

## **Anness I**

**Lista tal-ismijiet, għamla farmaċewtika, qawwa tal-prodott  
medicinali veterinarju, speċi ta' annimali, mnejn jingħata,  
applikant tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-istati  
membri**

| <b>Stat Membru</b> | <b>Applikant</b>  | <b>Isem</b>   | <b>Sustanza Attiva</b> | <b>Qawwa</b> | <b>Għamla farmaċewtika</b> | <b>Speċi ta' animalali</b>                                  | <b>I-metodu ta' amministrazzjoni</b>                                     |
|--------------------|---|---|------------------------|--------------|----------------------------|---|--|
| L-Awstrija         | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>II-Ġermanja | Suifertil 4 mg/ml<br>Lösung zum<br>Eingeben für<br>Schweine         | Altrenogest            | 4 mg/ml      | Soluzzjoni orali           | Ħnieżer<br>(Ħnieżer nisa<br>żgħar<br>sesswalment<br>maturi) | Użu orali, Użu għal<br>biex tagħmel kisja<br>ta' mediċina fuq l-<br>ikel |
| Franza             | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>II-Ġermanja | Synchroplan 4 mg/ml<br>solution buvable<br>porcins                  | Altrenogest            | 4 mg/ml      | Soluzzjoni orali           | Ħnieżer<br>(Ħnieżer nisa<br>żgħar<br>sesswalment<br>maturi) | Użu orali, Użu għal<br>biex tagħmel kisja<br>ta' mediċina fuq l-<br>ikel |
| II-Ġermanja        | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>II-Ġermanja | Suifertil 4 mg/ml<br>Oral Solution for Pigs                         | Altrenogest            | 4 mg/ml      | Soluzzjoni orali           | Ħnieżer<br>(Ħnieżer nisa<br>żgħar<br>sesswalment<br>maturi) | Użu orali, Użu għal<br>biex tagħmel kisja<br>ta' mediċina fuq l-<br>ikel |
| Hungary            | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>II-Ġermanja | Suifertil 4 mg/ml<br>belsőleges oldat<br>sertések részére<br>A.U.V. | Altrenogest            | 4 mg/ml      | Soluzzjoni orali           | Ħnieżer<br>(Ħnieżer nisa<br>żgħar<br>sesswalment<br>maturi) | Użu orali, Użu għal<br>biex tagħmel kisja<br>ta' mediċina fuq l-<br>ikel |
| The Netherlands    | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>II-Ġermanja | Suifertil 4 mg/ml<br>orale oplossing voor<br>varkens                | Altrenogest            | 4 mg/ml      | Soluzzjoni orali           | Ħnieżer<br>(Ħnieżer nisa<br>żgħar<br>sesswalment<br>maturi) | Użu orali, Użu għal<br>biex tagħmel kisja<br>ta' mediċina fuq l-<br>ikel |

| <b>Stat Membru</b> | <b>Applikant</b>  | <b>Isem</b>  | <b>Sustanza Attiva</b> | <b>Qawwa</b> | <b>Għamla farmaċewtika</b> | <b>Speċi ta' animalali</b>                                  | <b>I-metodu ta' amministrazzjoni</b>                                     |
|--------------------|---|--|------------------------|--------------|----------------------------|---|--|
| Poland             | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>II-Ġermanja | Suifertil 4 mg/ml<br>Oral Solution for Pigs        | Altrenogest            | 4 mg/ml      | Soluzzjoni orali           | Ħnieżer<br>(ħnieżer nisa<br>żgħar<br>sesswalment<br>maturi) | Użu orali, Użu għal<br>biex tagħmel kisja<br>ta' mediċina fuq l-<br>ikel |
| Romania            | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>II-Ġermanja | Suifertil 4 mg/ml<br>Oral Solution for Pigs        | Altrenogest            | 4 mg/ml      | Soluzzjoni orali           | Ħnieżer<br>(ħnieżer nisa<br>żgħar<br>sesswalment<br>maturi) | Użu orali, Użu għal<br>biex tagħmel kisja<br>ta' mediċina fuq l-<br>ikel |
| Spain              | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>II-Ġermanja | Suifertil 4 mg/ml<br>solución oral para<br>porcino | Altrenogest            | 4 mg/ml      | Soluzzjoni orali           | Ħnieżer<br>(ħnieżer nisa<br>żgħar<br>sesswalment<br>maturi) | Użu orali, Użu għal<br>biex tagħmel kisja<br>ta' mediċina fuq l-<br>ikel |
| United Kingdom     | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>II-Ġermanja | Suifertil 4 mg/ml<br>Oral Solution for Pigs        | Altrenogest            | 4 mg/ml      | Soluzzjoni orali           | Ħnieżer<br>(ħnieżer nisa<br>żgħar<br>sesswalment<br>maturi) | Użu orali, Użu għal<br>biex tagħmel kisja<br>ta' mediċina fuq l-<br>ikel |

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali u ismijiet assoċjati**

# Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali

## 1. Introduzzjoni

Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali fih altrenogest bħala sustanza attiva. Altrenogest huwa ormon sterojd sintetiku, proġestogen attiv oralment. Huwa inkluż fil-prodotti mediċinali veterinarji attwalment awtorizzati fl-Unjoni Ewropea għall-majjali nisa u d-dwieb għal skopijiet zootekniċi (sinkronizzazzjoni tas-saħna sesswali). L-indikazzjoni proposta għal Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali hija sabiex jissinkronizza s-saħna sesswali f'majjali nisa sesswalment maturi.

L-applikant issottometta applikazzjoni għal proċedura diċentralizzata għal Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali. Din hija applikazzjoni ġenerika skont l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendata, li tirreferi għall-prodott ta' referenza Regumate soluzzjoni żejtnija 4 mg/ml. L-istat membru ta' referenza (SMR) huwa Franza u huma involuti 8 stati membri kkonċernati (SMK): l-Awstrija, il-Ġermanja, l-Ungerija, il-Pajjiżi l-Baxxi, il-Polonja, ir-Rumanija, Spanja u r-Renju Unit.

Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA) ta' Fażi I li twettqet mill-applikant għal Suifertil indikat konċentrazzjoni ambjentali prevista (PEC) fil-ħamrija li kienet aktar baxxa mill-valur ta' 100 µg ta' sustanza attiva għal kull kg ta' ħamrija li jwassal għal ERA ta' Fażi II, u għalhekk ma saret l-ebda valutazzjoni ulterjuri. Il-Ġermanja esprimiet tħassib dwar riskju serju potenzjali għall-ambjent billi s-sustanza attiva hija ormon sterojd u d-dejta minn letteratura pubblikament disponibbli turi riskju għoli għall-organizmi akkwatiċi li jirriżulta minn sterojdi oħra bi struttura molekulari simili f'konċentrazzjonijiet ambjentali ferm aktar baxxi mill-valur li jiskatta l-azzjoni f'medda ta' nanogrammi. Il-Ġermanja ħasset li d-dejta pprovduta mhijiex adegwata biex wiehed jikkonkludi li altrenogest mhux se johloq riskju għall-ambjent u li hija meħtieġa ERA ta' Fażi II ibbażata fuq l-hekk imsejha 'however clause' tal-GL6 tal-VICH (Kooperazzjoni Internazzjonali dwar l-Armonizzazzjoni tal-Ħtiġiet Tekniċi għar-Registrazzjoni ta' Prodotti Veterinarji): Linja gwida dwar il-valutazzjonijiet tal-impatt ambjentali (VIA) għal prodotti mediċinali veterinarji - Fażi I<sup>1</sup>. Barra minn hekk, il-Ġermanja ħasset li fl-SPC huma neqsin miżuri xierqa għall-mitigazzjoni tar-riskji (RMM) b'riżultat tar-riskju mhux aċċettabbli li kien identifikat għall-organizmi akkwatiċi.

Dan ir-riferiment skont l-Artikolu 33(4) tad-Direttiva 2001/82/KE sar minħabba tħassib li l-applikant ma kienx wera b'mod sodisfaċenti s-sigurtà ambjentali ta' Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali minħabba nuqqas ta' dejta piviali li mingħajrha mhuwiex possibbli li wiehed jikkonkludi dwar is-sigurtà ambjentali tal-prodott.

## 2. Valutazzjoni tad-dejta pprezentata

Sabiex jindirizza t-tħassib imqajjem mir-riferiment, l-applikant ipprova ERA ta' Fażi I, referenzi mil-letteratura pubblika u ġustifikazzjoni xjentifika għaliex l-ERA tista' tieqaf fil-Fażi I u m'għandhiex tiġi invokata l-'however clause'. Ma kinux ikkunsidrati aktar miżuri ta' mitigazzjoni tar-riskju ħlief dawk proposti fil-proċedura diċentralizzata. Fl-aħħar nett, ġie pprovdut rapport espert li jiddiskuti l-ħtieġa għall-prodotti li fihom altrenogest fit-trobbija tal-majjali. Wara li kkunsidra d-dejta pprezentata, il-Kumitat ikkonkluda kif ġej dwar il-kwistjonijiet imqajma fin-notifika li rċieva minn Franza.

<sup>1</sup> VICH GL6: Linjagwida fuq il-valutazzjoni tal-impatt fuq l-ambjent (EIAs) għall-prodotti mediċinali veterinarji - Fażi 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. Applikazzjoni tal-‘however clause’ jew I-ERA tista’ tiegaf f’Fazi I**

F’din il-proċedura, il-Kumitat intalab jikkunsidra jekk fil-każ ta’ Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali, li bħala s-sustanza attiva fih ormon sintetiku (altrenogest), għandhiex tiġi applikata l-‘however clause’ u għandhiex tiġi pprovduta valutazzjoni tar-riskju ambjentali ta’ Fażi II imfassla apposta sabiex tivvaluta r-riskju potenzjali għall-ambjent minn Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali. Il-‘however clause’ msemmija hija dispożizzjoni fis-sezzjoni ta’ introduzzjoni tal-GL6 tal-VICH li tgħid “Fażi I tidentifika wkoll prodotti mediċinali veterinarji li jeħtieġu VIA aktar estensiva taħt Fażi II. Xi prodotti mediċinali veterinarji li altrimenti jistgħu jieqfu f’Fażi I jistgħu jkunu jeħtieġu informazzjoni ambjentali addizzjonali biex tindirizza tħassib partikolari assoċjat mal-attività u l-użu tagħhom.”

L-applikant ipprova ERA ta’ Fażi I, li fiha I-PEC<sub>hamrija</sub> inizjali għas-sustanza attiva kienet ikkalkulata 0.93 µg/kg għal sistemi miftuħa u 0.36 µg/kg għal sistemi magħluqa, li hija meqjusa bħala plawsibbli u aċċettabbli. Iż-żewġ valuri huma aktar baxxi mill-valur ta’ 100 µg/kg li jiskatta l-azzjoni. Għaldaqstant, l-applikant ikkonkluda li l-ERA tista’ tiegaf f’Fażi I. Barra minn hekk, l-applikant ipprova ġustifikazzjoni xjentifika għaliex m’għandhiex tiġi invokata l-‘however clause’ tal-GL6 tal-VICH.

L-applikant uża mudelli ta’ Relazzjoni struttura-attività kwantitattiva (mudelli QSAR) biex jikkalkula l-livelli ta’ eskrezzjoni ta’ altrenogest u qabbilhom mal-eskrezzjoni totali mkejla ta’ ġestaġen mill-majjali fil-letteratura pubblika. L-użu tal-QSAR huwa limitat ħafna u jirreferi biss għall-metaboliżmu, li huwa meqjus aċċettabbli. B’mod parallel mal-kalkolu tal-QSAR, l-applikant ikkunsidra l-aġħar każ fejn altrenogest ma jiġi metabolizzat xejn. Il-valuri kkalkulati għal altrenogest kienu 13.5 (fil-każ ta’ 80% metabolizmu) u 2.7 (fil-każ ta’ 0% metabolizmu) darbiet aktar baxxi mill-eskrezzjoni totali ta’ ġestaġen mill-majjali.

L-ilma tal-wiċċ għal altrenogest gie mmudellat bl-użu ta’ mudelli ta’ simulazzjoni FOCUS, li jużaw iż-żewġ xenarji (mudelli miftuħa u magħluqa) b’0% u 80% metabolizmu kull wieħed. Għad-DT<sub>50</sub> hamrija ntuża approċċ konservattiv ta’ 10 ijiem, ibbażat fuq il-half-lives irrapportati ta’ ormoni differenti. Għad-DT<sub>50</sub> ilma ntuża l-approċċ konservattiv ta’ 1000 jum. Dawn ix-xenarji wasslu għal PEC<sub>ilma tal-wiċċ</sub> li kienet tvarja minn 0.641 ng/l (għal sistema magħluqa bi 80% metabolizmu) sa 8.98 ng/l (għal sistema miftuħa b’0% metabolizmu). L-immudellar tal-konċentrazzjonijiet fl-ilma tal-wiċċ huwa prinċipalment aċċettat.

L-applikant argumenta li t-tagħbija ambjentali ta’ altrenogest hija paragonabbli ma’ ormoni oħra mkejla u pprova letteratura pubblikament disponibbli dwar il-konċentrazzjonijiet tal-effett ta’ ormoni differenti fil-medda baxxa ta’ ng/l, iżda ma pprova xejn dwar altrenogest. Id-dejta dwar l-effett b’altrenogest mhix disponibbli fid-dominju pubbliku. Il-letteratura ppubblikata li ġiet ipprezentata dwar l-istudji tal-effett għal tliet ormoni oħra, il-ġestaġens levonorgestrel, drospirinone u progesterone, qed tindika effetti avversi b’konċentrazzjonijiet ferm aktar baxxi mill-valur ta’ 100 µg/kg ta’ hamrija li jiskatta l-azzjoni. Iż-żewġ studji bl-aktar riżultati sensitivi juru effetti fl-amfibji u l-ħut diġà fl-aktar konċentrazzjoni baxxa tat-test ta’ 1.3 u 0.8 ng/l, rispettivament. Għalhekk, ma setgħetx tinkiseb NOEC f’dawn l-istudji. Dan jindika effetti avversi potenzjali tal-ormoni sterojdi fl-ambjent.

It-tħassib espress mill-SMK li kienu qegħdin joġġezzjonaw, rigward ir-riskju għall-organizmi akkwatiċi, mhuwiex marbut speċifikament mal-prodott Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali, iżda bl-istess mod għall-prodotti mediċinali veterinarji rilevanti kollha li fihom is-sustanza attiva altrenogest. F’April 2013 inbeda riferiment ta’ kategorija skont l-Artikolu 35 tad-Direttiva 2001/82/KE għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha li fihom altrenogest għall-għoti b’mod orali lill-majjali u liż-żwiemel, li l-kamp ta’ applikazzjoni tiegħu jinkludi wkoll lil Suifertil. Fi ħdan dan ir-riferiment hija mistennija s-sottomissjoni ta’ aktar dejta dwar l-ekotossicità u d-destin ambjentali. Din il-proċedura se tippermetti valutazzjoni tad-dejta kollha disponibbli u eżitu armonizzat fir-rigward tal-prodotti kollha kkonċernati.

# Valutazzjoni benefiċċji/riskji

## **Introduzzjoni**

Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali fih altrenogest bħala sustanza attiva. Altrenogest huwa ormon sterojd sintetiku, (pro)ġestaġen attiv oralment. Is-sustanza attiva hija inkluża fil-prodotti mediċinali veterinarji attwalment illiċenzjati f'diversi pajjiżi fl-Unjoni Ewropea għall-użu fil-majjali nisa u d-dwieb għas-sinkronizzazzjoni tas-saħna sesswali.

L-applikazzjoni inkwistjoni, ipprezentata permezz tal-proċedura diċentralizzata, hija applikazzjoni ġenerika skont l-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendata, li tirreferi għall-prodott ta' referenza Regumate soluzzjoni żejtnija 4 mg/ml.

## **Benefiċċju terapewtiku dirett**

Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali huwa maħsub għas-sinkronizzazzjoni tas-saħna sesswali f'majjali sesswalment maturi. L-effikaċja ta' Suifertil giet murija skont ir-regoli attwali matul il-proċedura diċentralizzata. L-effikaċja ma gietx valutata f'din il-proċedura ta' referenza.

## **Valutazzjoni tar-riskju**

Il-kwalità, is-sigurtà tal-annimali li fuqhom ser jintuża l-prodott, is-sigurtà tal-utenti u r-residwi ma ġewx valutati f'din il-proċedura ta' referenza, billi ma kien innotifikat l-ebda tħassib mill-Istat Membru ta' referenza.

## **Riskju ambjentali**

Kienet ipprovduta valutazzjoni tar-riskju ambjentali ta' Fażi I f'konformità mal-linji gwida rilevanti, li wriet li l-valur tal-PEC<sub>ħamrija</sub> għall-majjali ma jaqbiżx il-livell limitu tal-VICH ta' 100 µg/kg. Bl-użu tal-approċċ tar-residwu totali għall-annimali mrobbija b'mod intensiv, il-PEC<sub>ħamrija</sub> għall-majjali kienet stabbilita li hija 3.01 µg/kg u l-irfinar permezz ta' mudelli FOCUS wassal għal valuri ta' 0.93 µg/kg għal sistemi miftuħa u 0.36 µg/kg għal sistemi magħluqa.

L-istudji fil-letteratura ppubblikata dwar l-effetti ta' diversi ormoni għajr altrenogest fuq l-organiżmi akkwatiċi jindikaw effetti avversi b'konċentrazzjonijiet ferm aktar baxxi mill-valur ta' 100 µg/kg ta' ħamrija li jiskatta l-azzjoni. Fil-preżent mhuwiex possibbli li wieħed jikkonkludi jekk dawn is-sejbiet jistgħux jiġu estrapolati għal altrenogest.

Fi ħdan ir-riferiment li għaddej skont l-Artikolu 35 għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha li fihom altrenogest biex jingħataw b'mod orali lill-majjali u liż-żwiemel, hija mistennija li tiġi pprezentata aktar dejta dwar l-ekotossicità u d-destin ambjentali. Il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali se tiġi riveduta fi ħdan ir-riferiment skont l-Artikolu 35.

Billi ma hemm l-ebda tħassib speċifiku għall-prodott, identifikat għal Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali, li huwa differenti mill-prodotti mediċinali veterinarji l-oħra diġà awtorizzati, li fihom altrenogest, huwa meqjus xieraq li wieħed jistenna r-riżultat tar-riferiment li għaddej skont l-Artikolu 35 qabel ma jiġu previsti xi konkluzjonijiet differenti rigward il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali jew miżuri speċifiċi għal Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali.

## **Ġestjoni tar-riskju jew miżuri ta' mitigazzjoni**

It-twissijiet fil-letteratura dwar il-prodott jibqgħu tajbin f'dan il-mument fin-nuqqas ta' sejbiet ġodda. Mhumiex meħtieġa ġestjoni tar-riskju jew miżuri ta' mitigazzjoni ulterjuri b'riżultat ta' din il-proċedura ta' referenza.

### ***Evalwazzjoni tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju***

Abbażi tad-dejta attwalment disponibbli, u fl-istennija ta' valutazzjoni aktar fil-fond tal-valutazzjoni tar-riskju ambjentali li qed issir fi ħdan riferiment li għaddej skont l-Artikolu 35, f'dan il-mument il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali huwa meqjus bħala wieħed pożittiv.

## **Raġunijiet għall-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali**

Wara li kkunsidra d-dejta ġenerali kollha ppreżentata bil-miktub, is-CVMP ikkonkluda li ma hemm l-ebda tħassib speċifiku għall-prodott, identifikat għal Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali, li huwa differenti mill-prodotti mediċinali veterinarji l-oħra diġà awtorizzati, li fihom altrenogest. Huwa meqjus xieraq li wieħed jistenna r-riżultat tar-riferiment li għaddej skont l-Artikolu 35 qabel ma jiġu previsti xi miżuri speċifiċi għal Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali

Għalhekk, is-CVMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Suifertil 4 mg/ml Soluzzjoni Orali għall-Majjali li s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif tiegħu huma ppreżentati fl-Anness III tal-opinjoni tas-CVMP.

## **Anness III**

### **Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikkettar u fuljett ta' tagħrif**

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott validu, tikkettar u fuljett ta' tagħrif huma l-verżjonijiet finali miksuba matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni.