

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van het diergeneesmiddel, diersoorten, toedieningsweg, aanvrager in de lidstaten

Lidstaat	Aanvrager	Naam	Werkzaam bestanddeel	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Oostenrijk	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Duitsland	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Orale oplossing	Varkens (geslachtsrijpe gelten)	Voor oraal gebruik als topdressing
Frankrijk	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Duitsland	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Orale oplossing	Varkens (geslachtsrijpe gelten)	Voor oraal gebruik als topdressing
Duitsland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Duitsland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Orale oplossing	Varkens (geslachtsrijpe gelten)	Voor oraal gebruik als topdressing
Hongarije	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Duitsland	Suifertil 4 mg/ml belsóleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Orale oplossing	Varkens (geslachtsrijpe gelten)	Voor oraal gebruik als topdressing
Nederland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Duitsland	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Orale oplossing	Varkens (geslachtsrijpe gelten)	Voor oraal gebruik als topdressing
Polen	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Duitsland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Orale oplossing	Varkens (geslachtsrijpe gelten)	Voor oraal gebruik als topdressing
Roemenië	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Duitsland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Orale oplossing	Varkens (geslachtsrijpe gelten)	Voor oraal gebruik als topdressing

Lidstaat	Aanvrager	Naam	Werkzaam bestanddeel	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedieningsweg
Spanje	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Duitsland	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Orale oplossing	Varkens (geslachtsrijpe gelten)	Voor oraal gebruik als topdressing
Verenigd Koninkrijk	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Duitsland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Orale oplossing	Varkens (geslachtsrijpe gelten)	Voor oraal gebruik als topdressing

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen van Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens en verwante namen

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens

1. Inleiding

Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens bevat als werkzaam bestanddeel altrenogest. Altrenogest is een synthetisch steroïdhormoon, een oraal werkzaam progestageen. Deze stof wordt toegepast in diergeneesmiddelen die op dit moment voor zoötechnische doeleinden (oestrussynchronisatie) in de Europese Unie zijn goedgekeurd voor gelten en merries. De voorgestelde indicatie voor Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens is synchronisatie van de oestrus bij geslachtsrijpe gelten.

De aanvrager heeft een aanvraag ingediend voor een gedecentraliseerde procedure voor Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens. Dit betreft een generieke aanvraag krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, en verwijst naar het referentiemiddel Regumate olieachtige oplossing 4 mg/ml. De rapporterende lidstaat is Frankrijk en de acht betrokken lidstaten zijn Duitsland, Hongarije, Nederland, Oostenrijk, Polen, Roemenië, Spanje en het Verenigd Koninkrijk.

De door de aanvrager uitgevoerde fase I-milieurisicobeoordeling (*environmental risk assessment*, ERA) voor Suifertil wees op een voorspelde concentratie in het milieu (*predicted environmental concentration*, PEC) in de bodem lager dan de waarde van 100 µg werkzame stof per kg bodem waarbij een fase II-ERA in gang wordt gezet, en daarom werden er geen verdere beoordelingen uitgevoerd. Duitsland uitte zijn bezorgdheid over een mogelijk ernstig risico voor het milieu aangezien het werkzame bestanddeel een steroïdhormoon is en uit gegevens uit openbaar toegankelijke literatuur blijkt dat andere steroïden met een vergelijkbare molecuulstructuur een hoog risico voor in het water levende organismen meebrengen bij concentraties in het milieu die ruim onder de drempelwaarde in het nanogramgebied liggen. Duitsland was van oordeel dat de overgelegde gegevens ontoereikend waren om op grond daarvan te concluderen dat altrenogest geen risico voor het milieu inhoudt en dat een toegesneden fase II-ERA op grond van de zogenaamde 'tenzij-clausule' van VICH-richtsnoer GL6 (Richtsnoer inzake milieueffectbeoordeling voor diergeneesmiddelen – fase I)¹ noodzakelijk is. Bovendien was Duitsland van oordeel dat in de samenvatting van de productkenmerken passende risicobeperkende maatregelen ontbreken in verband met het vastgestelde onaanvaardbare risico voor in het water levende organismen.

Deze verwijzing krachtens artikel 33, lid 4, van Richtlijn 2001/82/EG vond plaats vanwege bedenkingen dat de aanvrager de milieuveiligheid van Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens niet voldoende had aangetoond doordat belangrijke gegevens ontbraken die nodig zijn om conclusies te trekken over de milieuveiligheid van het middel.

2. Beoordeling van de ingediende gegevens

In verband met de uit de verwijzing naar voren gekomen punten van zorg legde de aanvrager het volgende over: een fase I-ERA, referenties uit de openbare literatuur en een wetenschappelijke rechtvaardiging waarom de ERA kan stoppen bij fase I en de 'tenzij-clausule' niet hoeft te worden toegepast. Er werden geen verdere risicobeperkende maatregelen overwogen dan degene die zijn voorgesteld in de gedecentraliseerde procedure. Ten slotte werd een deskundigenrapport overgelegd waarin de noodzaak van altrenogest bevattende geneesmiddelen in de varkenshouderij wordt

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

besproken. Rekening houdend met de ingediende gegevens heeft het Comité het volgende besloten over de kwesties die in de van Frankrijk ontvangen kennisgeving waren aangevoerd.

2.2 Toepassing van de 'tenzij-clausule' of kan de ERA stoppen bij fase I

Tijdens deze procedure werd het Comité gevraagd te overwegen of in het geval van Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens, dat als werkzame stof een synthetisch hormoon (altrenogest) bevat, de 'tenzij-clausule' dient te worden toegepast en een toegesneden fase II-milieurisicobeoordeling dient te worden overgelegd om het mogelijke risico van Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens voor het milieu te beoordelen. De genoemde 'tenzij-clausule' is een bepaling in de inleiding van VICH GL6 waarin staat vermeld dat "Fase I ook diergeneesmiddelen identificeert waarvoor een uitgebreidere milieueffectbeoordeling onder fase II noodzakelijk is. Voor sommige diergeneesmiddelen waarbij anders zou kunnen worden gestopt bij fase I, kan aanvullende milieu-informatie vereist zijn in verband met bepaalde punten van zorg die samenhangen met hun activiteit en gebruik."

De aanvrager legde een fase I-ERA over, waarin werd berekend dat $PEC_{\text{bodem}}^{\text{initieel}}$ voor het werkzame bestanddeel 0,93 µg/kg bedroeg voor open systemen en 0,36 µg/kg voor gesloten systemen, wat wordt beschouwd als aannemelijk en aanvaardbaar. Beide waarden liggen onder de drempelwaarde van 100 µg/kg. De aanvrager concludeerde daaruit dat de ERA kan stoppen bij fase I. Daarnaast legde de aanvrager een wetenschappelijke rechtvaardiging over waarom de 'tenzij-clausule' van VICH GL6 niet hoeft te worden toegepast.

De aanvrager berekende met behulp van kwantitatieve structuur-activiteitsrelatiemodellen (QSAR-modellen) de excretiewaarden van altrenogest en vergeleek deze met de in de openbare literatuur gerapporteerde gemeten totale gestageenexcretie door varkens. Het gebruik van QSAR is zeer beperkt en heeft alleen betrekking op het metabolisme, wat aanvaardbaar wordt geacht. Parallel aan de QSAR-berekening heeft de aanvrager het worstcasescenario bestudeerd, waarbij altrenogest helemaal niet wordt gemetaboliseerd. De berekende waarden voor altrenogest waren 13,5 (bij 80% metabolisme) en 2,7 (bij 0% metabolisme) keer lager dan de totale gestageenexcretie door varkens.

De oppervlaktewaterconcentraties voor altrenogest werden gemodelleerd met behulp van FOCUS-simulatiemodellen, waarbij de twee scenario's (open en gesloten modellen) met elk 0% en 80% metabolisme werden gebruikt. Voor $DT_{50 \text{ bodem}}$ werd een conservatieve benadering van 10 dagen gebruikt op basis van gerapporteerde halfwaardetijden van verschillende hormonen. Voor de $DT_{50 \text{ water}}$ werd de conservatieve benadering van 1 000 dagen gebruikt. Deze scenario's gaven een $PEC_{\text{oppervlaktewater}}$ die uiteenliep van 0,641 ng/l (voor een gesloten systeem met 80% metabolisme) tot 8,98 ng/l (voor een open systeem met 0% metabolisme). De modellering van de oppervlaktewaterconcentraties wordt in hoofdzaak aanvaard.

De aanvrager stelde dat de milieubelasting van altrenogest vergelijkbaar is met die van andere gemeten hormonen, en legde openbaar toegankelijke literatuur over met betrekking tot effectconcentraties van verschillende hormonen in het lage concentratiegebied (ng/l), maar niet van altrenogest. Er zijn geen openbaar toegankelijke effectgegevens met altrenogest beschikbaar. De ingediende gepubliceerde literatuur over effectonderzoek voor drie andere hormonen, de gestagenen levonorgestrel, drospirenon en progesteron, duidt op schadelijke effecten bij concentraties die ruim onder de drempelwaarde van 100 µg/kg bodem liggen. De twee onderzoeken met de gevoeligste resultaten laten bij amfibieën en vissen al effecten zien bij de laagste testconcentratie van respectievelijk 1,3 en 0,8 ng/l. Daarom kon uit deze onderzoeken geen NOEC worden afgeleid. Dit wijst op potentiële schadelijke effecten van steroïdhormonen in het milieu.

De door de betrokken lidstaat die bezwaar maakte aangevoerde punten van zorg ten aanzien van het risico voor in het water levende organismen hebben niet specifiek betrekking op het middel Suifertil

4 mg/ml orale oplossing voor varkens, maar evenzeer op alle relevante diergeneesmiddelen die de werkzame stof altrenogest bevatten. In april 2013 is een klassenverwijzing krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG in gang gezet voor alle altrenogest bevattende diergeneesmiddelen voor orale toediening aan varkens en paarden, waaronder ook Suifertil valt. In het kader van deze verwijzing zullen naar verwachting verdere ecotoxiciteitsgegevens en gegevens over verspreiding in het milieu worden ingediend. Deze procedure zal leiden tot een beoordeling van alle beschikbare gegevens en een geharmoniseerde uitkomst met betrekking tot alle desbetreffende middelen.

Baten-risicobeoordeling

Inleiding

Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens bevat als werkzaam bestanddeel altrenogest. Altrenogest is een synthetisch steroïdhormoon, een oraal werkzaam (pro)gestageen. De werkzame stof wordt gebruikt in diergeneesmiddelen die momenteel voor synchronisatie van de oestrus in verscheidene landen in de Europese Unie zijn goedgekeurd voor gebruik bij gelten en merries.

De betreffende aanvraag, die is ingediend via de gedecentraliseerde procedure, is een generieke aanvraag krachtens artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, en verwijst naar het referentiemiddel Regumate olieachtige oplossing 4 mg/ml.

Direct therapeutisch voordeel

Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens is bedoeld voor synchronisatie van de oestrus bij geslachtsrijpe varkens. De werkzaamheid van Suifertil is conform de thans geldende regels aangetoond tijdens de gedecentraliseerde procedure. De werkzaamheid werd niet beoordeeld tijdens deze verwijzingsprocedure.

Beoordeling van de risico's

De kwaliteit, doeldiergeveiligheid, veiligheid voor de gebruiker en residuen werden in deze verwijzingsprocedure niet beoordeeld aangezien er geen punten van zorg waren gemeld door de rapporterende lidstaat.

Milieurisico

Conform de relevante richtsnoeren werd een fase I-milieurisicobeoordeling overgelegd, waaruit bleek dat de PEC_{bodem} -waarde voor varkens niet hoger is dan de VICH-drempelwaarde van 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Door hantering van het principe van het totale residu voor intensief gefokte dieren is vastgesteld dat de PEC_{bodem} voor varkens 3,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bedroeg, en na verfijning door middel van FOCUS-modellen gaf dit waarden van 0,93 $\mu\text{g}/\text{kg}$ voor open systemen en 0,36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ voor gesloten systemen.

Onderzoeken in de gepubliceerde literatuur over de effecten van een aantal andere hormonen dan altrenogest op in het water levende organismen duiden op schadelijke effecten bij concentraties die ruim onder de drempelwaarde van 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bodem liggen. Het is op dit moment niet mogelijk te concluderen of deze bevindingen kunnen worden geëxtrapoleerd naar altrenogest.

Binnen de lopende verwijzing krachtens artikel 35 voor alle altrenogest bevattende diergeneesmiddelen voor orale toediening aan varkens en paarden zullen naar verwachting verdere ecotoxiciteitsgegevens en gegevens over verspreiding in het milieu worden ingediend. De milieurisicobeoordeling zal worden beoordeeld in het kader van de verwijzing krachtens artikel 35.

Aangezien voor Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens geen andere productspecifieke punten van zorgen zijn vastgesteld dan voor de andere, reeds goedgekeurde, altrenogest bevattende diergeneesmiddelen, wordt het passend geacht om de uitkomst van de lopende verwijzing krachtens artikel 35 af te wachten alvorens voor Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens andere conclusies met betrekking tot de milieurisicobeoordeling of specifieke maatregelen te overwegen.

Risicobeheermaatregelen of risicobeperkende maatregelen

De waarschuwingen in de literatuur over het middel blijven op dit moment passend daar er geen nieuwe bevindingen zijn geconstateerd. Er zijn geen verdere risicobeheermaatregelen of risicobeperkende maatregelen vereist als gevolg van deze verwijzingsprocedure.

Beoordeling van de baten-risicoverhouding

Op grond van de op dit moment beschikbare gegevens en in afwachting van een meer diepgaande beoordeling van de milieurisicobeoordeling in het kader van een lopende verwijzing krachtens artikel 35, wordt de baten-risicoverhouding voor Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens op dit moment als positief beschouwd.

Redenen voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen van Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens

Na beoordeling van alle schriftelijk ingediende gegevens heeft het CVMP geconcludeerd dat er voor Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens geen andere productspecifieke punten van zorgen zijn vastgesteld dan voor de andere, reeds goedgekeurde, altrenogest bevattende diergeneesmiddelen. Het wordt passend geacht om de uitkomst van de lopende verwijzing krachtens artikel 35 af te wachten alvorens specifieke maatregelen te overwegen voor Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens.

Het CVMP heeft derhalve geadviseerd een vergunning voor het in de handel brengen van Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens te verlenen, waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter worden weergegeven in bijlage III van het CVMP-advies.

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

De geldige samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de eindversies die tot stand kwamen tijdens de door de Coördinatiegroep gevolgde procedure.