

I Priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, farmacinių formų, stiprumo, paskirties gyvūnų rūšių, vartojimo būdų ir pareiškėjų valstybėse narėse sąrašas

Valstybė narė	Pareiškėjas	Pavadinimas	Veikliosios medžiagos	Stiprumas	Farmacinė forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Vartojimo būdas
Austrija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vokietija	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Geriamasis tirpalas	Kiaulės (lytiškai subrendę kiaulaitės)	Vartoti per burną, Užbarstyti pašarą
Prancūzija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vokietija	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Geriamasis tirpalas	Kiaulės (lytiškai subrendę kiaulaitės)	Vartoti per burną, Užbarstyti pašarą
Vokietija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vokietija	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Geriamasis tirpalas	Kiaulės (lytiškai subrendę kiaulaitės)	Vartoti per burną, Užbarstyti pašarą
Vengrija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vokietija	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Geriamasis tirpalas	Kiaulės (lytiškai subrendę kiaulaitės)	Vartoti per burną, Užbarstyti pašarą
Nyderlandai	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vokietija	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Geriamasis tirpalas	Kiaulės (lytiškai subrendę kiaulaitės)	Vartoti per burną, Užbarstyti pašarą
Lenkija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vokietija	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Geriamasis tirpalas	Kiaulės (lytiškai subrendę kiaulaitės)	Vartoti per burną, Užbarstyti pašarą
Rumunija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vokietija	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Geriamasis tirpalas	Kiaulės (lytiškai subrendę kiaulaitės)	Vartoti per burną, Užbarstyti pašarą

Valstybė narė	Pareiškėjas	Pavadinimas	Veikliosios medžiagos	Stiprumas	Farmacinė forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Vartojimo būdas
Ispanija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vokietija	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Geriamasis tirpalas	Kiaulės (lytiškai subrendę kiaulaitės)	Vartoti per burną, Užbarstyti pašarą
Jungtinė Karalystė	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vokietija	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Geriamasis tirpalas	Kiaulės (lytiškai subrendę kiaulaitės)	Vartoti per burną, Užbarstyti pašarą

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas suteikti Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms ir susijusių pavadinimų rinkodaros leidimą

Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms sudėtyje yra aktyviojo elemento altrenogesto. Altrenogestas yra sintetinis steroidinis hormonas, peroraliniu būdu veikiantis progestagenas. Šios medžiagos yra veterinariniuose vaistuose, kuriuos šiuo metu leidžiama naudoti Europos Sąjungoje kiaulaitėms ir kumelėms zootechniniais tikslais (rujai sinchronizuoti). Pasiūlyta Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms indikacija yra lytiškai subrendusių kiaulaičių rujos sinchronizacija.

Pareiškėjas pateikė paraišką dėl Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms rinkodaros leidimo suteikimo pagal decentralizuotą procedūrą. Tai yra vadovaujantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalimi pateikta paraiška dėl generinio vaisto, kurioje Regumate 4 mg/ml aliejinis tirpalas nurodytas kaip referencinis preparatas. Procedūroje dalyvauja referencinė valstybė narė Prancūzija ir 8 susijusios valstybės narės Austrija, Vokietija, Vengrija, Nyderlandai, Lenkija, Rumunija, Ispanija ir Jungtinė Karalystė.

Iš pareiškėjo atlikto I fazės Suifertil keliamos rizikos aplinkai vertinimo (RAV) buvo matyti, kad prognozuojama koncentracija dirvožemio aplinkoje (dirvožemio PEC) yra mažesnė, nei 100 µg veikliosios medžiagos/kg dirvožemio; esant tokiai PEC, pradedamas II fazės PAV, todėl tolesnis vertinimas nebuvo atliekamas. Vokietija išreiškė abejonių dėl galimo rimto pavojaus aplinkai, kadangi aktyvusis elementas yra steroidinis hormonas, o iš viešai prieinamoje literatūroje skelbiamų duomenų matyti, kad kiti panašios molekulinės struktūros steroidai kelia didelę riziką vandens organizmams, net kai jų koncentracija aplinkoje yra gerokai mažesnė už kritinę reikšmę nanogramų intervale. Vokietija laikėsi nuomonės, kad pateiktų duomenų nepakanka, kad būtų galima patvirtinti, jog altrenogestas nekels pavojaus aplinkai, ir kad remiantis tarptautinio bendradarbiavimo dėl veterinarinių vaistų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo programos (VICH) gairėse Nr. 6 (Gairės dėl veterinarinių vaistų I fazės poveikio aplinkai vertinimo¹) numatyta vadinamąja „tačiau“ sąlyga (angl. *however clause*) būtina parengti specialų II fazės RAV. Be to, Vokietija laikėsi nuomonės, jog vaisto aprašas stokoja atitinkamų rizikos mažinimo priemonių, kadangi buvo nustatyta, jog vandens organizmams kyla nepriimtinas pavojus.

Ši Direktyvos 2001/82/EB 33 straipsnio 4 dalyje numatyta kreipimosi procedūra pradėta suabejojus, ar pareiškėjas tinkamai įrodė Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms saugumą aplinkai, nes nebuvo pateikta lemiamos įtakos duomenų, be kurių neįmanoma padaryti išvados dėl preparatų saugumo aplinkai.

2. Pateiktų duomenų vertinimas

Siekdamas išsklaidyti abejones, dėl kurių buvo pradėta kreipimosi procedūra, pareiškėjas pateikė I fazės RAV, informaciją iš viešai prieinamos literatūros ir mokslinį pagrindimą, kodėl šiuo atveju pakanka I fazės RAV ir neturėtų būti taikoma vadinamoji „tačiau“ sąlyga. Jokios papildomos rizikos mažinimo priemonės, išskyrus pasiūlytas decentralizuotos procedūros metu, nebuvo svarstomos. Galiausiai buvo pateikta ekspertų ataskaita, kurioje aptariamas preparatų, kurių sudėtyje yra altrenogesto, poreikis kiaulininkystėje. Atsižvelgdamas į pateiktus duomenis, dėl iš Prancūzijos gautame pranešime iškeltų klausimų komitetas padarė toliau pateikiamas išvadas.

¹ 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.

2.1 Vadinamosios „tačiau“ sąlygos taikymas ir ar pakaktų I fazės RAV?

Šios procedūros metu komiteto buvo paprašyta apsvarstyti, ar Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos sintetinio hormono (altrenogesto), atveju turėtų būti taikoma vadinamoji „tačiau“ sąlyga ir ar turėtų būti rengiamas specialus II fazės rizikos aplinkai vertinimas, kad būtų galima įvertinti Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms keliamą galimą riziką aplinkai. Minėta vadinamoji „tačiau“ sąlyga – tai VICH gairių Nr. 6 įžanginio skyriaus nuostata, pagal kurią rizikos aplinkai vertinimo I fazėje taip pat turėtų būti nustatyti veterinariniai vaistai, dėl kurių keliamos rizikos būtina atlikti išsamesnį RAV II fazėje. Vertinant kai kurių veterinarinių vaistų, kuriems priešingu atveju pakaktų I fazės RAV, keliamą riziką aplinkai, gali reikėti papildomos su aplinka susijusios informacijos, kad būtų galima išspręsti konkrečius su jų veikimu ir naudojimu susijusius nerimą keliančius klausimus.

Pareiškėjas pateikė I fazės RAV, kurio duomenimis, pirminė aktyviojo elemento PEC_{dirvožemyje} atvirose sistemose būtų 0,93 µg/kg, o uždaroje sistemose – 0,36 µg/kg; tokie parametrai yra tikėtini ir priimtini. Abi reikšmės yra mažesnės už kritinę 100 µg/kg reikšmę. Todėl pareiškėjas priėjo prie išvados, kad pakanka ir I fazės RAV. Be to, pareiškėjas pateikė mokslinį pagrindimą, kodėl neturėtų būti taikoma VICH gairė Nr. 6 numatyta vadinamoji „tačiau“ sąlyga.

Taikydamas vaisto kiekybinės struktūros ir aktyvumo santykio (angl. *Quantitative structure–activity relationship* (QSAR) modelius, pareiškėjas apskaičiavo pašalinamo altrenogesto kiekį ir palygino jį su nustatytu bendru kiaulių pašalinamu gestagenų kiekiu, kuris nurodytas viešai prieinamoje literatūroje. QSAR modeliai taikyti labai ribotai ir tik vertinant metabolizmą, o tai yra priimtina. Be QSAR modeliais pagrįstų skaičiavimų, pareiškėjas apsvarstė blogiausio atvejo scenarijų, kai altrenogestas visiškai nemetabolizuojamas. Apskaičiuotos altrenogesto vertės buvo 13,5 (esant 80 % metabolizmui) ir 2,7 (metabolizmui nevykstant) karto mažesnės už bendrą kiaulių pašalinamą gestagenų kiekį.

Altrenogesto koncentracija paviršiniame vandenyje buvo modeliuojama naudojant FOCUS imitacinius modelius, taikant du scenarijus (atvirą ir uždara modelius), kiekvienu atveju esant 80 % metabolizmui ir metabolizmui nevykstant. Apskaičiuojant išnykimo trukmę dirvožemyje (DT_{50 dirvožemyje}), taikytas konservatyvus 10 parų modelis, remiantis užfiksuotomis įvairių hormonų pusėjimo trukmėmis. Apskaičiuojant išnykimo trukmę vandenyje (DT_{50 vandenyje}), taikytas konservatyvus 1000 parų modelis. Pagal šiuos scenarijus apskaičiuota PEC_{paviršiniame vandenyje} svyravo nuo 0,641 ng/l (uždaroje sistemoje esant 80 % metabolizmui) iki 8,98 ng/l (atviroje sistemoje metabolizmui nevykstant). Koncentracijos paviršiniame vandenyje modeliavimo duomenys iš esmės pripažįstami.

Pareiškėjas teigė, kad altrenogesto kiekis aplinkoje panašus į kitų hormonų, kurių kiekis buvo tiriamas, ir pateikė viešai prieinamą literatūrą, susijusią su įvairiais hormonais, kurie net ir esant nedidelei koncentracijai (ng/l), daro poveikį aplinkai, tačiau su altrenogestu susijusių duomenų nebuvo pateikta. Viešai prieinamų altrenogesto poveikio duomenų nėra. Iš pateiktos paskelbtos literatūros apie poveikio tyrimus su trimis kitais hormonais – gestagenais levonorgestreliu, drosperinonu ir progesteronu, matyti, kad jų nepageidaujamas poveikis pasireiškia net kai jų koncentracija yra gerokai mažesnė už kritinę reikšmę – 100 µg/kg dirvožemio. Dviejų tyrimų, kurių rezultatai yra tiksliausi, duomenimis, poveikis varliagyviams ir žuvims pasireiškė esant net mažiausiai tirtai koncentracijai – atitinkamai 1,3 ir 0,8 ng/l. Todėl atliekant šiuos tyrimus, nestebimo poveikio koncentracijos nepavyko nustatyti. Tai patvirtina galimą nepageidaujamą steroidinių hormonų poveikį aplinkai.

Prieštaraujančių susijusių valstybių narių išreikštos abejonės dėl vandens organizmams kylančios rizikos susijusios ne konkrečiai su Suifertil 4 mg/ml geriamuoju tirpalu kiaulėms, o su visais atitinkamais veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos altrenogesto, vienodai. 2013 m. balandžio mėn. inicijuota Direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnyje numatyta kreipimosi procedūra dėl veterinarinių vaistų grupės, t. y. visų veterinarinių vaistų su altrenogestu, kuriuos

numatyta peroraliniu būdu naudoti kiaulėms ir arkliams; ši procedūra apima ir Suifertil. Tikimasi, kad šios kreipimosi procedūros metu bus pateikta daugiau duomenų, susijusių su vaisto poveikiu aplinkai ir jo gyvavimo ciklu aplinkoje. Ši procedūra suteiks galimybę įvertinti visus turimus duomenis ir suderintus rezultatus, susijusius su visais vertinamais preparatais.

Naudos ir rizikos įvertinimas

Įžanga

Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms sudėtyje yra aktyviojo elemento altrenogesto. Altrenogestas yra sintetinis steroidinis hormonas, peroraliniu būdu veikiantis (pro)gestagenas. Šios veikliosios medžiagos yra veterinariniuose vaistuose, kuriuos šiuo metu leidžiama naudoti keliose Europos Sąjungos šalyse kiaulaičių ir kumelių rujai sinchronizuoti.

Pagal decentralizuotą procedūrą pateikta nagrinėjama paraiška – tai vadovaujantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalimi pateikta paraiška dėl generinio vaisto, kurioje Regumate 4 mg/ml aliejinis tirpalas nurodytas kaip referencinis preparatas.

Tiesioginė gydymo nauda

Suifertil 4 mg/ml geriamasis tirpalas skirtas lytiškai subrendusių kiaulių rujos sinchronizavimui. Suifertil veiksmingumas buvo įrodytas vadovaujantis šiuo metu galiojančiomis taisyklėmis decentralizuotos procedūros metu. Šios kreipimosi procedūros metu veiksmingumas nebuvo vertinamas.

Rizikos vertinimas

Kokybė, paskirties gyvūnų saugumas, naudotojų saugumas ir likučiai nebuvo vertinami šios kreipimosi procedūros metu, kadangi referencinė valstybė narė nepranešė apie jokių su tuo susijusių nerimą keliančius klausimus.

Aplinkai keliami rizika

Vadovaujantis atitinkamomis gairėmis, buvo pateiktas I fazės rizikos aplinkai vertinimas, kuris parodė, kad naudojant vaistą kiaulėms, jo PEC dirvožemyje neviršija VICH nustatytos 100 µg/kg ribos.

Taikant bendro likučių kiekio, susidarančio intensyviai auginant gyvūnus, apskaičiavimo metodą, nustatyta, kad naudojant vaistą kiaulėms, PEC dirvožemyje būtų 3,01 µg/kg; patikslinus šį įvertį su FOCUS imitaciniais modeliais, atvirose sistemose nustatyta reikšmė buvo 0,93 µg/kg, o uždaroje sistemoje – 0,36 µg/kg.

Iš literatūroje publikuotų kelių kitų hormonų (ne altrenogesto) poveikio vandens organizmams tyrimų matyti, kad nepageidaujamas poveikis pasireiškia net kai koncentracija yra gerokai mažesnė už kritinę reikšmę – 100 µg/kg dirvožemio. Šiuo metu neįmanoma padaryti išvadų, ar šiuos rezultatus būtų galima ekstrapoliuoti altrenogestui.

Tikimasi, kad šiuo metu vykdomos 35 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros dėl visų veterinarinių vaistų su altrenogestu, kuriuos numatoma peroraliniu būdu naudoti kiaulėms ir arkliams, metu bus pateikta daugiau duomenų, susijusių su vaisto toksiniu poveikiu aplinkai ir jo gyvavimo ciklu aplinkoje. 35 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros metu bus peržiūrėtas rizikos aplinkai vertinimas.

Kadangi Suifertil 4 mg/ml geriamasis tirpalas kiaulėms nekelia jokių kitų abejonių, kurių nebuvo iškilę dėl kitų jau įregistruotų veterinarinių vaistų su altrenogestu, manoma, kad prieš priimant bet kokią kitą sprendimą dėl rizikos aplinkai vertinimo ir prieš numatant Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms atžvilgiu taikytinas konkrečias priemones, vertėtų palaukti šiuo metu vykdomos 35 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros rezultatų.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Nesant naujų faktų, preparato informaciniuose dokumentuose nurodyti įspėjimai tebėra tinkami. Dėl šios kreipimosi procedūros jokių papildomų rizikos valdymo ar mažinimo priemonių taikyti nereikia.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas

Remiantis šiuo metu turimais duomenimis ir laukiant išsamesnio pagal šiuo metu vykdomą 35 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą atliekamo rizikos aplinkai vertinimo, laikomasi nuomonės, kad šiuo metu Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Pagrindas suteikti Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms rinkodaros leidimą

Apsvarstęs apskritai visus raštu pateiktus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad Suifertil 4 mg/ml geriamasis tirpalas kiaulėms nekelia jokių kitų abejonių, kurių nebuvo iškilę dėl kitų jau įregistruotų veterinarinių vaistų su altrenogestu. Manoma, kad prieš numatant Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms atžvilgiu taikytinas konkrečias priemones, vertėtų palaukti šiuo metu vykdomos 35 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros rezultatų.

Todėl CVMP rekomendavo suteikti Suifertil 4 mg/ml geriamojo tirpalo kiaulėms, kurio vaisto aprašas, ženklinimas ir informacinis lapelis išdėstyti CVMP nuomonės III priede, rinkodaros leidimą.

III Priedas

Vaisto aprašas, ženklinimas ir informacinis lapelis

Galioja galutinės vaisto aprašo, ženklavimo ir informacinio lapelio versijos, kurios suderintos Koordinavimo grupės procedūros metu.