

## **Allegato I**

**Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, del dosaggio del medicinale veterinario, della specie animale, della via di somministrazione, del richiedente in commercio negli stati membri**

| <b>Stato<br/>Membro</b> | <b>Richiedente</b>   | <b>Nome</b>   | <b>Principio<br/>attivo</b> | <b>Dosaggio</b> | <b>Forma<br/>farmaceutica</b> | <b>Specie<br/>animale</b>                           | <b>Via di<br/>somministrazione</b>                                    |
|-------------------------|--|---|-----------------------------|-----------------|-------------------------------|---|---|
| Austria                 | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>Germania | Suifertil 4 mg/ml<br>Lösung zum<br>Eingeben für<br>Schweine         | Altrenogest                 | 4 mg/ml         | Soluzione orale               | Suini (scrofe<br>giovani<br>sessualmente<br>maturi) | Per uso orale,<br>sommministrato con<br>l'alimento (top-<br>dressing) |
| Francia                 | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>Germania | Synchroplan 4 mg/ml<br>solution buvable<br>porcins                  | Altrenogest                 | 4 mg/ml         | Soluzione orale               | Suini (scrofe<br>giovani<br>sessualmente<br>maturi) | Per uso orale,<br>sommministrato con<br>l'alimento (top-<br>dressing) |
| Germania                | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>Germania | Suifertil 4 mg/ml<br>Oral Solution for Pigs                         | Altrenogest                 | 4 mg/ml         | Soluzione orale               | Suini (scrofe<br>giovani<br>sessualmente<br>maturi) | Per uso orale,<br>sommministrato con<br>l'alimento (top-<br>dressing) |
| Ungheria                | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>Germania | Suifertil 4 mg/ml<br>belsőleges oldat<br>sertések részére<br>A.U.V. | Altrenogest                 | 4 mg/ml         | Soluzione orale               | Suini (scrofe<br>giovani<br>sessualmente<br>maturi) | Per uso orale,<br>sommministrato con<br>l'alimento (top-<br>dressing) |
| Paesi Bassi             | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>Germania | Suifertil 4 mg/ml<br>orale oplossing voor<br>varkens                | Altrenogest                 | 4 mg/ml         | Soluzione orale               | Suini (scrofe<br>giovani<br>sessualmente<br>maturi) | Per uso orale,<br>sommministrato con<br>l'alimento (top-<br>dressing) |
| Polonia                 | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>Germania | Suifertil 4 mg/ml<br>Oral Solution for Pigs                         | Altrenogest                 | 4 mg/ml         | Soluzione orale               | Suini (scrofe<br>giovani<br>sessualmente<br>maturi) | Per uso orale,<br>sommministrato con<br>l'alimento (top-<br>dressing) |
| Romania                 | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>Germania | Suifertil 4 mg/ml<br>Oral Solution for Pigs                         | Altrenogest                 | 4 mg/ml         | Soluzione orale               | Suini (scrofe<br>giovani<br>sessualmente<br>maturi) | Per uso orale,<br>sommministrato con<br>l'alimento (top-<br>dressing) |

| <b>Stato<br/>Membro</b> | <b>Richiedente</b>   | <b>Nome</b>  | <b>Principio<br/>attivo</b> | <b>Dosaggio</b> | <b>Forma<br/>farmaceutica</b> | <b>Specie<br/>animale</b>                           | <b>Via di<br/>somministrazione</b>                                   |
|-------------------------|--|--|-----------------------------|-----------------|-------------------------------|---|--|
| Spagna                  | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>Germania | Suifertil 4 mg/ml<br>solución oral para<br>porcino | Altrenogest                 | 4 mg/ml         | Soluzione orale               | Suini (scrofe<br>giovani<br>sessualmente<br>maturi) | Per uso orale,<br>somministrato con<br>l'alimento (top-<br>dressing) |
| Regno Unito             | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>Germania | Suifertil 4 mg/ml<br>Oral Solution for Pigs        | Altrenogest                 | 4 mg/ml         | Soluzione orale               | Suini (scrofe<br>giovani<br>sessualmente<br>maturi) | Per uso orale,<br>somministrato con<br>l'alimento (top-<br>dressing) |

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi per il rilascio  
dell'autorizzazione all'immissione in commercio per  
Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini e denominazioni  
associate**

# Sintesi generale della valutazione scientifica di Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini

## 1. Introduzione

Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini contiene altrenogest come principio attivo. Altrenogest è un ormone steroideo sintetico, un progestinico attivo per via orale. È incluso nei medicinali veterinari attualmente autorizzati nell'Unione europea per scrofe giovani e giumente per scopi zootecnici (sincronizzazione del ciclo estrale). L'indicazione proposta per Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini è la sincronizzazione del ciclo estrale nelle scrofe giovani sessualmente mature.

Il richiedente ha presentato una domanda per una procedura decentrata per Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini. Si tratta di una domanda generica a norma dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, e successive modifiche, riguardante il prodotto di riferimento Regumate soluzione oleosa 4 mg/ml. Lo Stato membro di riferimento è la Francia e sono coinvolti 8 Stati membri interessati: Austria, Germania, Ungheria, Paesi Bassi, Polonia, Romania, Spagna e Regno Unito.

La valutazione dei rischi ambientali (VRA) di fase I condotta dal richiedente per Suifertil ha indicato una concentrazione ambientale prevista (PEC) nel terreno inferiore al valore di 100 µg di principio attivo per kg di terreno, che innesca una VRA di fase II, di conseguenza non è stata effettuata alcuna ulteriore valutazione. La Germania ha espresso timori riguardanti un potenziale rischio grave per l'ambiente in quanto il principio attivo è un ormone steroideo e i dati disponibili pubblicamente in letteratura mostrano un rischio elevato per gli organismi acquatici derivante da altri steroidi con una struttura molecolare analoga in concentrazioni ambientali ben inferiori all'intervallo in nanogrammi del valore di attivazione. La Germania ha considerato che i dati forniti sono inadeguati per concludere che altrenogest non possa rappresentare un rischio per l'ambiente e che risulta necessaria una VRA di fase II adeguata, basata sulla cosiddetta 'clausola di eccezione' di VICH GL6: *Guideline on environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products - Phase I*<sup>1</sup>. Inoltre la Germania ha ritenuto che nell'RCP manchino le idonee misure per la mitigazione dei rischi in conseguenza dell'inaccettabile rischio identificato per gli organismi acquatici.

Il presente deferimento di cui all'articolo 33, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE consegue al fatto che il richiedente non ha dimostrato in modo soddisfacente la sicurezza ambientale di Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini per la mancanza di dati cardine senza i quali non è possibile concludere in merito alla sicurezza ambientale del prodotto.

## 2. Valutazione dei dati presentati

Al fine di risolvere le preoccupazioni sollevate dal deferimento, il richiedente ha fornito una VRA di fase I, riferimenti alla letteratura pubblica e una giustificazione scientifica del motivo per cui la VRA può fermarsi alla fase I e non debba essere invocata la 'clausola di eccezione'. Non è stata considerata alcuna ulteriore misura per la mitigazione dei rischi rispetto a quelle proposte nella procedura decentrata. Per concludere, è stata fornita una relazione di esperti che discute l'esigenza di prodotti contenenti altrenogest nell'allevamento di suini. In considerazione dei dati presentati, il comitato ha concluso quanto segue in merito ai problemi sollevati nella notifica ricevuta dalla Francia.

---

<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. Applicazione della 'clausola di eccezione' oppure la VRA può fermarsi alla fase I**

In questa procedura, è stato chiesto al comitato di considerare se nel caso di Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini, contenente come principio attivo un ormone sintetico (altrenogest), debba essere applicata la 'clausola di eccezione' e debba essere fornita una valutazione dei rischi ambientali di fase II adeguata al fine di valutare il rischio potenziale per l'ambiente di Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini. La 'clausola di eccezione' a cui si fa riferimento è una disposizione nella sezione introduttiva della VICH GL6 in cui si dichiara che la fase I identifica anche i medicinali veterinari che richiedono una valutazione dell'impatto ambientale più esaustiva nella fase II. Per alcuni medicinali veterinari che possono altrimenti fermarsi alla fase I possono essere necessarie ulteriori informazioni sull'ambiente per risolvere timori particolari associati alla loro attività e al loro utilizzo (*"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."*).

Il richiedente ha fornito una VRA di fase I, in cui la  $PEC_{\text{iniziale nel suolo}}$  per il principio attivo è stata calcolata come 0,93  $\mu\text{g/kg}$  per sistemi aperti e 0,36  $\mu\text{g/kg}$  per sistemi chiusi, il che è considerato plausibile e accettabile. Entrambi i valori sono inferiori al valore di attivazione di 100  $\mu\text{g/kg}$ . Di conseguenza, il richiedente ha concluso che la VRA può fermarsi alla fase I. Inoltre il richiedente ha fornito una giustificazione scientifica del motivo per cui non debba essere invocata la 'clausola di eccezione' della VICH GL6.

Il richiedente ha usato i modelli di relazione quantitativa struttura-attività (modelli QSAR) per calcolare i livelli di secrezione di altrenogest e confrontarli con i valori misurati della secrezione gestagena totale dai suini riportati nella letteratura pubblica. L'uso di QSAR è molto limitato e si riferisce solo al metabolismo, il che è considerato accettabile. Parallelamente al calcolo QSAR, il richiedente ha considerato il peggiore dei casi in cui altrenogest non viene metabolizzato affatto. I valori calcolati per altrenogest erano 13,5 (nel caso del metabolismo all'80%) e 2,7 (nel caso del metabolismo allo 0%) volte inferiori rispetto alla secrezione gestagena totale nei suini.

Le acque superficiali per altrenogest sono state sottoposte a modellamento usando i modelli di simulazione FOCUS, usando i due scenari (modelli aperto e chiuso) con il metabolismo allo 0% e all'80% ciascuno. Per  $DT_{50 \text{ suolo}}$  è stato usato un approccio conservativo di 10 giorni, sulla base delle emivite riportate di ormoni differenti. Per  $DT_{50 \text{ acqua}}$  è stato usato l'approccio conservativo di 1000 giorni. Questi scenari hanno portato a una  $PEC_{\text{acque superficiali}}$  che va da 0,641 ng/l (per un sistema chiuso con metabolismo all'80%) a 8,98 ng/l (per un sistema aperto con metabolismo allo 0%). Il modellamento delle concentrazioni delle acque superficiali è essenzialmente accettato.

Il richiedente ha sostenuto che il carico ambientale di altrenogest è comparabile con quello degli altri ormoni misurati e ha fornito la letteratura pubblicamente disponibile riguardante l'effetto di concentrazioni degli altri ormoni nell'intervallo minimo ng/l, ma nessun dato per altrenogest. I dati sugli effetti con altrenogest non sono di pubblico dominio. La letteratura pubblicata presentata su studi degli effetti per altri tre ormoni, i gestageni levonorgestrel, drospirenone e progesterone, indica effetti avversi a concentrazioni ben al di sotto del valore di attivazione di 100  $\mu\text{g/kg}$  di terreno. I due studi con i risultati più sensibili presentano effetti sugli anfibi e sui pesci già alla concentrazione del test più bassa di 1,3 e 0,8 ng/l, rispettivamente. Pertanto da questi studi non può derivare una NOEC. Questo indica potenziali effetti avversi degli ormoni steroidei nell'ambiente.

Le preoccupazioni espresse dallo Stato membro interessato che obietta rispetto al rischio per gli organismi acquatici non sono correlate in modo specifico al prodotto Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini, ma equamente a tutti i medicinali veterinari pertinenti contenenti il principio attivo

altrenogest. Un deferimento di classe a norma dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE è stato avviato ad aprile 2013 per tutti i medicinali veterinari contenenti altrenogest da somministrare per via orale a suini e cavalli, nel cui ambito è incluso anche Suifertil. Nell'ambito di questo deferimento è prevista la presentazione di ulteriori dati sulla ecotossicità e sul destino ambientale. Questa procedura consentirà una valutazione di tutti i dati disponibili e l'esito armonizzato in relazione a tutti i prodotti interessati.

# Valutazione rischio/beneficio

## **Introduzione**

Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini contiene altrenogest come principio attivo. Altrenogest è un ormone steroideo sintetico, un (pro)gestogeno attivo per via orale. Il principio attivo è incluso nei medicinali veterinari attualmente autorizzati in diversi paesi dell'Unione europea per l'uso in scrofe giovani e giumente per la sincronizzazione del ciclo estrale.

La domanda in questione, presentata tramite la procedura decentrata, è una domanda generica a norma dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, e successive modifiche, che si riferisce al prodotto di riferimento Regumate soluzione oleosa 4 mg/ml.

## **Beneficio terapeutico diretto**

Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini serve per la sincronizzazione del ciclo estrale nelle scrofe sessualmente mature. L'efficacia di Suifertil è stata dimostrata in conformità alle attuali norme durante la procedura decentrata. L'efficacia non è stata valutata in questa procedura di deferimento.

## **Valutazione dei rischi**

Qualità, sicurezza per gli animali bersaglio, sicurezza dell'utilizzatore e residui non sono stati valutati in questa procedura di deferimento, in quanto non è stata notificata dallo Stato membro di riferimento alcuna preoccupazione in merito.

## **Rischio ambientale**

È stata fornita una valutazione dei rischi ambientali di fase I in conformità con le rilevanti linee guida, che ha mostrato che il valore della  $PEC_{suolo}$  per i suini non supera la soglia di 100 µg/kg fissata nella VICH. Con l'approccio del residuo totale per animali allevati intensivamente il valore della  $PEC_{suolo}$  per i suini è 3,01 µg/kg e perfezionando mediante i modelli FOCUS i valori sono di 0,93 µg/kg per sistemi aperti e 0,36 µg/kg per sistemi chiusi.

Studi nella letteratura pubblicata sugli effetti di alcuni ormoni diversi da altrenogest sugli organismi acquatici indicano effetti avversi a concentrazioni ben inferiori al valore di attivazione di 100 µg/kg di terreno. Al momento non è possibile concludere se questi risultati possano essere estrapolati per altrenogest.

Nell'ambito dell'attuale deferimento di cui all'articolo 35 per tutti i medicinali veterinari contenenti altrenogest da somministrare oralmente a suini e cavalli, si prevede la presentazione di ulteriori dati sulla ecotossicità e sul destino ambientale. La valutazione dei rischi ambientali sarà riesaminata nell'ambito del deferimento di cui all'articolo 35.

Poiché non c'è alcuna preoccupazione specifica per il prodotto identificata per Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini che è differente dagli altri medicinali veterinari contenenti altrenogest già autorizzati, si ritiene appropriato attendere l'esito dell'attuale deferimento di cui all'articolo 35 prima di ipotizzare eventuali conclusioni differenti riguardanti la valutazione dei rischi ambientali o misure specifiche per Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini.

## **Misure di gestione dei rischi o di mitigazione**

Al momento le avvertenze nella letteratura del prodotto rimangono appropriate in assenza di nuovi risultati. Non sono richieste ulteriori misure di gestione dei rischi o di mitigazione come conseguenza di questa procedura di deferimento.

### ***Valutazione del rapporto rischi/benefici***

Sulla base dei dati attualmente disponibili, e in previsione di una valutazione più approfondita della valutazione dei rischi ambientali in base all'attuale deferimento di cui all'articolo 35, al momento il rapporto rischi/benefici è considerato positivo per Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini.

## **Motivi per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini**

In considerazione di tutti i dati complessivi presentati per iscritto, il CVMP ha concluso che non sussiste alcuna preoccupazione specifica per il prodotto identificata per Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini che è differente dagli altri medicinali veterinari contenenti altrenogest, già autorizzati. Si ritiene appropriato attendere l'esito dell'attuale deferimento di cui all'articolo 35 prima di ipotizzare misure specifiche per Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini.

Pertanto il CVMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Suifertil 4 mg/ml soluzione orale per suini il cui Riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo figurano nell'Allegato III del parere del CVMP.

## **Allegato III**

### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo**

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo validi sono rappresentati dalle versioni finali ottenute durante la procedura del gruppo di coordinamento.