

Dodatek I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe zdravila, predlagateljev dovoljenja za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica	Predlagatelj	Ime	Zdravilna učinkovina	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Avstrija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemčija	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Peroralna raztopina	Prašiči (spolno zrelih mladice)	Peroralna uporaba, S posipanjem po krmi
Francija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemčija	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Peroralna raztopina	Prašiči (spolno zrelih mladice)	Peroralna uporaba, S posipanjem po krmi
Nemčija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemčija	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Peroralna raztopina	Prašiči (spolno zrelih mladice)	Peroralna uporaba, S posipanjem po krmi
Madžarska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemčija	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Peroralna raztopina	Prašiči (spolno zrelih mladice)	Peroralna uporaba, S posipanjem po krmi
Nizozemska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemčija	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Peroralna raztopina	Prašiči (spolno zrelih mladice)	Peroralna uporaba, S posipanjem po krmi
Poljska	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemčija	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Peroralna raztopina	Prašiči (spolno zrelih mladice)	Peroralna uporaba, S posipanjem po krmi
Romunija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemčija	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Peroralna raztopina	Prašiči (spolno zrelih mladice)	Peroralna uporaba, S posipanjem po krmi

Država članica	Predlagatelj	Ime	Zdravilna učinkovina	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe zdravila
Španija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemčija	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Peroralna raztopina	Prašiči (spolno zrelih mladice)	Peroralna uporaba, S posipanjem po krmi
Velika Britanija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Nemčija	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Peroralna raztopina	Prašiči (spolno zrelih mladice)	Peroralna uporaba, S posipanjem po krmi

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče in povezanimi imeni

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče

1. Uvod

Zdravilna učinkovina v zdravilu Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopna za prašiče je altrenogest. Altrenogest je sintetični steroidni hormon, peroralno aktivni progestagen. Spada med zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so v Evropski uniji trenutno odobrena pri mladnicah in kobilah za zootehnične namene (sinhronizacijo estrusa). Predlagana indikacija za zdravilo Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče je sinhronizacija estrusa pri spolno zrelih mladnicah.

Predlagatelj je predložil vlogo za decentralizirani postopek za zdravilo Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče. Skladno s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES, kot je bila spremenjena, je to generična vloga, ki se nanaša na referenčno zdravilo Regumate oljna raztopina 4 mg/ml. Referenčna država članica je Francija, vključenih pa je 8 zadevnih držav članic: Avstrija, Nemčija, Madžarska, Nizozemska, Poljska, Romunija, Španija in Združeno kraljestvo.

Ocena tveganja za okolje (ERA) I. faze, ki jo je opravil predlagatelj za zdravilo Suifertil, je pokazala predvideno okoljsko koncentracijo (PEC) v tleh pod vrednostjo 100 µg zdravilne učinkovine na kg tal, kar sproži oceno tveganja za okolje II. faze, zato dodatne ocene niso bile opravljene. Nemčija je izrazila pomisleke glede morebitnega resnega tveganja za okolje, saj je zdravilna učinkovina steroidni hormon, podatki iz javno dostopne literature pa kažejo na veliko tveganje za morske organizme, ki izhajajo iz drugih steroidov s podobno molekularno strukturo pri okoljskih koncentracijah, ki so veliko manjše od vrednosti za sprožitev ocene v razponu v nanogramih. Nemčija je menila, da so predloženi podatki nezadostni, da bi lahko zaključili, da altrenogest ne bo predstavljal tveganja za okolje in da prilagojena ocena tveganja za okolje II. faze, ki temelji na tako imenovani „klavzuli vendar“ v smernici VICH GL6: smernica o oceni vpliva zdravil za uporabo v veterinarski medicini na okolje (EIA) – I. faza¹, ni potrebna. Poleg tega Nemčija meni, da v povzetku glavnih značilnosti zdravila manjkajo ustrezni ukrepi za zmanjševanje tveganja, kar je posledica ugotovljenega nesprejemljivega tveganja za vodne organizme. Napotitveni postopek v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES je bil sprožen zaradi pomislekov, da predlagatelj ni zadostno dokazal okoljske varnosti pri zdravilu Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče, saj manjkajo ključni podatki, brez katerih ni mogoče sklepati na okoljsko varnost pri uporabi tega zdravila.

2. Ocena predloženih podatkov

Za obravnavo pomislekov v napotitvenem postopku je predlagatelj predložil oceno tveganja za okolje I. faze, reference iz javne literature in znanstveno utemeljitev, zakaj se lahko ocena tveganja za okolje konča pri I. fazi in se ni treba sklicevati na „klavzulo vendar“. Obravnavali niso nobenih dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganja, razen ukrepov, ki so bili predlagani pri decentraliziranem postopku. Predloženo je bilo tudi strokovno poročilo, ki opisuje potrebo po zdravilih, ki vsebujejo altrenogest, v prašičereji. Na podlagi predloženih podatkov je odbor glede pomislekov, izpostavljenih v uradnem obvestilu, prejeto iz Francije, podal naslednje zaključke.

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. Uporaba „klavzule vendar“ oziroma ali se lahko ocena tveganja za okolje konča pri I. fazi

Pri tem postopku so odbor prosili, naj presodi, ali je treba pri zdravilu Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče, ki kot zdravilno učinkovino vsebuje sintetični hormon (altrenogest), uporabiti „klavzulo vendar“ in predložiti prilagojeno oceno okoljskega tveganja II. faze, da bi lahko ocenili morebitno okoljsko tveganje zdravila Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče. Zadevna „klavzula vendar“ je določba v uvodnem delu smernice VICH GL6, ki navaja: „V I. fazi so določena tudi zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki zahtevajo obširnejšo oceno EIA v sklopu II. faze. Pri nekaterih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, pri katerih bi se lahko postopek končal po I. fazi, je treba pridobiti dodatne okoljske podatke, da se lahko obravnavajo posebni pomisleki, povezani z njihovim delovanjem in uporabo.“

Predlagatelj je predložil oceno tveganja za okolje I. faze, pri kateri je bila izračunana koncentracija $PEC_{tla\ prvotna}$ za zdravilno učinkovino 0,93 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pri odprtih sistemih in 0,36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pri zaprtih sistemih, kar je videti verjetno in sprejemljivo. Obe vrednosti sta po mejno vrednostjo 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, ki zahteva sprožitev dodatne ocene, zato je predlagatelj sklepal, da se lahko ocena tveganja za okolje konča s I. fazo. Poleg tega je predlagatelj predložil znanstveno utemeljitev, zakaj ni treba uveljaviti „klavzule vendar“ v smernici VICH GL6.

Predlagatelj je za izračun ravni izločanja altrenogesta uporabil modele kvantitativnega razmerja med strukturo in delovanjem (modele QSAR) ter jih primerjal z izmerjenimi skupnimi ravni izločanja gestagenov pri prašičih, o katerih so poročali v javni literaturi. Uporaba razmerja QSAR je zelo omejena in se nanaša samo na presnovo, kar je sprejemljivo. Vzporedno z izračunom QSAR je predlagatelj predpostavil najslabši mogoči scenarij, pri katerem se altrenogest sploh ne presnovi. Izračunane vrednosti za altrenogest so bile 13,5-krat (pri 80-odstotni presnovi) in 2,7-krat (pri 0-odstotni presnovi) manjše kot skupne ravni izločanja gestagenov pri prašičih.

Vrednosti altrenogesta v površinskih vodah so bile oblikovane z uporabo simulacijskih modelov FOCUS, ki so vključevali dva scenarija (odprte in zaprte modele) z 0- oziroma 80-odstotno presnovo. Za vrednost $DT_{50\ tla}$ so uporabili konservativni pristop z 10 dnevi, ki je temeljil na poročanih razpolovnih časih različnih hormonov. Pri vrednosti $DT_{50\ voda}$ so uporabili konservativni pristop s 1000 dnevi. Na podlagi teh scenarijev so dobili vrednost $PEC_{površinska\ voda}$ od 0,641 ng/l (za zaprt sistem z 80-odstotno presnovo) do 8,98 ng/l (za odprt sistem z 0-odstotno presnovo). Oblikovanje koncentracij v površinskih vodah je primarno sprejemljivo.

Predlagatelj je dokazoval, da je okoljsko breme altrenogesta primerljivo z drugimi hormoni, kar je izmerjeno in objavljeno v javno dostopni literaturi o koncentracijah različnih hormonov z učinkom znotraj spodnjega razpona v ng/l, vendar nobena publikacija ne vključuje altrenogesta. Podatki o učinku altrenogesta niso javno dostopni. Predložena objavljena literatura o študijah učinkov treh drugih hormonov gestagenov, levonorgestrela, drospidona in progesterona, kaže na neželene učinke pri koncentracijah, veliko manjših od vrednosti 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal, ki zahteva sprožitev dodatne ocene. Rezultati dveh študij z najboljčutljivejšimi rezultati so pokazali učinke na dvoživke in ribe že pri najmanjši preiskovani koncentraciji 1,3 oziroma 0,8 ng/l, zato iz teh študij ni mogoče izpeljati koncentracije NOEC (brez opaznega učinka). To kaže na morebitne neželene učinke steroidnih hormonov na okolje.

Pomisleki, ki jih je zadevna država članica izpostavila glede tveganja za vodne organizme, se ne nanašajo izrecno na zdravilo Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče, ampak na vsa zadevna zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo zdravilno učinkovino altrenogest. V skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES je bil aprila 2013 uveden napotitveni postopek za razred vseh zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo altrenogest in so namenjena peroralni uporabi pri

prašičih in konjih. Ta postopek vključuje tudi zdravilo Suifertil. V sklopu tega napotitvenega postopka se pričakuje predložitev dodatnih podatkov o ekotoksičnosti in vplivu na okolje. Ta postopek bo omogočil oceno vseh razpoložljivih podatkov in usklajen izid za vsa zadevna zdravila.

Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Zdravilna učinkovina v zdravilu Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopna za prašiče je altrenogest. Altrenogest je sintetični steroidni hormon, peroralno aktivni (pro)gestagen. Zdravilna učinkovina spada med zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so trenutno odobrena v več državah Evropske unije za uporabo pri mladica in kobilah za sinhronizacijo estrusa.

Zadevna vloga, predložena v decentraliziranem postopku, je skladno s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES, kot je bila spremenjena, generična vloga, ki se nanaša na referenčno zdravilo Regumate oljna raztopina 4 mg/ml.

Neposredna terapevtska korist

Zdravilo Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče je namenjeno sinhronizaciji estrusa pri spolno zrelih prašičih. Učinkovitost zdravila Suifertil so dokazali med decentraliziranim postopkom v skladu s trenutnimi pravili. V tem napotitvenem postopku učinkovitost ni bila ocenjena.

Ocena tveganja

V tem napotitvenem postopku niso ocenjevali kakovosti, varnosti za ciljne živali, varnosti za uporabnika in ostankov, saj referenčna država članica ni priglasila nobenega pomisleka.

Tveganje za okolje

Skladno z zadevnimi smernicami je bila predložena ocena okoljskega tveganja I. faze, ki je pokazala, da vrednost PEC_{tla} pri prašičih ne presega mejne vrednosti VICH 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Z uporabo pristopa s skupnimi ostanki pri živalih v intenzivni reji so ugotovili, da je vrednost PEC_{tla} pri prašičih 3,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$, prečiščevanje z modeli FOCUS pa je pokazalo vrednosti 0,93 $\mu\text{g}/\text{kg}$ za odprte sisteme in 0,36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ za zaprte sisteme.

Študije v objavljeni literaturi o učinkih številnih hormonov, ki niso altrenogest, na vodne organizme kažejo na neželene učinke pri koncentracijah, ki so veliko manjše od vrednosti 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal, ki zahteva sprožitev dodatne ocene. Trenutno ni mogoče skleniti, ali se lahko te ugotovitve ekstrapolirajo na altrenogest.

V sklopu potekajočega napotitvenega postopka v skladu s členom 35 za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo altrenogest in se bodo peroralno dajala prašičem ter konjem, se pričakuje, da bodo predloženi dodatni podatki o ekotoksičnosti in vplivu na okolje. Ocena okoljskega tveganja bo pregledana v sklopu napotitvenega postopka iz člena 35.

Ker z zdravilom Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče, ki se razlikuje od drugih, že odobrenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo altrenogest, ni povezan noben pomislek, ki bi bil specifičen za to zdravilo, je primerno, da počakamo na izid potekajočega napotitvenega postopka iz člena 35, preden se za zdravilo Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče predvidijo kakršni koli drugačni zaključki glede ocene okoljskega tveganja ali posebnih ukrepov.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

Opozorila v literaturi o zdravilu so trenutno ustrezna, saj ni novih ugotovitev. V tem napotitvenem postopku je bilo sklenjeno, da niso potrebni nobeni dodatni ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja.

Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov in v pričakovanju dodatnega podrobnega vrednotenja ocene okoljskega tveganja v skladu z napotitvenim postopkom iz člena 35 je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče trenutno pozitivno.

Podlaga za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče

Odbor CVMP je pisno obravnaval vse predložene podatke in sklenil, da ni pomisleka, specifičnega za zdravilo Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče, ki bi se razlikoval od drugih, podanih za že odobrena zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo altrenogest. Meni, da je primerno počakati na izid potekajočega napotitvenega postopka iz člena 35, preden se za zdravilo Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče predvidijo kakršni koli posebni ukrepi.

Zato je priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Suifertil 4 mg/ml peroralna raztopina za prašiče. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Prilogi III mnenja odbora CVMP.

Dodatek III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

Veljaven povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so končne različice, ki so nastale med postopkom Skupine za usklajevanje.