

Anexo I

Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies alvo, via de administração, titulares da autorização de introdução no mercado nos Estados Membros

Estado-Membro UE/EEE	Ttitular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Áustria	Ceva Sante Animale La Ballastière - BP 126 33501 Libourne France	Altresyn 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Áustria	Intervet GmbH Siemensstraße 107 1210 Wien Austria	Regumate Equine 2.2 mg/ml Lösung zum Eingeben für Pferde	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral
Áustria	Virbac SA 1'ere Avenue 2065 m – LID 06516 Carros Cedex France	Virbagest 4 mg/ml, Lösung zum Eingeben für Schweine (Jungsauen)	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Áustria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Boesensell Germany	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Bélgica	Ceva Santé Animale N.V. Metrologielaan 6 1130 Brussel Belgium	Altresyn 4 mg/ml	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Bélgica	MSD Animal Health BVBA Lynx Binnenhof 5 1200 Brussel Belgium	Regumate 4 mg/ml	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttítular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Bélgica	MSD Animal Health BVBA Lynx Binnenhof 5 1200 Brussel Belgium	Regumate Equine 2,2 mg/ml	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral
Bélgica	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m - LID 06516 Carros Cedex France	Virbagest 4 mg/ml	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Bulgária	Ceva Animal Health Bulgaria, ul. Elemag 26, vh. B, et. 1, apt. 1 Sofia 1113 Bulgaria	АЛТРЕЗИН 4 мг/мл разтвор за перорално приложение/ ALTRESYN 4 mg/ml oral solution	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Bulgária	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m – LID 06516 Carros Cedex France	ВИРБАГЕСТ 4 мг/мл перорален разтвор за прасета/ VIRBAGEST 4 mg/ml oral solution for pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Chipre	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastiere 33500 Libourne France	ALTRESYN 4MG/ML ORAL SOLUTION FOR PIGS	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttitular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Chipre	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m – LID 06516 Carros Cedex France	VIRBAGEST 4MG/ML, ORAL SOLUTION FOR PIGS	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
República Checa	Ceva Animal Health Slovakia, s. r. o. Račianska 77 831 02 Bratislava Slovak Republic	ALTRESYN 4 mg/ml perorální roztok	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
República Checa	Intervet International B.V. Wim de Korverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Regumate Equine 2,2 mg/ml perorální roztok pro koně	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral
República Checa	Intervet International B.V. Wim de Korverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Regumate Porcine 4 mg/ml perorální roztok	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
República Checa	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m - LID 06516 Carros Cedex France	VIRBAGEST 4 mg/ml perorální roztok pro prasata	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttítular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Dinamarca	Intervet Danmark A/S. Postbox 66, Lautrupbjerg 2 DK-2750 Ballerup Denmark	Regumate Equine	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral
Dinamarca	Ceva Animal Health A/S, Ladegårdsvej 2 DK-7100 Vejle Denmark	Altresyn	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Estónia	Ceva Sante Animale ZI La Ballastiere 33500 Libourne France	Altresyn	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Finlândia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	REGUMATE EQUINE 2.2 mg/ml oraaliluios	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral
França	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	REGUMATE SOLUTION HUILEUSE A 4 POUR MILLE	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
França	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	REGUMATE EQUIN 2,2 MG/ML SOLUT ION BUVABLE POUR CHEVAUX	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttítular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
França	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere 33500 Libourne France	ALTRESYN	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
França	Virbac 1ère Avenue 2065 m - LID 06516 Carros Cedex France	VIRBAGEST 4 MG/ML SOLUTION BUV ABLE POUR PORCS	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
França	Intervet Rue Olivier de Serres Angers Technopole 49071 Beaucouze Cedex France	FOLLIPLAN	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
França	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden- Bösensell Germany	SYNCHROPLAN 4 MG/ML SOLUTION B UVABLE POUR PORCINS	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Alemanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden- Bösensell Germany	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttítular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Alemanha	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleißheim Germany	Regumate 4 mg/ml Lösung zum Eingeben	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Alemanha	Intervet Deutschland GmbH Feldstr. 1a D-85716 Unterschleißheim Germany	Regumate Equine 2,2 mg/ml	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral
Alemanha	CEVA Tiergesundheit GmbH Kanzlerstr. 4 D-40472 Düsseldorf Germany	Altresyn 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Alemanha	Virbac 1ère Avenue 2065 m - LID 06516 Carros Cedex France	Virbages 4 mg/ml	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Grécia	Intervet Hellas AE Ag.Dimitriou 63 17456 Alimos Attikis Greece	REGUMATE EQUINE	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttitular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Grécia	Ceva Hellas EPE Ag.Nikolaou 15 17455 Alimos Attikis Greece	ALTRESYN	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Grécia	Virbac SA France 1ère Avenue 2065 m - LID 06516 Carros Cedex France	VIRBAGEST	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Hungria	Ceva-Phylaxia Zrt. 1107 Budapest Szállás u. 5. Hungary	Altresyn 4 mg/ml belsőleges oldat	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Hungria	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	FolliPlan	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Hungria	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Regumate Equine 2,2 mg/ml belsőleges oldat lovaknak	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral
Hungria	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Regumate Porcine	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttítular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Hungria	Virbac 1ère avenue 2065 m - LID 06516 Carros Cedex France	VIRBAGEST 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Hungria	aniMedica GmgH, Im Südfeld 9 D-48308 Senden- Bösensell Germany	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertéseknek	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Irlanda	Ceva Sante Animale 10, avenue de La Ballastiere 33500 Libourne France	Altresyn 4 mg/ml oral solution	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Irlanda	Intervet Ireland Limited Magna Drive Magna Business Park Dublin 24 Ireland	Regumate Equine 2.2 mg/ml oral solution for horses	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral
Irlanda	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m - LID 06516 Carros Cedex France	VIRBAGEST 4 mg/ml oral solution for pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttitular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Itália	Ceva Salute Animale Viale Colleoni, 15 20864 Agrate Brianza Italy	Altresyn 4mg/ml	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Itália	Intervet International Wim de Korverstraat 35 P.O. Box 31 Boxmeer The Netherlands	Folliplan 4mg/ml soluzione orale per suini	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Itália	Intervet International Wim de Korverstraat 35 P.O. Box 31 Boxmeer The Netherlands	Regumate equini	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral
Itália	Intervet International Wim de Korverstraat 35 P.O. Box 31 Boxmeer The Netherlands	Regumate suini soluzione orale per suini	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Itália	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m – LID 06516 Carros Cedex France	Virbagest	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttitular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Letônia	Ceva Sante Animale ZI La Ballastiere 33500 Libourne France	Altresyn	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Lituânia	Ceva Sante Animale ZI La Ballastiere 33500 Libourne France	ALTRESYN 4 mg/ml geriamasis tirpalas	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Lituânia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Regumate Porcine, 0,4 % geriamasis tirpalas	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Malta	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Buckinghamshire MK7 7AJ United Kingdom	REGUMATE PORCINE	Altrenogest	0.4% w/w	Solução oral	Suínos	Oral
Países Baixos	Intervet Nederland BV Wim de Korverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Regumate pig	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Países Baixos	Intervet Nederland BV Wim de Korverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Regumate equine	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttítular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Países Baixos	Ceva Santé Animale B.V. Tiendweg 8c - 2671 SB Naaldwijk The Netherlands	Altresyn	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Países Baixos	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m – LID 06516 Carros Cedex France	Virbagest	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Países Baixos	Intervet Nederland BV Wim de Korverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Folliplan	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Países Baixos	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden- Bösensell Germany	Suifertil	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Noruega	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Regumate Equine	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral
Polónia	Ceva Animal Health Polska Sp. z o.o. Okrzei 1A Str. 03-715 Warsaw Poland	ALTRESYN	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttitular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Polónia	Intervet International B.V. Wim de Körverstraat B.V. 5831 AN Boxmeer The Netherlands	REGUMATE PORCINE 4 mg/ml roztwór doustny dla świń	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Polónia	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m - LID 06516 Carros Cedex France	VIRBAGEST 4 mg/ml roztwór doustny dla świń	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Polónia	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden - Bösensell Germany	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Portugal	Ceva Saúde Animal Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda. Rua Doutor António Loureiro Borges, nº 9/9A, 9ºA Miraflores - 1495-131 Algés Portugal	ALTRESYN 4 mg/ml solução oral	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Portugal	MSD Animal Health Lda Quinta da Fonte Edificio Vasco da Gama, 19 2770-192 Paço de Arcos Portugal	Regumate Equinos, 2,2 mg/ml solução oral para cavalos	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral

Estado-Membro UE / EEE	Ttitular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Portugal	Virbac S.A. 1ère avenue - 2065 m - L.I.D. 06516 Carros Cedex France	Virbages 4 mg/ml solução oral para suínos	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Roménia	Ceva Sante Animale Z.I. La Ballastiere 33500 Libourne France	Altresyn	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Roménia	Intervet International B.V Wim de Korverstr.35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Regumate porcine 0,4% solution	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Roménia	Virbac SA 1ère Avenue 2065 m - LID 06516 Carros Cedex France	Virbages 4 mg/ml	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Roménia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden - Bösensell Germany	Suifertil 4mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Eslováquia	Ceva AH Slovakia Račianska 77, 831 02 Bratislava Slovak Republic	Altresyn 4 mg/ml MRP perorálny roztok	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttitular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Eslováquia	Intervet Ltd Cookstown Tallaght Dublin 24 Ireland	Regumate Equine 2.2 mg/ml perorálny roztok pre kone	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral
Eslováquia	Ceva Santé Animale 10 avenue de La Ballastière 33500 Libourne France	ALTRESYN 4 mg/ml peroralna raztopina	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Espanha	Laboratorios Intervet S.A. Polig. Industrial El Montalvo Parcela 39 Carbajosa de la Sagrada (Salamanca) 37188 Spain	REGUMATE EQUINO 2,2 mg/ml SOLUCION ORAL PARA CABALLOS	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral
Espanha	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Pol. Ind. El Montalvo I C/ Zeppelin, 6 Parcela 38 Carbajosa de la Sagrada (Salamanca) 37008 Spain	REGUMATE PORCINO SOLUCION ORAL	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttítular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Espanha	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Pol. Ind. El Montalvo I C/ Zeppelin, 6 Parcela 38 Carbajosa de la Sagrada (Salamanca) 37008 Spain	REGUMATE PORCINO EMULSION ORAL	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Espanha	Virbac S.A. 1ère Avenue 2065 m – LID Carros Cedex 06516 France	VIRBAGEST 4 mg/ml SOLUCION ORAL PARA CERDOS	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Espanha	Ceva Salud Animal, S.A. Carabela La Niña nº 12, 5ª planta 08017 Barcelona Spain	ALTRESYN	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Espanha	Merck Sharp & Dohme Animal Health S.L. Pol. Ind. El Montalvo I C/ Zeppelin, 6 Parcela 38 Carbajosa de la Sagrada (Salamanca) 37008 Spain	FOLIPLAN	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttitular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Espanha	aniMedica GmbH Im Sudfeld 48308 Senden-Bosensell Germany	SUIFERTIL 4 MG/ML SOLUCION ORAL PARA CERDOS	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Reino Unido	Ceva Animal Health Ltd Unit 3 Anglo Office Park White Lion Road Amersham Buckinghamshire HP7 9FB United Kingdom	Altresyn 4 mg/ml Oral Solution	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Reino Unido	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Buckinghamshire MK7 7AJ United Kingdom	Folliplan, 0.4% w/v Oral Solution	Altrenogest	0.4% w/v	Solução oral	Suínos	Oral
Reino Unido	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Buckinghamshire MK7 7AJ United Kingdom	Regumate Equine 2.2 mg/ml Oral Solution for Horses	Altrenogest	2.2 mg/ml	Solução oral	Equinos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Ttitular da autorização de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies animais	Via administração
Reino Unido	Intervet UK Ltd Walton Manor Walton Milton Keynes Buckinghamshire MK7 7AJ United Kingdom	Regumate Porcine, 0.4% w/v Oral Solution	Altrenogest	0.4% w/v	Solução oral	Suínos	Oral
Reino Unido	aniMedica GmbH Im Sudfeld 48308 Senden-Bosensell Germany	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral
Reino Unido	Virbac S.A. 1ère avenue 2065 m - LID 06516 Carros Cedex France	Virbagest 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Suínos	Oral

Anexo II

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários que contêm altrenogest para administração por via oral a suínos e equinos (ver Anexo I)

1. Introdução

O altrenogest é uma hormona esteroide sintética, um progestagénio oralmente ativo. Está incluído nos medicamentos veterinários atualmente autorizados na União Europeia para uso em marrãs e éguas para efeitos zootécnicos (sincronização do ciclo estral).

De acordo com a norma orientadora do CVMP relativa à avaliação do impacto ambiental de medicamentos veterinários que complementa as normas orientadoras GL6 e GL38 da VICH¹, quando «*são esperados efeitos ambientais adversos do uso de medicamentos, pode ser efetuada uma avaliação adicional da possível exposição ambiental, mesmo se a aplicação direta da orientação de Fase I indicar dispensa de testes adicionais.*» Esta disposição implica que alguns medicamentos, que não cumprem o valor-limite para entrar numa avaliação do risco ambiental (ARA) de Fase II, podem, no entanto, exigir avaliação adicional para tratar especificamente das preocupações relacionadas com a sua atividade e utilização.

A Alemanha manifestou receios de que os medicamentos veterinários que contêm altrenogest possam apresentar um potencial risco grave para o ambiente na medida em que, por um lado, a substância ativa é uma hormona esteroide e, por outro lado, os dados derivados da literatura disponível demonstram um risco elevado para organismos aquáticos por parte de outros esteroides com uma estrutura molecular semelhante. A Alemanha considerou que, embora de acordo com a GL6 da VICH: Norma orientadora relativa à avaliação do impacto ambiental (AIA) de medicamentos veterinários - Fase I² as concentrações ambientais previstas no solo (CAP_{solo}) estimadas para o altrenogest (<100 µg/kg) não desencadeassem uma ARA de Fase II, as preocupações relacionadas com o risco de disrupção endócrina identificado em moléculas estruturalmente muito semelhantes requerem uma compreensão mais profunda dos potenciais impactos ambientais do altrenogest quando utilizado de acordo com o uso recomendado e, conseqüentemente, que é necessária uma ARA de Fase II adaptada.

Por conseguinte, em 21 de março de 2013, a Alemanha iniciou um procedimento nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE para os medicamentos veterinários que contêm altrenogest para administração por via oral a suínos e equinos.

2. Discussão dos dados disponíveis

A avaliação do risco ambiental centra-se no risco para o ambiente resultante do uso zootécnico de medicamentos veterinários que contêm altrenogest em marrãs. O CVMP nota que os medicamentos veterinários que contêm altrenogest também estão autorizados para uso em éguas. Contudo, destinam-se ao tratamento de éguas individuais, ou seja, não visam o tratamento de toda a exploração para a sincronização da ovulação. Conseqüentemente, não se considera que o uso de altrenogest em éguas represente um risco para o ambiente quando utilizado como especificado nos RCM, dada a exposição ambiental mínima associada a esse uso, e a avaliação do risco ambiental apresentada em seguida baseia-se no uso de altrenogest em marrãs.

¹ CVMP Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1) – http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004386.pdf

² 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

Estudos sobre o destino ambiental

As degradações anaeróbias e aeróbias de altrenogest foram investigadas para o altrenogest no estrume e no solo, respetivamente.

A transformação anaeróbia de altrenogest foi investigada no estrume de suínos incubado anaerobicamente, de acordo com a norma orientadora do CVMP relativa à determinação do destino de medicamentos veterinários no estrume (EMA/CVMP/ERA/430327/2009)³. Os resultados mostram que o tempo de dissipação (TD_{50}) do altrenogest no estrume foi de 6,0 dias (20 ± 2 °C). Após 45 dias, o altrenogest e os seus produtos de transformação (estes últimos a 10 % ou mais) não foram detetados no estrume utilizando cromatografia líquida de alta resolução - radiocromatografia (HPLC-RAM) e cromatografia líquida acoplada a espetrometria de massa (LC/MS-MS) (média de duas repetições). A mineralização foi insignificante durante o período de 100 dias e formaram-se resíduos não extraíveis durante o período de incubação, responsáveis por 26,5 % da radioatividade aplicada no dia 45. A quantidade de resíduos não extraíveis (RNE) formada após 45 dias é utilizada para o refinamento da concentração ambiental prevista no solo (CAP_{solo}), pois este valor é o mais próximo de metade do tempo máximo de armazenamento do estrume de porcas de 91 dias, como explicado na norma orientadora do CVMP relativa à avaliação do impacto ambiental de medicamentos veterinários que complementa as normas orientadoras GL6 e GL38 da VICH (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1).

A transformação aeróbia do altrenogest foi investigada em quatro tipos de solos diferentes [Norma de Ensaio da OCDE 307⁴ ($21,1 \pm 0,1$ °C durante 21 dias)]. Os valores do TD_{50} para os solos 1, 2, 3 e 4 são de 23,7, 5,3, 2,0 e 4,6 dias, respetivamente, o que resulta num valor da média geométrica do TD_{50} de 5,8 dias. Após normalização da temperatura de estudo de 21,1 °C para as condições laboratoriais padrão de 20 °C utilizando a equação de Arrhenius (equivalente a um fator de correção de 1,11), o TD_{50} proposto para uso na modelação é de 6,5 dias. Este valor é utilizado para o cálculo do valor inicial da $CAP_{\text{águas superficiais}}$.

Dados do metabolismo

Com base nos dados disponíveis, os titulares das autorizações de introdução no mercado (titulares das AIM) consideraram o pior cenário possível de eliminação renal do altrenogest como a principal via de excreção, com 60 % da dose total do altrenogest a ser excretada na urina como altrenogest ou conjugados do altrenogest e a excreção de uma quantidade total de 31 % de equivalentes do altrenogest (considerando a desconjugação completa). Os titulares das AIM utilizaram este último valor (69 % de metabolismo) para o refinamento da CAP_{solo} . No entanto, o CVMP considerou que o pressuposto de 60 % da dose total a ser excretada através da urina era um valor excessivamente conservador.

O CVMP considerou que, após a administração do altrenogest numa dose oral diária de 20 mg/suíno durante 18 dias, só 25 % da dose total do altrenogest era excretada na urina como altrenogest ou conjugados do altrenogest e o remanescente na bÍlis. Da radioatividade total na urina, 2 % foi identificada como altrenogest e 24 % como conjugados do altrenogest, correspondendo a 0,5 % a 6 % da dose total. Da radioatividade total na bÍlis, 6 % era altrenogest (após doses múltiplas) e 14 % conjugados do altrenogest, correspondendo a 4,5 % a 10,5 % da dose total. Estes resultados são considerados em conformidade com os dados da literatura existente para os progestagénios e também com as concentrações de resíduos encontradas no fígado e nos rins de suínos. Consequentemente, com base nos estudos do metabolismo, o Comité concluiu que a CAP_{solo} pode ser refinada mais realisticamente considerando a excreção total de equivalentes do altrenogest como sendo de 5 % a 16,5 % da dose. Deste modo, a CAP_{solo} e, portanto, a $CAP_{\text{águas superficiais}}$ podem ser conservadoramente reduzidas em 85 % e não apenas em 69 %.

³ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/03/WC500104495.pdf

⁴ [OECD guideline for the testing of chemicals 307](#)

Dados de ecotoxicidade

Foi realizado um ensaio do ciclo de vida dos peixes com peixes-zebra (*Danio rerio*), abrangendo uma geração completa de peixes (parental) e também parte da geração filial, para investigar os efeitos de uma exposição contínua ao altrenogest em diferentes fases da vida (incluindo início da vida, crescimento juvenil e fases de reprodução da geração parental e fases iniciais da vida da geração filial). A taxa de fertilização dos peixes parentais e a sobrevivência pós-eclosão da geração filial foram os parâmetros mais sensíveis, sugerindo que as fases iniciais da vida da geração F1 e a reprodução são as fases da vida mais sensíveis à exposição ao altrenogest. O deslocamento da proporção entre os sexos no sentido dos machos destaca claramente o potencial androgénico da substância. Não foi possível derivar nenhuma NOEC (concentração sem efeitos observáveis) (NOEC <0,4 ng/l) para o altrenogest a partir do estudo, especialmente dado que as limitações analíticas demonstraram ser difícil qualquer redução adicional das concentrações do ensaio. Não foi possível a extrapolação de valores de CE₁₀, em linha com as recomendações da norma orientadora 54 da OCDE relativa a abordagens atuais na análise estatística de dados de ecotoxicidade: uma orientação para a aplicação (2006)⁵. Para a avaliação do risco, foi utilizada uma PNEC (concentração previsivelmente sem efeitos) de <0,4 ng de altrenogest/l.

Estudos da exposição

Foram realizadas avaliações do risco ambiental de Fase I e Fase II.

Para a Fase I, a CAP_{solo} inicial para marrãs, porcas e éguas foi estabelecida utilizando as doses diárias e os valores predefinidos da norma orientadora do CVMP relativa à avaliação do impacto ambiental de medicamentos veterinários que complementa as normas orientadoras GL6 e GL38 da VICH (EMA/CVMP/418282/2005-Rev.1). A CAP_{solo} inicial foi alvo de refinamento adicional utilizando os resultados do estudo de transformação anaeróbica do altrenogest em estrume de suínos, que determinou que 26,5 % representavam resíduos não extraíveis no dia 45 e podiam ser considerados altrenogest ou conjugados do altrenogest potencialmente biodisponíveis. A CAP_{solo} inicial foi ainda mais refinada com os dados do metabolismo (taxa de libertação de 0,31 %) e com a taxa de marrãs que são integradas na exploração que é equivalente à taxa anual de substituição (valor médio de 0,49). Em conformidade, foi determinada uma CAP_{solo} refinada de 0,013 µg/kg, resultando numa taxa de aplicação de 0,000094 kg/ha.

A CAP_{aguassubterrâneas} (PASSO 1 da Fase IIA) foi calculada utilizando a abordagem gradual recomendada descrita na norma orientadora do CVMP relativa à avaliação do impacto ambiental de medicamentos veterinários que complementa as normas orientadoras GL6 e GL38 da VICH (EMA/CVMP/418282/2005-Rev.1), PASSO 1 a PASSO 3. O PASSO 1 resultou numa CAP_{aguassubterrâneas} inferior ao valor limiar (0,1 µg/l), antecipando que, em princípio, se poderia excluir um risco para as águas subterrâneas. No entanto, os resultados do estudo dos peixes indicam um potencial risco ambiental devido às propriedades de disrupção endócrina da substância a níveis inferiores a 0,4 µg/l. Como consequência, a CAP_{aguassubterrâneas} foi alvo de refinamento adicional com o Metamodelo (PASSO 2) e o modelo FOCUS PEARL, ambos confirmando que a CAP_{aguassubterrâneas} era < 0,000001 µg/l.

Para as águas superficiais, foram efetuados os PASSOS 2 e 3 FOCUS (Fase IIA), pois o PASSO 1 resultou numa CAP_{aguassuperficiais} superior ao menor valor da concentração previsivelmente sem efeitos (PNEC) (0,4 ng/l). O PASSO 2 levou a uma CAP_{aguassuperficiais} de 245 pg/l e a CAP_{aguassuperficiais} do PASSO 3 variou entre 16 e 219 pg/l, consoante os cenários considerados, com o cenário R3 a ter o maior valor da CAP_{aguassuperficiais}.

⁵ OECD 54 guideline on Current Approaches in the Statistical Analysis of Ecotoxicity Data: A Guidance to Application (2006) - <http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono%282006%2918&doclanguage=en>

Utilizando o cenário R4 (Mediterrâneo da Europa do sul) da modelação FOCUS PASSO 4, foram calculadas as CAP_{águas superficiais} máximas para as zonas tampão de 1 m, 3 m, 5 m e 10 m, respetivamente, no quadro da Diretiva 91/676/CEE⁶ relativa à proteção das águas contra a poluição causada por nitratos de origem agrícola, que foi transposta para o direito nacional nos Estados-Membros da UE. Estas zonas tampão são distâncias mínimas em relação às águas superficiais que devem ser mantidas quando se espalha estrume (ou adubo orgânico) no terreno de cultivo. Um estudo das legislações nacionais relacionadas com a Diretiva 91/676/CEE revelou que os países com uma distância mínima de 1 e 2 m em relação à massa de água representam quase dois terços da produção total de suínos na Europa.

O CVMP reconhece que as zonas tampão poderão ser medidas úteis para reduzir a libertação do altrenogest nas águas superficiais através de escoamento. Contudo, para os cálculos das zonas tampão, que representam o cenário de nível mais elevado de exposição, é recomendado o conjunto completo representativo do cenário R. O R1 (terrenos da Europa central) e o R3 (Mediterrâneo da Europa central) (mas não o R2) são também considerados relevantes para os cereais de inverno, como proposto pelo relatório FOCUS-SW, e também necessitam de ser calculados. O R4 é frequentemente utilizado para abranger um cenário conservador de escoamento no FOCUS-SW e, consequentemente, foi utilizado na avaliação da exposição para os cálculos do FOCUS-SW PASSO 3.

Avaliação do risco ambiental do altrenogest

A fim de avaliar o risco para os organismos aquáticos do uso de medicamentos veterinários que contenham a hormona esteroide sintética altrenogest em marrãs, os titulares das AIM efetuaram um ensaio do ciclo de vida completo dos peixes para investigar e caracterizar os efeitos endócrinos desta hormona e também determinaram a CAP_{águas superficiais} do uso do medicamento como indicado no Resumo das Características do Medicamento (RCM), para determinar se as concentrações esperadas nas águas superficiais ultrapassariam a concentração conhecida por causar efeitos nocivos nas populações aquáticas de organismos em diferentes cenários representativos da UE (R1: terrenos da Europa central; R3: Mediterrâneo da Europa central; e R4: Mediterrâneo da Europa do sul).

A partir do ciclo de vida completo dos peixes, não é possível derivar uma NOEC pois foram demonstrados efeitos populacionais relevantes significativos logo na menor concentração testada, ou seja, 400 pg/l de altrenogest (sendo os efeitos na fertilização e na sobrevivência F1 as fases de desenvolvimento mais sensíveis). Consequentemente, foi estabelecida uma PNEC inferior a 40 pg/l.

A CAP_{águas superficiais} foi calculada de acordo com o FOCUS PASSO 4, considerando um valor do TD₅₀ para o solo de 6,5 dias (média geométrica derivada a partir de quatro solos), uma taxa de aplicação de 0,000094 kg/ha, o resultado do estudo de degradação do estrume (fator: 0,265), a fração de tratamento da exploração (fator: 0,49), bem como o metabolismo (fator: 0,31). Para determinar a CAP_{águas superficiais}, a abordagem FOCUS PASSO 4 é o cenário de maior nível de exposição, na qual todos os cenários R relevantes e representativos (R1, R3 e R4) foram considerados pelo CVMP. Os resultados do PASSO 4 variaram de 16 pg/l (R1) a 219 pg/l (R3).

Com base numa PNEC <40 pg/l, bem como nos valores da CAP_{águas superficiais} dos cenários supra (fator de libertação: 0,31, taxa de aplicação de 0,094 g/ha), foi identificado um risco no PASSO 4 para o cenário R3 (zonas tampão de 1-10 m), com quocientes de risco (QR) de 3,29 (1 m), 2,84 (3 m), 2,59 (5 m) e 2,18 (10 m).

O CVMP reconheceu estes resultados, mas concluiu que deveriam ter sido considerados os dados relativos ao metabolismo do altrenogest em marrãs, que indicam uma quantidade total de equivalentes do altrenogest excretados correspondente a 5 % a 16,5 % (fator de libertação de 0,05-0,15) da dose total, em vez do fator de libertação de 0,31, dado que a fiabilidade e a

⁶ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31991L0676&from=pt>

qualidade do estudo e dos seus resultados estão em linha com os dados da literatura existente para os progestagénios e também com as concentrações de resíduos encontradas no fígado e nos rins de suínos. Com base nesta abordagem mais realista e considerando um metabolismo de até 85 % (fator de libertação de 0,15), não foi possível identificar nenhum risco para os cenários R1 e R4 (em linha com o cálculo realizado pelos titulares das AIM, considerando um metabolismo de 69 % e um fator de libertação de 0,31). Contudo, os QR calculados para o cenário R3 estavam acima do limiar, ou seja, 1,67 (1 m), >1,36 (3 m), >1,24 (5 m) e >1,04 (10 m), indicando assim um risco para o ambiente aquático nesse cenário.

Medidas de mitigação dos riscos

Os titulares das AIM fazem referência à Diretiva 91/676/CEE do Conselho relativa à proteção das águas contra a poluição causada por nitratos de origem agrícola, que exige distâncias mínimas em relação às águas superficiais que devem ser mantidas quando se espalha estrume (ou adubo orgânico) no terreno de cultivo. Os titulares das AIM propõem a seguinte medida de mitigação dos riscos: *«Quando se espalha estrume de animais tratados, a distância mínima em relação às águas superficiais, tal como definida nos regulamentos nacionais ou locais, tem de ser estritamente respeitada, pois o estrume pode conter altrenogest que poderá causar efeitos adversos no ambiente aquático»*.

O CVMP observou que já estão em vigor medidas para reduzir o escoamento baseadas na legislação europeia e nacional. Contudo, foi acordado que é necessário incluir medidas de mitigação dos riscos na informação do medicamento para os medicamentos veterinários que contêm altrenogest para administração por via oral a suínos, com vista a reduzir o risco para o ambiente e para alertar os utilizadores de que o altrenogest pode ser nocivo para os peixes e outros organismos aquáticos.

3. Avaliação risco-benefício

Avaliação dos benefícios

Apesar de a eficácia não ter sido avaliada especificamente neste procedimento de consulta, o altrenogest é uma hormona bem estabelecida amplamente utilizada como tratamento padrão para a sincronização do ciclo estral em marrãs sexualmente maduras. Os medicamentos veterinários que contêm altrenogest são essenciais na produção moderna de suínos, pois a sincronização das marrãs é uma ferramenta que facilita a parição estrita em lotes, com benefícios óbvios para a gestão e a higiene destas explorações e, consequentemente, para a saúde dos animais. Presentemente, não existe nenhuma alternativa disponível para este fim na UE.

Avaliação dos riscos

A qualidade, a segurança dos animais-alvo, a segurança dos utilizadores e os resíduos não foram avaliados neste procedimento de consulta.

Riscos para o meio ambiente

A substância ativa altrenogest é uma hormona sintética potente que demonstrou afetar a reprodução de peixes em concentrações muito baixas. Foram calculadas as concentrações CAP_{águas superficiais} máximas utilizando a modelação FOCUS PASSO 4 para todos os cenários representativos para diferentes zonas tampão (1 m, 3 m, 5 m e 10 m). Estas zonas tampão são distâncias mínimas em relação às águas superficiais que devem ser mantidas quando se espalha estrume (ou adubo orgânico) no terreno de cultivo, no quadro da Diretiva 91/676/CEE relativa à proteção das águas contra a poluição causada por nitratos de origem agrícola, que foi transposta para o direito nacional nos Estados-Membros da UE. Concluiu-se que, para os cenários R1 e R4, não existe nenhum risco de contaminação das águas superficiais com altrenogest após espalhar o

estrupe de animais tratados no terreno de cultivo; no entanto, não se pode excluir um risco para o cenário R3.

Medidas de mitigação ou gestão dos riscos

Com vista a reduzir o risco para o ambiente aquático associado ao uso de medicamentos veterinários que contêm altrenogest para administração por via oral a suínos, recomenda-se a inclusão das seguintes medidas de mitigação dos riscos na informação do medicamento:

Secção 4.5 do RCM - Precauções especiais de utilização.

Outras precauções relativas ao impacto no ambiente

Quando se espalha estrume de animais tratados, a distância mínima em relação às águas superficiais, tal como definida nos regulamentos nacionais ou locais, tem de ser estritamente respeitada, pois o estrume pode conter altrenogest que poderá causar efeitos adversos no ambiente aquático.

Secção 6.6 do RCM – Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos.

{Nome de fantasia} não deve ser eliminado nos cursos de água, porque pode constituir perigo para peixes e outros organismos aquáticos.

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

Avaliação e conclusões sobre a relação risco-benefício

Com base nos dados disponíveis e em cálculos conservadores, não se pode excluir um risco para os peixes e outros organismos aquáticos, associado ao uso zootécnico de medicamentos veterinários que contêm altrenogest em marrãs, para certas áreas geográficas (ou seja, Mediterrâneo da Europa central). Contudo, os medicamentos veterinários que contêm altrenogest são essenciais na produção moderna de suínos, pois a sincronização das marrãs é uma ferramenta que facilita a parição estrita em lotes, com benefícios óbvios para a gestão e a higiene destas explorações e, consequentemente, para a saúde dos animais. Presentemente, não existe nenhuma alternativa disponível para este fim na UE. Assim sendo, a relação risco-benefício é considerada positiva. São recomendadas medidas de mitigação dos riscos na informação do medicamento para os medicamentos veterinários que contêm altrenogest para administração por via oral a suínos, com vista a reduzir o risco para o ambiente e para alertar os utilizadores de que o altrenogest pode ser nocivo para os peixes e outros organismos aquáticos.

Fundamentos para a alteração dos Resumos das Características dos Medicamentos, da Rotulagem e dos Folhetos Informativos

Considerando que:

- com base nos dados disponíveis e em cálculos conservadores, o CVMP considerou que não se pode excluir um risco para os peixes e outros organismos aquáticos, associado ao uso zootécnico de medicamentos veterinários que contêm altrenogest em marrãs, para certas áreas geográficas;
- o CVMP considerou que os medicamentos veterinários que contêm altrenogest são essenciais na produção moderna de suínos, pois a sincronização do ciclo estral das marrãs é uma ferramenta que facilita a parição estrita em lotes, com benefícios óbvios para a gestão e a higiene destas explorações e, consequentemente, para a saúde dos animais;

- o CVMP considerou que, presentemente, não existe na UE nenhuma alternativa disponível para a sincronização do ciclo estral das marrãs;
- o CVMP considerou que, para lidar com o risco para os peixes e outros organismos aquáticos, devem ser incluídas medidas de mitigação dos riscos na informação do medicamento;
- o CVMP considerou que a relação risco-benefício global é positiva para os medicamentos veterinários que contêm altrenogest para administração por via oral a suínos e equinos;

o CVMP recomendou alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado relativas aos medicamentos veterinários que contêm altrenogest para administração por via oral a suínos (ver Anexo I), de forma a alterar os Resumos das Características dos Medicamentos, a Rotulagem e os Folhetos Informativos, em conformidade com as alterações recomendadas para a informação do medicamento, conforme estabelecido no Anexo III.

Anexo III

Alteração nas secções relevantes do resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

Resumo das características do medicamento

4.5 Precauções especiais de utilização

Outras precauções relativamente ao impacto no ambiente

Aquando do espalhamento do estrume de animais tratados, a distância mínima para as águas superficiais, tal como definido na legislação nacional ou local tem que ser rigorosamente respeitada, porque o estrume pode conter altrenogest o qual pode causar efeitos adversos no ambiente aquático.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

{Nome de fantasia} não deve ser eliminado nos cursos de água, porque pode constituir perigo para peixes e outros organismos aquáticos.

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

Rotulagem:

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO

Aquando do espalhamento do estrume de animais tratados, a distância mínima para as águas superficiais, tal como definido na legislação nacional ou local tem que ser rigorosamente respeitada, porque o estrume pode conter altrenogest o qual pode causar efeitos adversos no ambiente aquático.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

{Nome de fantasia} não deve ser eliminado nos cursos de água, porque pode constituir perigo para peixes e outros organismos aquáticos.

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

Folheto Informativo

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Outras precauções relativas ao impacto no ambiente

Aquando do espalhamento do estrume de animais tratados, a distância mínima para as águas superficiais, tal como definido na legislação nacional ou local tem que ser rigorosamente respeitada, porque o estrume pode conter altrenogest o qual pode causar efeitos adversos no ambiente aquático.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

{Nome de fantasia} não deve ser eliminado nos cursos de água, porque pode constituir perigo para peixes e outros organismos aquáticos.

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.