

## **Aneks I**

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy  
weterynaryjnego produktu leczniczego, gatunków zwierząt,  
dróg podania, podmiotów odpowiedzialnych posiadających  
pozwolenie na dopuszczenie wnioskodawców w państwach  
członkowskich**

<b>Państwo członkowskie</b>	<b>Wnioskodawca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Substancja czynna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Gatunki zwierząt</b>	<b>Droga podawania</b>
Austria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Niemcy	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Roztwór doustny	Świnie (dojrzałe płciowo loszek)	Podanie doustne, Przez posypanie
Francja	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Niemcy	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Roztwór doustny	Świnie (dojrzałe płciowo loszek)	Podanie doustne, Przez posypanie
Niemcy	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Niemcy	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Roztwór doustny	Świnie (dojrzałe płciowo loszek)	Podanie doustne, Przez posypanie
Węgry	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Niemcy	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Roztwór doustny	Świnie (dojrzałe płciowo loszek)	Podanie doustne, Przez posypanie
Holandia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Niemcy	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Roztwór doustny	Świnie (dojrzałe płciowo loszek)	Podanie doustne, Przez posypanie
Polska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Niemcy	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Roztwór doustny	Świnie (dojrzałe płciowo loszek)	Podanie doustne, Przez posypanie
Rumunia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Niemcy	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Roztwór doustny	Świnie (dojrzałe płciowo loszek)	Podanie doustne, Przez posypanie

<b>Państwo członkowskie</b>	<b>Wnioskodawca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Substancja czynna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postać farmaceutyczna</b>	<b>Gatunki zwierząt</b>	<b>Droga podawania</b>
Hiszpania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Niemcy	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Roztwór doustny	Świnie (dojrzałe płciowo loszek)	Podanie doustne, Przez posypanie
Wielka Brytania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Niemcy	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Roztwór doustny	Świnie (dojrzałe płciowo loszek)	Podanie doustne, Przez posypanie

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń i produktów z nim związanych pod różnymi nazwami**

# Ogólne podsumowanie oceny naukowej leku Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla trzody chlewnej

## 1. Wprowadzenie

Lek Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń zawiera jako składnik czynny altrenogest. Altrenogest jest syntetycznym hormonem steroidowym, progestagenem aktywnym przy podawaniu doustnym. Wchodzi on w skład leków weterynaryjnych aktualnie dopuszczonych w Unii Europejskiej dla loch i klaczy do celów zootechnicznych (synchronizacja rui). Proponowanym wskazaniem leku Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń jest synchronizacja rui u loch dojrzałych płciowo.

Wnioskodawca złożył podanie o procedurę zdecentralizowaną dotyczącą leku Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla trzody chlewnej. Jest to wniosek ogólny, zgodnie z artykułem 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE z późniejszymi zmianami, dotyczący produktu referencyjnego – produktu Regumate roztwór oleisty 4 mg/ml. Referencyjnym państwem członkowskim (RMS) jest Francja, a sprawa dotyczy 8 zainteresowanych państw członkowskich (CMS): Austrii, Niemiec, Węgier, Holandii, Polski, Rumunii, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii.

Faza I oceny zagrożenia dla środowiska (ERA) przeprowadzona przez wnioskodawcę produktu Suifertil wykazała przewidywane stężenie w środowisku (PEC) w glebie poniżej progu wymuszającego fazę II ERA, który wynosi 100 µg substancji czynnej na kg gleby, co oznacza, że dalsza ocena nie została przeprowadzona. Niemcy wyraziły obawy związane z potencjalnie poważnym zagrożeniem dla środowiska, gdyż składnik czynny jest hormonem steroidowym, a dane z publicznie dostępnej literatury wykazują wysokie ryzyko dla organizmów wodnych związane ze stosowaniem innych steroidów o podobnej strukturze cząsteczkowej w stężeniach w środowisku rzędu nanogramów, czyli znacznie niższych, niż wartość progowa. Niemcy stwierdziły, że dostarczone dane nie są wystarczające do wyciągnięcia wniosku, iż altrenogest nie będzie stanowić zagrożenia dla środowiska i że konieczna jest szczegółowa faza II ERA, na podstawie tzw. „klauzuli wyjątku” wytycznej VICH GL6: Wytyczne do procedury i wykonywania ocen oddziaływania na środowisko (EIA) weterynaryjnych produktów leczniczych – Faza I<sup>1</sup>. Ponadto Niemcy zauważyły, że w konsekwencji stwierdzonego niedopuszczalnego działania toksycznego dla organizmów wodnych SPC nie zawiera odpowiednich środków zmniejszających ryzyko (RMM).

Ta procedura wyjaśniająca na mocy artykułu 33 ust. 4 dyrektywy 2001/82/WE jest wynikiem wątpliwości co do braku zadowalającego wykazania przez wnioskodawcę bezpieczeństwa środowiskowego preparatu Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń z racji braku najważniejszych danych, bez których nie można przeprowadzić oceny bezpieczeństwa tego produktu dla środowiska.

## 2. Ocena przedstawionych danych

W celu odpowiedzi na wątpliwości zgłoszone w ramach odwołania wnioskodawca dostarczył dane z fazy I ERA, odniesienia z publicznie dostępnego piśmiennictwa oraz uzasadnienie naukowe, dlaczego można zatrzymać ERA na fazie I i dlaczego nie można powoływać się na „klauzulę wyjątku”. Nie rozważono innych środków zmniejszających ryzyko, niż zaproponowane w ramach procedury zdecentralizowanej. Na koniec dostarczono raport ekspertów, który omawia konieczność stosowania produktów zawierających altrenogest w hodowli trzody chlewnej. Po rozważeniu przedstawionych danych Komitet w sprawie kwestii podniesionych w nocie otrzymanej od Francji ustalił co następuje.

<sup>1</sup> VICH GL6: Wytyczne do procedury i wykonywania ocen oddziaływania na środowisko (EIAS) weterynaryjnych produktów leczniczych – Faza 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 Zastosowanie „klauzuli wyjątku”, czyli czy można zatrzymać ERA na fazie I**

W tej procedurze poproszono Komitet o rozważenie, czy w przypadku leku Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń, który zawiera jako substancję czynną syntetyczny hormon (altrenogest) należy zastosować „klauzulę wyjątku” i czy w celu oceny potencjalnego zagrożenia dla środowiska leku Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń należy dostarczyć dane fazy II szczegółowej oceny zagrożenia dla środowiska. Wspomniana „klauzula wyjątku” jest warunkiem w części wstępnej wytycznej VICH GL6, który brzmi „Faza I określa również VMP, które wymagają dokładniejszej EIA pod postacią fazy II. Niektóre VMP, w przypadku których można by z innych względów poprzestać na fazie I, mogą wymagać dodatkowych informacji środowiskowych, aby rozstrzygnąć określone wątpliwości związane z ich działaniem i zastosowaniem”.

Wnioskodawca dostarczył dane z fazy I ERA, wskazujące, że  $PEC_{\text{początkowe w glebie}}$  składnika czynnego wynosi 0,93  $\mu\text{g/kg}$  w układach otwartych oraz 0,36  $\mu\text{g/kg}$  w układach zamkniętych, co uważa się za wiarygodne i dopuszczalne. Obydwie wartości są niższe niż wartość progowa, wynosząca 100  $\mu\text{g/kg}$ . W związku z tym wnioskodawca doszedł do wniosku, że ERA można zatrzymać na fazie I. Oprócz tego wnioskodawca przedstawił naukowe uzasadnienie, dlaczego nie należy powoływać się na „klauzulę wyjątku” wytycznej VICH GL6.

Wnioskodawca do obliczenia poziomów wydalanego altrenogestu użył ilościowych modeli zależności struktura-aktywność (QSAR) i porównał te wartości ze zmierzonym całkowitym stężeniem gestagenów wydalanych przez świnię, opisanym w publicznie dostępnym piśmiennictwie. Zastosowanie metod QSAR jest bardzo ograniczone i dotyczy wyłącznie metabolizmu, co zostało uznane za dopuszczalne. Jednocześnie z obliczeniami QSAR wnioskodawca rozważył najgorszy scenariusz, w którym altrenogest nie jest wcale metabolizowany. Obliczone wartości altrogenestu były 13,5 (w przypadku metabolizmu w 80%) i 2,7 (w przypadku metabolizmu w 0%) razy niższe, niż całkowite wydalanie gestagenów u trzody chlewnej.

Modelowano stężenie altrenogestu w wodach powierzchniowych z zastosowaniem modeli symulacyjnych FOCUS w dwóch scenariuszach (modele otwarty i zamknięty), za każdym razem przy założeniu metabolizmu w 0% i 80%. W przypadku  $DT_{50 \text{ gleba}}$  zastosowano konserwatywne, polegające na przyjęciu 10 dni podejście, opierające się opisywanych czasach półtrwania różnych hormonów. W przypadku  $DT_{50 \text{ woda}}$  zastosowano podejście konserwatywne, przy założeniu 1000 dni. W tych scenariuszach obliczono  $PEC_{\text{w wodach powierzchniowych}}$  w zakresie od 0,641 ng/l (w systemie zamkniętym z metabolizmem w 80%) do 8,98 ng/l (w systemie otwartym z metabolizmem w 0%). Modelowanie stężeń w wodach powierzchniowych generalnie jest dopuszczalne.

Wnioskodawca argumentował, że obciążenie środowiska altrogenestem jest porównywalne do innych hormonów, których stężenia zostały zmierzone, przy czym udostępnione publicznie w piśmiennictwie stężenia różnych hormonów wywierające wpływ środowiskowy zawierają się w dolnych zakresach ng/l, natomiast brak jest opisów altrenogestu. Dane wpływu altrenogestu nie są dostępne w piśmiennictwie ogólnodostępnym. Dostarczone opublikowane piśmiennictwo dotyczące badań wpływu trzech innych hormonów – gestagenów: lewonorgestrelu, drospirononu i progesteronu – wskazują, że ich działanie niepożądane obserwuje się przy stężeniach znacznie poniżej wartości progowej 100  $\mu\text{g/kg}$  gleby. Dwa badania, w których uzyskane wyniki wykazały większą niż w innych badaniach wrażliwość organizmów, wskazują na działanie na płazy i ryby już w najniższych badanych stężeniach, odpowiednio 1,3 i 0,8 ng/l. Dlatego też nie można w tych badaniach określić NOEC. Oznacza to możliwość potencjalnego wystąpienia zdarzeń niepożądanych w środowisku indukowanych hormonami steroidowymi.

Wątpliwości wyrażone przez zgłaszające sprzeciw CMS względem zagrożenia dla organizmów wodnych nie odnoszą się konkretnie do produktu Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń, ale jednakowo do

wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną altrenogest. W kwietniu 2013 r. rozpoczęto procedurę odwoławczą dotyczącą klasy na mocy artykułu 35 dyrektywy 2001/82/WE, dotyczącą wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających altrenogest do podawania doustnego dla trzody chlewnej i koni, do których również zalicza się Suifertil. W ramach tej procedury odwoławczej oczekuje się przesłania dokładniejszych danych dotyczących ekotoksyczności oraz dalszych losów w środowisku. Ta procedura umożliwi ocenę całości dostępnych danych oraz zharmonizowanego wyniku odnośnie do wszystkich objętych nią produktów.

# Ocena stosunku korzyści do ryzyka

## ***Wprowadzenie***

Lek Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń jako składnik czynny zawiera altrenogest. Altrenogest jest syntetycznym hormonem steroidowym, progestagenem aktywnym doustnie. Ta substancja czynna wchodzi w skład leków weterynaryjnych aktualnie dopuszczonych w kilku krajach Unii Europejskiej do stosowania w celu synchronizacji rui u loch i klaczy.

Omawiany wniosek, przedłożony w ramach procedury zdecentralizowanej, jest wnioskiem ogólnym, zgodnym z artykułem 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE z późniejszymi zmianami, dotyczącym produktu referencyjnego - produktu Regumate roztwór oleisty 4 mg/ml.

## ***Bezpośrednie korzyści z leczenia***

Lek Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń jest wskazany do synchronizacji rui u loch dojrzałych płciowo. Podczas procedury zdecentralizowanej wykazano skuteczność preparatu Suifertil zgodnie z aktualnymi zasadami. W ramach tej procedury wyjaśniającej nie oceniano skuteczności.

## ***Ocena ryzyka***

W ramach niniejszej procedury wyjaśniającej nie oceniano jakości, bezpieczeństwa dla zwierząt docelowych, bezpieczeństwa dla użytkownika ani pozostałości, gdyż referencyjne państwo członkowskie nie zgłosiło takich zastrzeżeń.

## ***Ocena zagrożenia dla środowiska***

Dostarczono dane fazy I oceny zagrożenia dla środowiska przeprowadzonej zgodnie ze stosownymi wytycznymi, które wykazały, że wartość  $PEC_{w\text{ glebie}}$  dla trzody chlewnej nie przekracza wartości progowej wg VICH, która wynosi 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Stosując strategię uwzględniania całkowitej ilości pozostałości dla zwierząt hodowanych intensywnie, określono, że wartość  $PEC_{w\text{ glebie}}$  wynosi 3,01  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , a dodatkowe badania za pomocą modeli FOCUS dały wartości 0,93  $\mu\text{g}/\text{kg}$  w systemach otwartych i 0,36  $\mu\text{g}/\text{kg}$  w systemach zamkniętych.

Badania w opublikowanym piśmiennictwie dotyczące badań wpływu na organizmy wodne trzech innych hormonów innych niż altrenogestu wskazują, że ich działanie niepożądane występuje w stężeniach znacznie poniżej wartości progowej 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  gleby. Określenie, czy te wnioski można ekstrapolować na altrenogest, jest aktualnie niemożliwe.

Oczekuje się, że w ramach trwającej procedury odwoławczej na mocy artykułu 35, dotyczącej wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających altrenogest do podawania doustnego dla trzody chlewnej i koni, zostaną przedstawione bliższe dane dotyczące ekotoksyczności i dalszych losów w środowisku. Ocena zagrożenia dla środowiska będzie zweryfikowana w ramach procedury odwoławczej na mocy artykułu 35.

Ponieważ nie stwierdzono wątpliwości dotyczących konkretnie produktu Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń poza tymi, które dotyczą innych, już dopuszczonych do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających altrenogest, przed wyciągnięciem odrębnych wniosków dotyczących oceny zagrożenia dla środowiska czy też zaproponowaniem określonych działań w przypadku leku Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń uważa się za stosowne poczekanie na wyniki procedury odwoławczej na mocy artykułu 35.

### **Zarządzanie ryzykiem lub środki łagodzące**

Aktualnie, z racji braku nowych wniosków, ostrzeżenia zawarte w literaturze produktu pozostają obowiązujące. W niniejszej procedurze wyjaśniającej nie stwierdzono podstaw do zastosowania dodatkowego zarządzania ryzykiem lub środków łagodzących.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Na podstawie aktualnie dostępnych danych oraz w oczekiwaniu na bardziej szczegółową ocenę zagrożenia na środowiska w ramach trwającej procedury odwoławczej na mocy artykułu 35 aktualnie stosunek korzyści do ryzyka leku Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń uważa się za pozytywny.

## **Podstawy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń**

Po zapoznaniu się z całością przedstawionych danych na piśmie CVMP doszedł do wniosku, że nie stwierdzono wątpliwości dotyczących konkretnie produktu Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń poza tymi, które dotyczą innych, już dopuszczonych do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających altrenogest. Przed zaproponowaniem określonych działań w przypadku leku Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń uważa się za stosowne poczekanie na wyniki procedury odwoławczej na mocy artykułu 35.

Dlatego też CHMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie leku Suifertil 4 mg/ml roztwór doustny dla świń do obrotu, dla którego charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dołączona do opakowania zostały opisane w aneksie III do niniejszej opinii CVMP.

## **Aneks III**

### **Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań oraz ulotka dla użytkownika**

Zatwierdzona charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań oraz ulotka dla użytkownika są ostatecznymi wersjami ustalonymi w przebiegu procedury grupy koordynacyjnej.