

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku,
druhy zvierat, spôsob podávania, žiadateľ v členských
štátoch**

Členský štát	Žiadateľ	Názov	Účinná látka	Sila	Lieková forma	Druh zvieratá	Spôsob podávania
Rakúsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemecko	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Perorálny roztok	Prasatá (pohlavne dospeleé prasničky)	Na perorálne použitie na povrch krmiva
Francúzsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemecko	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Perorálny roztok	Prasatá (pohlavne dospeleé prasničky)	Na perorálne použitie na povrch krmiva
Nemecko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemecko	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Perorálny roztok	Prasatá (pohlavne dospeleé prasničky)	Na perorálne použitie na povrch krmiva
Maďarsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemecko	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Perorálny roztok	Prasatá (pohlavne dospeleé prasničky)	Na perorálne použitie na povrch krmiva
Holandsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemecko	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Perorálny roztok	Prasatá (pohlavne dospeleé prasničky)	Na perorálne použitie na povrch krmiva
Poľsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemecko	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Perorálny roztok	Prasatá (pohlavne dospeleé prasničky)	Na perorálne použitie na povrch krmiva
Rumunsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemecko	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Perorálny roztok	Prasatá (pohlavne dospeleé prasničky)	Na perorálne použitie na povrch krmiva

Členský štát	Žiadateľ	Názov	Účinná látka	Sila	Lieková forma	Druh zvierata	Spôsob podávania
Španielsko	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemecko	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Perorálny roztok	Prasatá (pohlavne dospeleé prasničky)	Na perorálne použitie na povrch krmiva
Veľká Británia	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemecko	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Perorálny roztok	Prasatá (pohlavne dospeleé prasničky)	Na perorálne použitie na povrch krmiva

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie vydania povolenia na uvedenie na trh pre liek Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané a súvisiace názvy

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané

1. Úvod

Liek Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané obsahuje účinnú látku altrenogest. Altrenogest je syntetický steroidný hormón, perorálne účinkujúci progestogén. Túto látku obsahujú veterinárne lieky, ktoré sú v súčasnosti povolené v Európskej únii pre prasnice a kobyly na zootecnické účely (synchronizácia ruje). Navrhnutá indikácia pre liek Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané je synchronizácia ruje u sexuálne zreých prasníc.

Žiadateľ predložil žiadosť o decentralizovaný postup pre liek Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané. Je to žiadosť o generický liek podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES v znení zmien, ktorá sa odvoláva na referenčný výrobok Regumate olejový roztok 4 mg/ml. Referenčným členským štátom je Francúzsko a dotknutých je 8 členských štátov: Holandsko, Nemecko, Maďarsko, Poľsko, Rakúsko, Rumunsko, Španielsko a Spojené kráľovstvo.

Z posúdenia rizík pre životné prostredie fázy I, ktoré uskutočnil žiadateľ pre liek Suifertil, vyplýva predpokladaná environmentálna koncentrácia v pôde (PEC) nižšia ako 100 µg účinnej látky na kg pôdy, čo je medzná hranica pre posúdenie rizík pre životné prostredie fázy II, a preto sa žiadne ďalšie posúdenie neuskutočnilo. Nemecko vyslovilo výhrady týkajúce sa potenciálneho závažného rizika pre životné prostredie, keďže účinná zložka je steroidný hormón a údaje z verejne dostupnej literatúry naznačujú vysoké riziko pre vodné organizmy súvisiace s ďalšími steroidmi s podobnou molekulovou štruktúrou, ktoré sú v životnom prostredí v oveľa nižších koncentráciách ako je medzná hodnota v nanogramovom rozsahu. Nemecko usúdilo, že predložené údaje nie sú dostatočné na vyvodenie záveru, že altrenogest nebude predstavovať riziko pre životné prostredie a že prispôbené posúdenie rizík pre životné prostredie fázy II na základe takzvanej doložky o výnimke (angl. *however clause*) v usmernení VICH, GL6: Usmernenie k posúdeniu vplyvu na životné prostredie pre veterinárne lieky - fáza I¹ je potrebné. Nemecko tiež usúdilo, že v súhrne charakteristických vlastností lieku nie sú uvedené príslušné opatrenia na zmiernenie rizika, ktoré by odpovedali na zistené neprijateľné riziko pre vodné organizmy.

Postúpenie tejto veci podľa článku 33 ods. 4 smernice 2001/82/ES sa uskutočnilo na základe výhrad, že žiadateľ uspokojivo nepreukázal bezpečnosť lieku Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané pre životné prostredie, keďže nie sú k dispozícii hlavné údaje, bez ktorých nie je možné vyvodiť záver o bezpečnosti lieku pre životné prostredie.

2. Posúdenie predložených údajov

Na vyriešenie výhrad, ktoré vznikli v rámci konania o postúpenej veci, žiadateľ uskutočnil posúdenie rizík pre životné prostredie fázy I, predložil odkazy z publikovanej literatúry a vedecké odôvodnenie, prečo sa posúdenie rizík pre životné prostredie môže zastaviť vo fáze I a prečo sa neodvolávať na doložku o výnimke. Okrem opatrení navrhnutých v decentralizovanom postupe sa neposudzovali žiadne ďalšie opatrenia na zmiernenie rizika. Napokon bola predložená správa expertov, v ktorej sa diskutuje o potrebe liekov obsahujúcich altrenogest pri chove ošípaných. Vzhľadom na predložené údaje výbor dospel v súvislosti s otázkami uvedenými v oznámení prijatom z Francúzska k záveru, ktorý je uvedený ďalej.

¹ VICH GL6: Guideline on environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products - Phase I (*Usmernenie k posúdeniu vplyvu na životné prostredie pre veterinárne lieky - fáza I*)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf

2.1. Uplatnenie doložky o výnimke alebo možnosť zastaviť posúdenie rizík pre životné prostredie vo fáze I

Výbor bol v rámci tohto postupu požiadaný, aby posúdil, či sa má v prípade lieku Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané obsahujúci ako účinnú látku syntetický hormón (altrenogest) uplatniť doložku o výnimke a či má uskutočniť osobitné posúdenie rizík pre životné prostredie fázy II na posúdenie potenciálneho rizika lieku Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané pre životné prostredie. Uvedená doložka o výnimke je ustanovenie v úvodnej časti usmernenia VICH, GL6, ktoré uvádza: „Vo fáze I sa tiež identifikujú veterinárne lieky, ktoré vyžadujú rozsiahlejšie posúdenie vplyvu na životné prostredie fázy II. Niektoré veterinárne lieky, ktorých posudzovanie by sa inak mohlo zastaviť vo fáze I, môžu vyžadovať ďalšie environmentálne informácie na vyriešenie konkrétnych výhrad spojených s ich účinkom a používaním.“

Žiadateľ predložil posúdenie rizík pre životné prostredie fázy I, v ktorom bola vypočítaná hodnota $PEC_{pôda, na začiatku}$ pre účinnú zložku 0,93 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pre otvorené systémy a 0,36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pre uzavreté systémy, čo sa považuje za hodnoverné a prijateľné. Obidve hodnoty sú nižšie ako medzná hodnota 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Žiadateľ preto dospel k záveru, že posúdenie rizík pre životné prostredie sa môže zastaviť vo fáze I. Žiadateľ predložil tiež vedecké odôvodnenie, prečo sa neodvolávať na doložku o výnimke usmernenia VICH, GL6.

Žiadateľ použil na vypočítanie hladín altrenogestu po exkrécii modely kvantitatívnej štruktúry–vzťahu k účinku (modely QSAR) a tieto hodnoty porovnal s nameranými hodnotami celkovej exkrécie gestagénu ošípanými uvedenými v literatúre. Použitie modelov QSAR je veľmi obmedzené a týka sa len metabolizmu, čo sa považuje za prijateľné. Pri paralelnom výpočte QSAR žiadateľ vzal do úvahy najhorší možný scenár, keď sa altrenogest vôbec nemetabolizuje. Vypočítané hodnoty pre altrenogest boli 13,5-násobne (v prípade 80 % metabolizmu) a 2,7-násobne (v prípade 0 % metabolizmu) nižšie ako celková exkrécia gestagénu ošípanými.

Povrchová voda pre altrenogest bola modelovaná pomocou simulačných modelov FOCUS s použitím dvoch scenárov (otvorený model a uzavretý model) s 0 % a 80 % metabolizmom pre každý model. Pre hodnotu DT50 pôda sa použil konzervatívny prístup 10 dní na základe hlásených polčasov pre rôzne hormóny. Pre hodnotu DT50 voda sa použil konzervatívny prístup 1000 dní. Tieto scenáre viedli k hodnote $PEC_{povrchová voda}$ v rozsahu od 0,641 ng/l (pre uzavretý systém s 80 % metabolizmom) do 8,98 ng/l (pre otvorený systém s 0 % metabolizmom). Modelovanie koncentrácií v povrchovej vode sa v podstate akceptuje.

Žiadateľ argumentoval tým, že zaťaženie životného prostredia altrenogestom je porovnateľné s inými zistenými hormónmi a predložil verejne dostupnú literatúru týkajúcu sa vplyvu koncentrácií rôznych hormónov v nízkom rozsahu ng/l, ale nepredložil žiadnu literatúru týkajúcu sa altrenogestu. Údaje o vplyve altrenogestu nie sú k dispozícii vo verejne prístupných zdrojoch. Predložená publikovaná literatúra, týkajúca sa štúdií skúmajúcich vplyv troch ďalších hormónov: gestagénu levonorgestrelu, drospirenonu a progesterónu, naznačuje nežiaduce účinky v oveľa nižších koncentráciách ako je limitná hodnota 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pôdy. Dve štúdie s najcitlivejšími výsledkami dokazujú účinky u obojživelníkov a rýb už v najnižšej testovanej koncentrácii 1,3 ng/l, respektíve 0,8 ng/l. V týchto štúdiách sa preto nemohli odvodiť hodnoty NOEC (koncentrácia bez pozorovaného účinku). To naznačuje potenciálne nežiaduce účinky steroidných hormónov v životnom prostredí.

Výhrady, ktoré vyslovil namietajúci dotknutý členský štát v súvislosti s rizikom pre vodné organizmy, sa netýkajú konkrétne lieku Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané, ale týkajú sa všetkých príslušných veterinárnych liekov obsahujúcich účinnú látku altrenogest. Postúpenie veci pre skupinu liekov podľa článku 35 smernice 2001/82/ES bolo iniciované v apríli 2013 pre všetky veterinárne lieky obsahujúce altrenogest na perorálne podávanie ošípaným a koňom, čo zahŕňa aj liek Suifertil. V rámci

tohto konania o postúpenej veci sa predpokladá predloženie ďalších údajov o ekotoxicite a správaní lieku v životnom prostredí. Tento postup umožní posúdiť všetky dostupné údaje a dospieť k harmonizovanému výsledku vo vzťahu k všetkým príslušným liekom.

Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Liek Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané obsahuje účinnú látku altrenogest. Altrenogest je syntetický steroidný hormón, perorálne účinkujúci (pro)gestagén. Táto účinná látka sa nachádza vo veterinárnych liekoch, ktoré sú v súčasnosti povolené v niekoľkých krajinách Európskej únie na použitie u prasníc a kôbyl na synchronizáciu ruje.

Ide o žiadosť o generický liek predloženú prostredníctvom decentralizovaného postupu podľa článku 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES v znení zmien, ktorá sa odvoláva na referenčný liek Regumate olejový roztok 4 mg/ml.

Priamy terapeutický prínos

Liek Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané je určený na synchronizáciu ruje u sexuálne zrejlých prasníc. Účinnosť lieku Suifertil sa preukázala podľa súčasných pravidiel počas decentralizovaného postupu. V tomto konaní o postúpenej veci sa neposudzovala účinnosť.

Posúdenie rizík

V tomto konaní o postúpenej veci sa neposudzovala kvalita, bezpečnosť pre cieľové zvieratá, bezpečnosť pre používateľov ani rezíduá, keďže referenčný členský štát neuviedol žiadnu výhradu.

Riziko pre životné prostredie

Bolo predložené posúdenie rizík pre životné prostredie fázy I v súlade s príslušnými usmerneniami, ktoré preukázalo, že hodnota PEC_{poda} pre ošípané nepresahuje prahovú hodnotu 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ podľa usmernenia VICH. S použitím prístupu zahŕňajúcim celkové rezíduá pre intenzívne chované zvieratá sa určila hodnota PEC_{poda} pre ošípané 3,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$, ktorá sa upravila pomocou modelov FOCUS, čo viedlo k hodnotám 0,93 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pre otvorené systémy a 0,36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pre uzavreté systémy.

Štúdie v publikovanej literatúre skúmajúce účinky niektorých hormónov, iných ako je altrenogest, na vodné organizmy naznačujú nežiaduce účinky v oveľa nižších koncentráciách ako je medzná hodnota 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pôdy. V súčasnosti nie je možné vyvodiť záver, či by sa tieto zistenia mohli extrapolovať na altrenogest.

Predpokladá sa, že v rámci prebiehajúceho konania o postúpenej veci podľa článku 35 pre všetky veterinárne lieky obsahujúce altrenogest na perorálne podávanie ošípaným a koňom budú predložené ďalšie údaje o ekotoxicite a správaní lieku v životnom prostredí. Posúdenie rizík pre životné prostredie sa preskúma v rámci postúpenej veci podľa článku 35.

Keďže v súvislosti s liekom Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané sa nezistila žiadna konkrétna výhrada, ktorá by bola odlišná od výhrad spojených s už povolenými veterinárnymi liekmi obsahujúcimi altrenogest, považuje sa za vhodné počkať na výsledok prebiehajúceho konania o postúpenej veci podľa článku 35 predtým, ako sa vyvodí akékoľvek ďalšie závery o posúdení rizík pre životné prostredie, alebo ako sa bude uvažovať o konkrétnych opatreniach pre liek Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané.

Opatrenia riadenia alebo zmiernenia rizík

Keďže nie sú k dispozícii nové zistenia, upozornenia v literatúre týkajúce sa lieku sú v súčasnosti stále platné. V rámci tohto konania o postúpenej veci sa nevyžadujú žiadne ďalšie opatrenia riadenia ani zmiernenia rizík.

Posúdenie pomeru prínosu a rizika

Na základe údajov, ktoré sú v súčasnosti dostupné a vzhľadom na to, že sa očakáva dôkladnejšie posúdenie rizík pre životné prostredie v rámci prebiehajúceho konania o postúpenej veci podľa článku 35, pomer prínosu a rizika pre liek Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané sa v súčasnosti považuje za pozitívny.

Odôvodnenie vydania povolenia na uvedenie na trh pre liek Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané

Vzhľadom na všetky údaje, ktoré boli predložené písomne, výbor CVMP dospel k záveru, že v súvislosti s liekom Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané nevznikli žiadne konkrétne výhrady, ktoré by sa odlišovali od výhrad týkajúcich sa veterinárnych liekov obsahujúcich altrenogest, ktoré už sú povolené. Považuje sa za vhodné počkať na výsledok prebiehajúceho konania o postúpenej veci podľa článku 35, predtým ako sa bude uvažovať o konkrétnych opatreniach pre liek Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané.

Výbor CVMP preto odporučil vydať povolenie na uvedenie na trh pre liek Suifertil 4 mg/ml perorálny roztok pre ošípané, a príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú uvedené v prílohe III k stanovisku výboru CVMP.

Príloha III

Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov

Platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov predstavujú konečné verzie vypracované počas postupu koordinačnej skupiny.