

I Pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, farmaceitiskās formas, stipruma, dzīvnieku sugu, lietošanas veida, pieteikuma iesniedzējs un pieteikuma iesniedzēja saraksts dalībvalstīs

Dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs	Nosaukums	Aktīvā viela	Stiprums	Farmaceutiskā forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids
Austrija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vācija	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	šķīdums iekšķīgai lietošanai	Cūkas (seksuāli nobriest jauncūkas)	perorālai/iekšķīgai lietošanai, uzkaisot barībai
Francija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vācija	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	šķīdums iekšķīgai lietošanai	Cūkas (seksuāli nobriest jauncūkas)	perorālai/iekšķīgai lietošanai, uzkaisot barībai
Vācija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vācija	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	šķīdums iekšķīgai lietošanai	Cūkas (seksuāli nobriest jauncūkas)	perorālai/iekšķīgai lietošanai, uzkaisot barībai
Ungārija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vācija	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	šķīdums iekšķīgai lietošanai	Cūkas (seksuāli nobriest jauncūkas)	perorālai/iekšķīgai lietošanai, uzkaisot barībai
Nīderlande	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vācija	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	šķīdums iekšķīgai lietošanai	Cūkas (seksuāli nobriest jauncūkas)	perorālai/iekšķīgai lietošanai, uzkaisot barībai
Polija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vācija	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	šķīdums iekšķīgai lietošanai	Cūkas (seksuāli nobriest jauncūkas)	perorālai/iekšķīgai lietošanai, uzkaisot barībai
Rumānija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vācija	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	šķīdums iekšķīgai lietošanai	Cūkas (seksuāli nobriest jauncūkas)	perorālai/iekšķīgai lietošanai, uzkaisot barībai

Dalībvalsts	Pieteikuma iesniedzējs	Nosaukums	Aktīvā viela	Stiprums	Farmaceutiskā forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas veids
Spānija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vācija	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	šķīdums iekšķīgai lietošanai	Cūkas (seksuāli nobriest jauncūkas)	perorālai/iekšķīgai lietošanai, uzkaisot barībai
Lielbritānija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Vācija	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	šķīdums iekšķīgai lietošanai	Cūkas (seksuāli nobriest jauncūkas)	perorālai/iekšķīgai lietošanai, uzkaisot barībai

II Pielikums

Zinātniskie secinājumi un *Suifertil* 4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai cūkām un sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrācijas apliecības izsniegšanas pamatojums

Suifertil 4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai cūkām zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

1. Ievads

Suifertil 4 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai cūkām kā aktīvo sastāvdaļu satur altrenogestu. Altrenogests ir sintētisks steroīds hormons, iekšķīgi lietojams progestagēns. Tas ir iekļauts pašlaik Eiropas Savienībā reģistrēto veterināro zāļu, kuras paredzēts lietot sivēnmātēm un ķēvēm zootehniskām vajadzībām (pārošanās cikla sinhronizēšanai), sastāvā. *Suifertil* 4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai cūkām un sinonīmisko nosaukumu zāļu ierosinātā indikācija ir pārošanās cikla sinhronizēšana dzimumbriedumu sasniegušām sivēnmātēm.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza *Suifertil* 4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai cūkām pieteikumu decentralizētai procedūrai. Šis ir ģenērisko zāļu pieteikums saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu, kā atsaucēs zāles izmantojot *Regumate* eļļas šķīdumu 4 mg/ml. Atsaucēs dalībvalsts (*RMS*) ir Francija un ir iesaistītas astoņas iesaistītās dalībvalstis (*CMS*): Austrija, Vācija, Ungārija, Nīderlande, Polija, Rumānija, Spānija un Apvienotā Karaliste.

Suifertil pieteikuma iesniedzēja sagatavotais pirmās fāzes vides riska novērtējums (*ERA*) liecināja par paredzamu koncentrāciju apkārtējā vidē (*PEC*), kas augsnē ir mazāka par 100 µg aktīvās vielas uz kg augsnes, kas ierosina otrās fāzes vides riska novērtējumu, tādēļ papildu novērtējumi netika veikti. Vācija izteica bažas par iespējamu nopietnu risku videi, jo aktīvā sastāvdaļa ir steroīds hormons, un zinātnisko publikāciju dati liecina par augstu risku ūdens organismiem, ko rada citi steroīdi ar līdzīgu molekulāro struktūru, ja to koncentrācija vidē ir stipri zemāka par ierosinošo vērtību nanogrammas diapazonā. Vācija uzskatīja, ka iesniegtie dati nav atbilstoši, lai varētu izdarīt secinājumu, ka altrenogests neradīs risku videi un ka ir jāveic pielāgots otrās fāzes vides riska novērtējums, pamatojoties uz *VICH GL6*: Vadlīnija par veterināro zāļu ietekmes uz vidi novērtēšanu – I fāze (*Guideline on environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products - Phase I*)¹ „izņēmuma gadījumu” pantu. Turklāt Vācija uzskatīja, ka zāļu aprakstā nav iekļauti piemēroti riska mazināšanas pasākumi (*RMM*), lai mazinātu konstatēto nepieņemamo risku ūdens organismiem.

Šo pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 33. panta 4. punktu veica, jo bija bažas, ka pieteikuma iesniedzējs nav pietiekami pierādījis *Suifertil* 4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai cūkām drošumu apkārtējai videi, jo nav izšķirošu datu, bez kuriem nav iespējams izdarīt secinājumus par zāļu drošumu apkārtējai videi.

2. Iesniegto datu novērtējums

Lai kļiedētu pārskatīšanā izteiktās bažas, pieteikuma iesniedzējs iesniedza pirmās fāzes vides riska novērtējumu, atsaucēs uz zinātniskajām publikācijām un zinātnisko pamatojumu, kādēļ vides riska novērtēšanu var pārtraukt pirmajā fāzē un kādēļ nav jāpiemēro „izņēmuma gadījumu” pants. Papildu riska mazināšanas pasākumus decentralizētajā procedūrā jau ierosinātajiem neapsvēra. Tika iesniegts eksperta ziņojums, kurā iztirzāta altrenogestu saturošu zāļu nepieciešamība cūkkopībā. Ņemot vērā iesniegtos datus un atbildot uz jautājumiem, kas bija uzdoti no Francijas saņemtajā ziņojumā, Komiteja izdarīja turpmāk minētos secinājumus.

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 „Izņēmuma gadījumu” panta piemērošana jeb vai vides riska novērtēšanu var pārtraukt pirmajā fāzē

Šajā procedūrā Komiteju lūdza izvērtēt, vai *Suifertil* 4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai cūkām, kas kā aktīvo vielu satur sintētisku hormonu (altrenogestu), gadījumā ir jāpiemēro „izņēmuma gadījumu” pants un jāiesniedz pielāgots otrās fāzes vides riska novērtējums, lai novērtētu *Suifertil* 4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai cūkām radīto iespējamo risku videi. Minētais „izņēmuma gadījumu” pants ir *VICH GL6* ievaddaļā iekļauts nosacījums, kas norāda: „Pirmajā fāzē nosaka arī tās veterinārās zāles, kurām nepieciešams plašāks ietekmes uz vidi novērtējums otrajā fāzē. Dažām veterinārām zālēm, kuru vērtēšanu citos gadījumos varētu pārtraukt pirmajā fāzē, var būt nepieciešama papildu informācija par ietekmi uz vidi, lai novērstu īpašās bažas, kas saistītas ar to iedarbību un lietošanu”.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza pirmās fāzes vides riska novērtējumu, kurā aktīvās sastāvdaļas aprēķinātā $PEC_{augsnē, sākumā}$ bija 0,93 µg/kg atvērtām sistēmām un 0,36 µg/kg noslēgtām sistēmām, ko uzskata par ticamu un pieņemamu rezultātu. Abas vērtības bija mazākas par ierosināto vērtību 100 µg/kg. Līdz ar to pieteikuma iesniedzējs secināja, ka vides riska novērtējumu var pārtraukt pirmajā fāzē. Pieteikuma iesniedzējs sniedza arī zinātnisku pamatojumu, kādēļ nav jāpiemēro *VICH GL6* „izņēmuma gadījumu” pants.

Lai aprēķinātu altrenogesta izdalīšanās līmeni, pieteikuma iesniedzējs izmantoja kvantitatīvās struktūras-aktivitātes attiecības modeļus (*QSAR* modeļus), un iegūtos rezultātus salīdzināja ar noteikto kopējo gestagēna izdalīšanos cūkām, kas norādīta zinātniskajās publikācijās. *QSAR* izmantošana ir ļoti ierobežota un attiecas vienīgi uz vielmaiņu, kas tiek uzskatīts par pieņemamu. Līdztekus *QSAR* aprēķinam pieteikuma iesniedzējs izvērtēja sliktāko gadījumu, kad altrenogests vispār netiek metabolizēts. Aprēķinātās vērtības altrenogestam bija 13,5 (ja tiek metabolizēti 80 %) un 2,7 (ja tiek metabolizēti 0 %) reizes mazākas nekā kopējā gestagēna izdalīšanās cūkām.

Virszemes ūdeņus altrenogesta gadījumā modelēja, izmantojot *FOCUS* simulācijas modeļus un divus scenārijus (atvērtie un slēgtie modeļi) ar 0 % un 80 % metabolizēšanu katrā. Lai noteiktu $DT_{50, augsnē}$, izmantoja 10 dienu konservatīvu pieeju, pamatojoties uz dažādiem hormoniem pussabrukšanas periodiem. Lai noteiktu $DT_{50, ūdenī}$, izmantoja 1000 dienu konservatīvu pieeju. Izmantojot šos scenārijus, $PEC_{virszemes ūdeņiem}$ bija robežās no 0,641 ng/l (slēgtai sistēmai ar 80 % metabolizēšanu) līdz 8,98 ng/l (atvērtai sistēmai ar 0 % metabolizēšanu). Virszemes ūdeņu modelēšana principā ir pieņemama.

Pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka altrenogesta radītā slodze videi ir līdzīga kā citiem hormoniem, ar kuriem veikti mērījumi, un iesniedza plašākai sabiedrībai pieejamās publikācijas par dažādu hormonu efektīvo koncentrāciju zemā ng/l diapazonā, bet neviena no publikācijām nebija par altrenogestu. Altrenogesta ietekmes dati publiskajā telpā nav pieejami. Iesniegtās publikācijas par ietekmes pētījumiem ar trim citiem hormoniem, gestagēniem levonorgestrelu, drospironu un progesteronu, liecina par nelabvēlīgu ietekmi koncentrācijā, kas ir daudz zemāka par ierosināto vērtību 100 µg/kg augsnes. Divi pētījumi ar visjutīgākajiem rezultātiem liecina par ietekmi uz abiniekiem un zivīm jau viszemākajā koncentrācijā, kas ir attiecīgi 1,3 un 0,8 ng/l. Tādēļ koncentrāciju bez ietekmes (*NOEC*) šajos pētījumos nav iespējams noteikt. Tas liecina par steroloīdu hormonu iespējamu nelabvēlīgu ietekmi uz vidi.

Iebilstošās iesaistītās dalībvalsts izteiktās bažas par risku ūdens organismiem nav saistītas konkrēti ar *Suifertil* 4 mg/ml šķīdumu iekšķīgai lietošanai cūkām, bet tikpat ar visām attiecīgajām veterinārajām zālēm, kas kā aktīvo vielu satur altrenogestu. Grupas pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu 2013. gada aprīlī uzsāka visām cūkām un zirgiem iekšķīgi lietojamām altrenogestu saturošām zālēm, kas ietver arī *Suifertil*. Šajā pārskatīšanā paredzami papildu dati par ekotoksicitāti

un kaitējumu videi. Šī procedūra ļaus novērtēt visus pieejamos datus un izdarīt saskaņotu secinājumu par visām iesaistītajām zālēm.

Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Suifertil 4 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai cūkām kā aktīvo sastāvdaļu satur altrenogestu. Altrenogests ir sintētisks steroīds hormons, iekšķīgi lietojams (pro)gestagēns. Aktīvā viela ir iekļauta tādu veterināro zāļu sastāvā, kas pašlaik vairākās Eiropas Savienības valstīs ir reģistrētas lietošanai sīvēnmātēm un ķēvēm pārošanās cikla sinhronizēšanai.

Konkrētais pieteikums, kas iesniegts decentralizētajā procedūrā, ir ģenērisko zāļu pieteikums saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu, kā atsaucē zāles izmantojot *Regumate* eļļas šķīdumu 4 mg/ml.

Tiešs terapeitisks ieguvums

Suifertil 4 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai cūkām ir paredzēts pārošanās cikla sinhronizēšanai dzimumbriedumu sasniegušām cūkām. *Suifertil* iedarbīgums decentralizētajā procedūrā ir pierādīts saskaņā ar spēkā esošiem noteikumiem. Iedarbīgumu šajā pārskatīšanas procedūrā nevērtēja.

Riska novērtējums

Kvalitāti, mērķa dzīvnieku drošumu, lietotāja drošumu un atliekvielas šajā pārskatīšanas procedūrā nevērtēja, jo atsaucē dalībvalsts nebija norādījusi nekādas ar šiem jautājumiem saistītas bažas.

Risks apkārtējai videi

Bija iesniegts saskaņā ar atbilstošām vadlīnijām veikts pirmās fāzes vides riska novērtējums, kas liecināja, ka $PEC_{augsnē}$ vērtības cūkām nepārsniedz *VICH* sliekšni 100 µg/kg. Izmantojot kopējo atliekvielu pieeju dzīvniekiem intensīvas turēšanas apstākļos, noteiktā $PEC_{augsnē}$ cūkām bija 3,01 µg/kg un, precizējot ar *FOCUS* modeļiem, iegūtās vērtības bija 0,93 µg/kg atvērtām sistēmām un 0,36 µg/kg noslēgtām sistēmām.

Literatūrā publicētie pētījumi par vairāku citu hormonu, nevis altrenogesta ietekmi uz ūdens organismiem liecina par nelabvēlīgu ietekmi koncentrācijā, kas ir daudz zemāka par ierosināto vērtību 100 µg/kg augsnes. Pašlaik nav iespējams izdarīt secinājumu, vai šos konstatējumus varētu ekstrapolēt uz altrenogestu.

Notiekošajā, saskaņā ar 35. pantu veiktajā visu cūkām un zirgiem iekšķīgi lietojamo altrenogestu saturošo veterināro zāļu pārskatīšanā paredzami papildu dati par ekotoksicitāti un kaitējumu videi. Saskaņā ar 35. pantu veiktajā pārskatīšanā pārskatīs vides riska novērtējumu.

Tā kā attiecībā uz *Suifertil* 4 mg/ml šķīdumu iekšķīgai lietošanai nav izteiktas konkrētas bažas, kas jau nebūtu izteiktas par citām, jau reģistrētām altrenogestu saturošām veterinārām zālēm, tiek uzskatīts, ka pirms dažādu secinājumu izdarīšanas par vides riska novērtējumu vai konkrētu pasākumu piemērošanas *Suifertil* 4 mg/ml šķīdumam iekšķīgai lietošanai cūkām, būtu jāsaņem pašlaik notiekošās, saskaņā ar 35. pantu veicamās pārskatīšanas iznākums.

Riska pārvaldība vai riska mazināšanas pasākumi

Pašlaik, kamēr nav jaunu konstatējumu, zāļu aprakstā iekļauti brīdinājumi ir atbilstoši. Šis pārskatīšanas procedūras rezultātā nav nepieciešami plašāki riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi.

Ieguvumu un riska attiecības novērtēšana

Pamatojoties uz pašlaik pieejamiem datiem un gaidot padziļinātu vides riska novērtējumu pēc notiekošās, saskaņā ar 35. pantu veiktās pārskatīšanas, *Suifertil* 4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai cūkām ieguvumu un riska attiecība pašlaik tiek uzskatīta par pozitīvu.

***Suifertil* 4 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai cūkām reģistrācijas apliecības izsniegšanas pamatojums**

Ņemot vērā visus rakstveidā iesniegtos datus, *CVMP* secināja, ka nav tieši ar *Suifertil* 4 mg/ml šķīdumu iekšķīgai lietošanai cūkām saistītu bažu, kas jau nebūtu izteiktas par citām, jau reģistrētām altrenogestu saturošām veterinārām zālēm. Tiek uzskatīts, ka pirms konkrētu pasākumu piemērošanas *Suifertil* 4 mg/ml šķīdumam iekšķīgai lietošanai cūkām, ir jā sagaida notiekošās, saskaņā ar 35. pantu veicamās pārskatīšanas rezultāts.

Tādēļ *CVMP* iesaka izsniegt reģistrācijas apliecību *Suifertil* 4 mg/ml šķīdumam iekšķīgai lietošanai cūkām, kura zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir iekļauti *CVMP* atzinuma III pielikumā.

III Pielikums

Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

Spēkā esošais zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija atbilst galīgajai redakcijai, par ko Koordinācijas grupa vienojās procedūras laikā.