem jeleztek a többi, már engedélyezett, altrenogesztet tartalmazó állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatban megfigyeltektől eltérő problémákat, helyénvaló megvárni a folyamatban lévő 35. cikk szerinti betérjesztés eredményét, mielőtt eltérő következtetéseket vonnának le a környezetvédelmi kockázatértékeléssel kapcsolatban, vagy konkrét intézkedések kidolgozására kerülne sor a Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítményre vonatkozóan.

### ***Kockázatkezelés vagy kockázatminimalizálási intézkedések***

A készítménnyel kapcsolatos szakirodalomban szereplő figyelmeztetéseket az új eredmények hiányában továbbra is érvényesnek kell tekinteni. A jelen betérjesztési eljárás következményeként további kockázatkezelési vagy kockázatminimalizálási intézkedések nem szükségesek.

### ***Az előny-kockázat profil értékelése***

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján, illetve a folyamatban lévő 35. cikk szerinti betérjesztésben sorra kerülő, mélyrehatóbb környezetvédelmi kockázatértékelésre számítva, a Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítmény előny-kockázati profilja mindaddig pozitívnak tekinthető.

## **A Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítmény forgalomba hozatali engedélyének kiadására vonatkozó indoklás**

Az írásban biztosított összes adat mérlegelése alapján a CVMP megállapította, hogy a Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítmény esetében nem léteznek a többi, már engedélyezett, altrenogesztet tartalmazó állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatban megfigyeltektől eltérő problémák. Ezért helyénvaló megvárni a folyamatban lévő 35. cikk szerinti betérjesztés eredményét, mielőtt konkrét intézkedések kidolgozására kerülne sor a Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítményre vonatkozóan.

Ezért a CVMP a Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek készítmény forgalomba hozatali engedélyének kiadását javasolta, amelyre az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a használati utasítás a CVMP véleményének III. mellékletében szerepel.

### **III. Melléklet**

## **A készítmény jellemzőinek összefoglalója, címkeszöveg és használati utasítás**

A készítmény jellemzőinek összefoglalója, a címkeszöveg és a használati utasítás érvényes változata a Koordinációs csoport eljárása során kidolgozott szövegváltozat.