

## **Anexa I**

**Lista cu denumirile comerciale, forma farmaceutică, concentrația produsului medicamentos de uz veterinar, speciile de animale, calea de administrare, solicitantul autorizației de punere pe piață din statele membre**

<b>Statul membru</b>	<b>Solicitantul</b>	<b>Denumirea</b>	<b>Substanță activă</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Austria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Germania	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Soluție orală	Porcine (scrofițe maturi sexual)	Orală, ca un pansament de top
Franța	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Germania	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Soluție orală	Porcine (scrofițe maturi sexual)	Orală, ca un pansament de top
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Germania	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Soluție orală	Porcine (scrofițe maturi sexual)	Orală, ca un pansament de top
Ungaria	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Germania	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Soluție orală	Porcine (scrofițe maturi sexual)	Orală, ca un pansament de top
Olanda	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Germania	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Soluție orală	Porcine (scrofițe maturi sexual)	Orală, ca un pansament de top

<b>Statul membru</b>	<b>Solicitantul</b>	<b>Denumirea</b>	<b>Substanță activă</b>	<b>Concentrația</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Speciile de animale</b>	<b>Calea de administrare</b>
Polonia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Germania	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Soluție orală	Porcine (scrofițe maturi sexual)	Orală, ca un pansament de top
România	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Germania	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Soluție orală	Porcine (scrofițe maturi sexual)	Orală, ca un pansament de top
Spania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Germania	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Soluție orală	Porcine (scrofițe maturi sexual)	Orală, ca un pansament de top
Marea Britanie	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden- Bösensell Germania	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Soluție orală	Porcine (scrofițe maturi sexual)	Orală, ca un pansament de top

## **Anexa II**

**Concluzii științifice și motivele acordării autorizațiilor de  
introducere pe piață pentru Suifertil 4 mg/ml soluție orală  
pentru porcine și denumirile asociate**

# Rezumat general al evaluării științifice pentru Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine

## 1. Introducere

Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine conține altrenogest ca ingredient activ. Altrenogest este un hormon steroid sintetic, un progestogen activ pe cale orală. Acesta este inclus într-un medicament de uz veterinar care este autorizat în prezent în Uniunea Europeană în scopuri zootehnice pentru scroafe și iepe (sincronizarea estrului). Indicația propusă pentru Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine este de sincronizare a estrului la scroafele mature sexual.

Solicitantul a prezentat o cerere pentru o procedură descentralizată pentru Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine. Aceasta este o cerere generică în conformitate cu articolul 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată, care face trimitere la produsul de referință Regumate soluție uleioasă 4 mg/ml. Statul membru de referință (SMR) este reprezentat de Franța și sunt implicate 8 state membre interesate (SMI): Austria, Germania, Ungaria, Țările de Jos, Polonia, România, Spania și Regatul Unit.

Evaluarea riscului de mediu (ERM) de fază I realizată de solicitant pentru Suifertil a indicat o concentrație predictibilă în mediu (PEC) pentru sol sub valoarea de 100 µg substanță activă pe kg sol, care declanșează o ERM de fază II; prin urmare, nu au mai fost efectuate evaluări suplimentare. Germania a exprimat motive de îngrijorare cu privire la un risc potențial grav pentru mediu deoarece ingredientul activ este un hormon steroid, iar datele din literatura de specialitate disponibilă public indică un risc ridicat pentru organismele acvatice provenind de la alți stereoizi cu o structură moleculară similară la concentrații în mediu de ordinul nanogramelor, cu mult sub valoarea de declanșare. Germania a considerat că datele furnizate nu sunt adecvate pentru a concluziona că altrenogest nu va prezenta un risc pentru mediu și că este necesară o ERM de fază II adaptată, bazată pe așa-numita „clauză de exceptare” din VICH GL6: Ghid pentru evaluarea impactului asupra mediului (EIM) pentru medicamente de uz veterinar – faza I<sup>1</sup>. În plus, ca urmare a riscului inacceptabil pentru organismele acvatice, Germania a considerat că lipsesc măsuri adecvate de reducere a riscurilor (MRR) din RCP.

Această sesizare în temeiul articolului 33 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE a fost făcută datorită motivelor de îngrijorare determinate de faptul că solicitantul nu a demonstrat în mod satisfăcător siguranța pentru mediu a Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine din cauza lipsei de date pivot fără de care nu se poate concluziona cu privire la siguranța pentru mediu a produsului.

## 2. Evaluarea datelor prezentate

Pentru a aborda motivele de îngrijorare exprimate prin sesizare, solicitantul a furnizat o ERM de fază I, referințe din literatura de specialitate publică și o justificare științifică a faptului că ERM poate fi oprită la faza I și că nu trebuie invocată „clauza de exceptare”. Nu au fost avute în vedere măsuri suplimentare de reducere a riscurilor în afara celor propuse în cadrul procedurii descentralizate. În sfârșit, a fost prezentat un raport al experților care dezbate necesitatea produselor care conțin altrenogest în creșterea porcinelor. Analizând datele prezentate, comitetul a ajuns la următoarele concluzii cu privire la problemele semnalate în notificarea primită de la Franța.

<sup>1</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf)

## **2.1. Aplicarea „clauzei de exceptare” sau dacă ERM poate fi oprit la faza I**

În cadrul acestei proceduri, s-a solicitat comitetului să analizeze dacă în cazul Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine, care conține ca substanță activă un hormon sintetic (altrenogest), trebuie totuși aplicată „clauza de exceptare” și dacă trebuie furnizată o evaluare a riscului de mediu de fază II pentru a se evalua riscul potențial pentru mediu al Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine. „Clauza de exceptare” la care s-a făcut trimitere este o dispoziție în partea introductivă a VICH GL6 care prevede că „Faza I identifică, de asemenea, medicamentele de uz veterinar care necesită o evaluare a impactului asupra mediului extinsă în cadrul fazei II. Unele medicamente de uz veterinar, care altfel ar trebui să se oprească la faza I, ar putea necesita informații suplimentare referitoare la mediu pentru a aborda motive de îngrijorare specifice asociate cu modul în care acestea acționează sau sunt utilizate.”

Solicitantul a furnizat o ERM de fază I, în care  $PEC_{\text{inițial sol}}$  pentru ingredientul activ a fost calculat a fi 0,93  $\mu\text{g/kg}$  pentru sisteme deschise și 0,36  $\mu\text{g/kg}$  pentru sisteme închise, ceea ce se consideră a fi plauzibil și acceptabil. Ambele valori sunt mai mici decât valoarea de declanșare de 100  $\mu\text{g/kg}$ . În consecință, solicitantul a concluzionat că ERM poate fi oprită la faza I. În plus, solicitantul a furnizat o justificare științifică a faptului pentru care nu trebuie invocată „clauza de exceptare” din VICH GL6.

Solicitantul a utilizat modele ale relației cantitative structură–activitate (modele QSAR) pentru a calcula nivelurile eliminării altrenogest și le-a comparat cu eliminarea totală măsurată de gestagen la porcine relatată în literatura de specialitate publică. Utilizarea QSAR este foarte limitată și se referă numai la metabolism, ceea ce se consideră a fi acceptabil. În paralel cu calcularea QSAR, solicitantul a avut în vedere cazul cel mai pesimist, în care altrenogest nu este metabolizat deloc. Valorile calculate pentru altrenogest au fost de 13,5 ori (în cazul unei metabolizări de 80%) și de 2,7 ori (în cazul unei metabolizări 0 %) mai scăzute decât eliminarea totală de gestagen la porcine.

Apa de suprafață pentru altrenogest a fost modelată utilizând modele de simulare FOCUS, folosind două scenarii (model deschis și model închis), fiecare cu metabolizările de 0% și 80%. Pentru  $DT_{50 \text{ sol}}$  a fost utilizată o abordare conservatoare de 10 zile, pe baza timpilor de înjumătățire pentru diferiți hormoni. Pentru  $DT_{50 \text{ apă}}$  a fost utilizată abordarea conservatoare de 1 000 de zile. Aceste scenarii au condus la un  $PEC_{\text{apă de suprafață}}$  cuprins între 0,641 ng/l (pentru un sistem închis cu o metabolizare de 80%) până la 8,98 ng/l (pentru un sistem deschis cu o metabolizare de 0%). Modelarea concentrațiilor apelor de suprafață este în esență acceptată.

Solicitantul a susținut că sarcina de mediu a altrenogestului este comparabilă cu a altor hormoni măsurați și a furnizat literatură de specialitate publică cu privire la efectul concentrațiilor diferiților hormoni aflați în zona inferioară ng/l, însă niciuna referitoare la altrenogest. În domeniul public nu sunt disponibile date privind efectul cu altrenogest. Literatura de specialitate publicată prezentată referitoare la studiile privind efectelor pentru alți trei hormoni, gestagenii levonorgestrel, drospironă și progesteron, indică efecte adverse la concentrații cu mult sub valoarea de declanșare de 100  $\mu\text{g/kg sol}$ . Cele două studii care au avut rezultatele cele mai sensibile prezintă efecte la amfibieni și la pești la concentrația de încercare deja redusă de 1,3 și respectiv 0,8 ng/l. Prin urmare, în aceste studii nu a putut fi determinat un NOEC. Aceasta indică efecte adverse potențiale ale hormonilor steroizi în mediu.

Motivele de îngrijorare exprimate de SMI care a prezentat obiecția cu privire la riscul pentru organismele acvatice nu are legătură în mod specific cu produsul Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine, ci în egală măsură cu toate medicamentele de uz veterinar relevante care conțin substanța activă altrenogest. În aprilie 2013, a fost inițiată o sesizare referitoare la clasă, în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE, pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin altrenogest și care urmează a fi administrate oral la porcine și cabaline, al cărei obiect include și Suifertilul. În cadrul acestei sesizări, se așteaptă prezentarea unor date suplimentare privind ecotoxicitatea și evoluția în

mediul înconjurător. Această procedură va permite o evaluare a tuturor datelor și un rezultat armonizat cu privire la toate produsele vizate.

# Evaluarea beneficiu-risc

## **Introducere**

Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine conține altrenogest ca ingredient activ. Altrenogest este un hormon steroid sintetic, un (pro)gestogen activ pe cale orală. Substanța activă este conținută de medicamente de uz veterinar autorizate în prezent în mai multe state membre ale Uniunii Europene pentru a fi utilizate la scroafe și iepe pentru sincronizarea estrului.

Cererea în discuție, prezentată prin intermediul procedurii descentralizate, este o cerere generică în conformitate cu articolul 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată, care face trimitere la produsul de referință Regumate soluție uleioasă 4 mg/ml.

## **Beneficiu terapeutic direct**

Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine este destinată sincronizării estrului la porcinele mature sexual. Eficacitatea Suifertilului a fost demonstrată în conformitate cu reglementările actuale în cursul procedurii descentralizate. Eficacitatea nu a fost evaluată în cadrul acestei proceduri de sesizare.

## **Evaluarea riscurilor**

Calitatea, siguranța animalului țintă, siguranța utilizatorului și reziduurile nu au fost evaluate în cadrul acestei proceduri de sesizare, întrucât statul membru de referință nu a semnalat niciun motiv de îngrijorare.

## **Riscul de mediu**

A fost furnizată o evaluare a riscului de mediu de fază I, în conformitate cu ghidurile relevante, care a indicat faptul că valoarea  $PEC_{sol}$  pentru porcine nu a depășit pragul VICH de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Utilizând reziduu total pentru animalele crescute intensiv,  $PEC_{sol}$  pentru porcine a fost determinat ca fiind 3,01  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , iar rafinarea prin intermediul modelelor FOCUS a condus la valori de 0,93  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pentru sisteme deschise și de 0,36  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pentru sisteme închise.

Studiile din literatura de specialitate publicată privind efectele mai multor hormoni diferiți de altrenogest asupra organismelor acvatice indică efecte adverse la concentrații cu mult sub valoarea de declanșare de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  sol. În prezent, nu se poate concluziona dacă aceste rezultate ar putea fi extrapolate la altrenogest.

În cadrul sesizării în curs în temeiul articolului 35 pentru toate medicamentele de uz veterinar care conțin altrenogest și care urmează a fi administrate oral la porcine și cabaline, se așteaptă prezentarea unor date suplimentare privind ecotoxicitatea și evoluția în mediul înconjurător. Evaluarea riscului de mediu va fi analizată în cadrul sesizării în temeiul articolului 35.

Întrucât nu a fost identificat un motiv de îngrijorare specific produsului pentru Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine care să fie diferit de cel al altor medicamente de uz veterinar care conțin altrenogest deja autorizate, se consideră adecvat să se aștepte rezultatul sesizării în curs în temeiul articolului 35 înainte de a fi avute în vedere orice concluzii diferite cu privire la evaluarea riscului de mediu sau la metode specifice pentru Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine.

## **Măsuri de gestionare și de reducere a riscurilor**

În prezent, în lipsa unor rezultate noi, avertismentele din literatura de specialitate privind produsul rămân adecvate. Nu se impun măsuri suplimentare de gestionare sau reducere a riscurilor în urma acestei proceduri de sesizare.

### ***Evaluarea raportului beneficiu-risc***

Pe baza datelor disponibile în prezent și înaintea unei evaluări aprofundate a evaluării riscului de mediu în conformitate cu sesizarea în temeiul articolului 35, în prezent, raportul beneficiu-risc este considerat pozitiv pentru Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine.

## **Motivele acordării autorizațiilor de introducere pe piață pentru Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine**

După analizarea tuturor datelor prezentate în scris, CVMP a concluzionat că nu a fost identificat un motiv de îngrijorare specific produsului pentru Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine care să fie diferit de cel al altor medicamente de uz veterinar deja autorizate care conțin altrenogest. Se consideră adecvat să se aștepte rezultatul sesizării în curs în temeiul articolului 35 înainte de a fi avute în vedere orice măsuri specifice pentru Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine.

Prin urmare, CVMP a recomandat acordarea autorizației de introducere pe piață pentru Suifertil 4 mg/ml soluție orală pentru porcine pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III la avizul CVMP.

## **Anexa III**

### **Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul**

Versiunile valabile ale Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului sunt versiunile definitive obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare.