

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem do medicamento veterinário, espécies-alvo, via de administração, requerente da autorização de introdução no mercado nos estados-membros

Estado-Membro	Requerente	Nome	Substância activa	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Áustria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemanha	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Porcos (leitoas sexualmente maduras)	Via oral, Dispersão superficial no alimento
França	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemanha	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Porcos (leitoas sexualmente maduras)	Via oral, Dispersão superficial no alimento
Alemanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemanha	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Porcos (leitoas sexualmente maduras)	Via oral, Dispersão superficial no alimento
Hungria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemanha	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Porcos (leitoas sexualmente maduras)	Via oral, Dispersão superficial no alimento
Países Baixos	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemanha	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Porcos (leitoas sexualmente maduras)	Via oral, Dispersão superficial no alimento
Polónia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemanha	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Porcos (leitoas sexualmente maduras)	Via oral, Dispersão superficial no alimento
Roménia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemanha	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Porcos (leitoas sexualmente maduras)	Via oral, Dispersão superficial no alimento

Estado-Membro	Requerente	Nome	Substância activa	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Espanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemanha	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Porcos (leitoas sexualmente maduras)	Via oral, Dispersão superficial no alimento
Reino Unido	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Alemanha	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Solução oral	Porcos (leitoas sexualmente maduras)	Via oral, Dispersão superficial no alimento

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a concessão da
Autorização de Introdução no Mercado para Suifertil 4 mg/ml
Solução oral para suínos e nomes associados**

Resumo da avaliação científica de Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos

1. Introdução

Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos contém altrenogest como ingrediente ativo. O altrenogest é uma hormona esteroide sintética, um progestogénio oralmente ativo. Está incluído nos medicamentos veterinários atualmente autorizados na União Europeia para uso em marrãs e éguas para efeitos zootécnicos (sincronização do ciclo oestral). A indicação proposta para Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos é a sincronização do ciclo estral em marrãs sexualmente maduras.

O requerente submeteu um pedido relativo a um procedimento descentralizado para Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos. Trata-se de um pedido genérico, nos termos do n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, com a última redação que lhe foi dada, relativa ao medicamento de referência Regumate solução oleosa 4 mg/ml. O Estado-Membro de referência (EMR) é a França e os 8 Estados-Membros envolvidos (EME) são os seguintes: Alemanha, Áustria, Espanha, Hungria, Países Baixos, Polónia, Reino Unido e Roménia.

A avaliação de riscos ambientais (ARA) de Fase I realizada pelo requerente para Suifertil indicou uma concentração prevista no ambiente (CPA) no solo inferior ao valor de 100 µg de substância ativa por kg de solo, desencadeando uma ARA de Fase II. Por conseguinte, não foi realizada qualquer avaliação adicional. A Alemanha manifestou preocupações relativamente a um potencial risco grave para o ambiente na medida em que, por um lado, o ingrediente ativo 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, em concentrações ambientais substancialmente inferiores ao valor de referência desencadeante no intervalo de nanogramas. A Alemanha considerou que os dados fornecidos são inadequados para concluir que o altrenogest não representa um risco para o ambiente e que é necessário uma ARA personalizada de Fase II com base na chamada "cláusula de exceção" da VICH GL6: Guideline on environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products - Phase I (Norma orientadora relativa à avaliação do impacto ambiental (AIA) de medicamentos veterinários – Fase I)¹. Adicionalmente, a Alemanha considerou faltarem no RCM as medidas de mitigação dos riscos (MMR) em consequência do risco inaceitável identificado para organismos aquáticos.

Este processo de arbitragem, realizado nos termos do n.º 4 do artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE, teve origem nas preocupações de que o requerente não conseguira demonstrar de forma satisfatória a segurança ambiental do Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos devido à falta de dados essenciais, sem os quais não é possível chegar a conclusões quanto à segurança ambiental do medicamento.

2. Avaliação dos dados apresentados

Para abordar as preocupações geradas pelo processo de arbitragem, o requerente forneceu uma ARA de Fase I, referências da literatura pública e uma justificação científica da possibilidade de terminar a ARA na Fase I e da não invocação da "cláusula de exceção". Não foram tidas em conta medidas adicionais de mitigação dos riscos além das propostas no procedimento descentralizado. Por último, foi fornecido um relatório de perito que aborda a necessidade dos medicamentos contendo altrenogest nas suiniculturas. Tendo em conta os dados apresentados, o Comité chegou às conclusões que se seguem quanto às questões referidas na notificação recebida da parte da França.

¹ VICH GL6: Guideline on environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products - Phase I http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf

2.1. Aplicação da “cláusula de exceção” ou possibilidade de terminar a ARA na Fase I

Neste procedimento, foi solicitado ao Comité que considerasse se, no caso do Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos, que contém uma hormona sintética (altrenogest) como substância ativa, se a “cláusula de exceção” deveria ser aplicada e se deveria ser fornecida uma avaliação de riscos ambientais personalizada de Fase II para avaliar o potencial risco de Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos para o ambiente. A referida “cláusula de exceção” consiste numa disposição incluída na secção de introdução da VICH GL6 na qual se afirma que “A Fase I também identifica medicamentos veterinários que requerem uma AIA mais exaustiva na Fase II. Alguns medicamentos veterinários cuja avaliação do risco ambiental possa, de outro modo, terminar na Fase I podem exigir informação ambiental adicional para abordar preocupações específicas associadas à sua atividade e utilização.”

O requerente forneceu uma ARA de Fase I, na qual a $CPA_{inicial\ solo}$ para o ingrediente ativo foi calculada como correspondendo a 0,93 µg/kg para sistemas abertos e 0,36 µg/kg para sistemas fechados, valores que são considerados plausíveis e aceitáveis. Ambos os valores são inferiores ao valor de referência desencadeante de 100 µg/kg. Consequentemente, o requerente concluiu que a ARA pode terminar na Fase I. Adicionalmente, o requerente forneceu uma justificação científica para a não invocação da “cláusula de exceção” da VICH GL6.

O requerente utilizou modelos de relação quantitativa estrutura–atividade (modelos QSAR) para calcular os níveis de excreção do altrenogest e comparou-os com a excreção total medida de progestagénio por suínos notificada na literatura pública. A utilização de QSAR é extremamente limitada e refere-se apenas ao metabolismo, o que é considerado aceitável. Paralelamente ao cálculo de QSAR, o requerente considerou o pior cenário, no qual o altrenogest não é totalmente metabolizado. Os valores calculados para o altrenogest foram 13,5 (no caso do metabolismo a 80%) e 2,7 (no caso do metabolismo a 0%) vezes mais baixos do que a excreção total de progestagénio por suínos .

As concentrações de altrenogest em águas superficiais foram modelizadas através dos modelos de simulação FOCUS, utilizando os dois cenários (modelos abertos e fechados), cada um com um metabolismo a 0% e 80%. No caso do $DT_{50\ solo}$, utilizou-se uma abordagem conservadora de 10 dias, com base nas semividas notificadas das diferentes hormonas. No caso do $DT_{50\ água}$, utilizou-se uma abordagem conservadora de 1000 dias. Estes cenários levaram a uma $CPA_{águas\ superficiais}$ que variou desde 0,641 ng/l (para um sistema fechado com metabolismo a 80%) até 8,98 ng/l (para um sistema aberto com metabolismo a 0%). A modelização das concentrações em águas superficiais é fundamentalmente aceite.

O requerente argumentou que a carga ambiental do altrenogest é comparável à de outras hormonas medidas e forneceu literatura pública disponível relativa às concentrações com efeitos das diferentes hormonas no intervalo baixo de ng/l, mas nenhuma com o altrenogest. Os dados relativos aos efeitos com o altrenogest não estão disponíveis no domínio público. A literatura publicada apresentada relacionada com os estudos dos efeitos de outras três hormonas – os progestagénios levonorgestrel, drospirinona e progestrerona – apresenta efeitos adversos em concentrações substancialmente inferiores ao valor de referência desencadeante de 100 µg/kg de solo. Os dois estudos com os resultados mais sensíveis apresentam efeitos em anfíbios e peixes já nas concentrações de teste mais baixas de 1,3 e 0,8 ng/l, respetivamente. Por conseguinte, nestes estudos, não foi possível obter uma concentração sem efeito observado (NOEC). Isto indica potenciais efeitos adversos das hormonas esteroides no ambiente.

As preocupações expressas pelos EME que levantaram objeções relativamente ao risco para os organismos aquáticos não se relacionam especificam com o medicamento Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos, mas de forma igual a todos os medicamentos veterinários relevantes contendo a

substância ativa altrenogest. Um processo de arbitragem de classe nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE foi iniciada em abril de 2013 no caso de todos os medicamentos veterinários relevantes contendo altrenogest a serem administrados por via oral a suínos e equinos, cujo âmbito inclui também o Suifertil. Neste processo de arbitragem, está prevista a apresentação de dados adicionais relativos à ecotoxicidade e ao destino ambiental. Este processo de arbitragem irá permitir uma avaliação de todos os dados disponíveis e um resultado harmonizado relativamente a todos os medicamentos em causa.

Avaliação risco-benefício

Introdução

Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos contém altrenogest como ingrediente ativo. O altrenogest é uma hormona esteroide sintética, um (pro)gestagénio oralmente ativo. A substância ativa está incluída nos medicamentos veterinários que, atualmente, estão autorizados em diversos países na União Europeia para utilização em marrãs e éguas para sincronização do ciclo oestral.

O pedido em causa, submetido através do procedimento descentralizado, é um pedido genérico nos termos do n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE, com a última redação que lhe foi dada, relativo ao medicamento de referência Regumate solução oleosa 4 mg/ml.

Benefício terapêutico direto

Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos destina-se à sincronização do ciclo estral em suínos sexualmente maduros. A eficácia do Suifertil foi demonstrada em conformidade com as normas atuais no decorrer do procedimento descentralizado. A eficácia não foi avaliada neste processo de arbitragem.

Avaliação do risco

Considerando que o Estado-Membro de referência não notificou qualquer preocupação, a qualidade, a segurança do animal alvo, a segurança do utilizador e os resíduos não foram avaliados neste processo de arbitragem.

Risco ambiental

Foi fornecida uma avaliação de riscos ambientais (ARA) de Fase I em conformidade com as normas orientadoras relevantes, a qual demonstrou que o valor CPA_{solo} para suínos não excede o limiar VICH de 100 µg/kg. Utilizando a abordagem de resíduos totais para animais de produção intensiva, o valor CPA_{solo} para suínos foi determinado como correspondendo a 3,01 µg/kg e o aperfeiçoamento através dos modelos FOCUS levou a valores de 0,93 µg/kg no caso dos sistemas abertos e 0,36 µg/kg no caso dos sistemas fechados.

Estudos na literatura publicada relativa aos efeitos de diversas hormonas que não o altrenogest em organismos aquáticos indicam efeitos adversos em concentrações substancialmente inferiores ao valor de referência desencadeante de 100 µg/kg de solo. Para já, não é possível concluir se estes achados podem ser extrapolados para o altrenogest.

No âmbito do processo de arbitragem em curso nos termos do artigo 35.º para todos os medicamentos veterinários contendo altrenogest para administração por via oral a suínos e equinos, está prevista a apresentação de dados adicionais relativos à ecotoxicidade e ao destino ambiental. A avaliação dos riscos ambientais será revista no âmbito do processo de arbitragem nos termos do artigo 35.º.

Considerando que não existe qualquer preocupação específica do medicamento identificada para Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos que seja diferente dos outros medicamentos veterinários contendo altrenogest já autorizados, considera-se adequado aguardar pelo resultado do processo de arbitragem em curso nos termos do artigo 35.º antes de se aceitar qualquer conclusão diferente relacionada com a avaliação dos riscos ambientais ou medidas específicas para Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos.

Medidas de mitigação ou gestão dos riscos

Para já, e dada a inexistência de novos achados, as advertências incluídas na literatura do medicamento continuam a ser adequadas. Não são necessárias medidas adicionais de mitigação ou gestão dos riscos como uma consequência deste processo de arbitragem.

Avaliação da relação risco-benefício

Com base nos dados atualmente disponíveis, e enquanto se aguarda por uma análise mais aprofundada da avaliação dos riscos ambientais no âmbito de um processo de arbitragem em curso nos termos do artigo 35.º, a relação risco-benefício é, para já, considerada positiva para Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos.

Fundamentos para a concessão da Autorização de Introdução no Mercado para Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos

Depois de considerar todos os dados apresentados por escrito, o CVMP concluiu que não foi identificada qualquer preocupação específica em relação ao medicamento Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos que seja diferente das referentes aos outros medicamentos veterinários contendo altrenogest já autorizados. Considera-se adequado aguardar pelo resultado do processo de arbitragem em curso nos termos do artigo 35.º antes de se prever quaisquer medidas específicas para Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos.

Por conseguinte, o CVMP recomendou a concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado para Suifertil 4 mg/ml Solução oral para suínos, para o qual o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III do parecer do CVMP.

Anexo III

Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo

O Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo válidos correspondem às versões finais produzidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação.