

Bilaga I

Lista över namn, läkemedelsformer, styrkor, djurslag, administreringsätt samt sökande av godkännande för försäljning i medlemsstaterna för de veterinärmedicinska läkemedlen

Medlemsstat	Sökande	Namn	Aktiv substans	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsätt
Österrike	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml Lösung zum Eingeben für Schweine	Altrenogest	4 mg/ml	Oral lösning	Svin (könsmogna gyltor)	Oral användning, att strös på fodret
Frankrike	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Synchroplan 4 mg/ml solution buvable porcins	Altrenogest	4 mg/ml	Oral lösning	Svin (könsmogna gyltor)	Oral användning, att strös på fodret
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oral lösning	Svin (könsmogna gyltor)	Oral användning, att strös på fodret
Ungern	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml belsőleges oldat sertések részére A.U.V.	Altrenogest	4 mg/ml	Oral lösning	Svin (könsmogna gyltor)	Oral användning, att strös på fodret
Nederländerna	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml orale oplossing voor varkens	Altrenogest	4 mg/ml	Oral lösning	Svin (könsmogna gyltor)	Oral användning, att strös på fodret
Polen	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oral lösning	Svin (könsmogna gyltor)	Oral användning, att strös på fodret
Rumänien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oral lösning	Svin (könsmogna gyltor)	Oral användning, att strös på fodret

Medlemsstat	Sökande	Namn	Aktiv substans	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsätt
Spanien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml solución oral para porcino	Altrenogest	4 mg/ml	Oral lösning	Svin (köns mogna gyltor)	Oral användning, att strös på fodret
Storbritannien	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Tyskland	Suifertil 4 mg/ml Oral Solution for Pigs	Altrenogest	4 mg/ml	Oral lösning	Svin (köns mogna gyltor)	Oral användning, att strös på fodret

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till beviljande av godkännande för försäljning av Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin och associerade namn

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin

1. Inledning

Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin innehåller altrenogest som aktiv substans. Altrenogest är ett syntetiskt steroidhormon, en oralt aktiv progestogen. Det ingår i veterinärmedicinska läkemedel som för närvarande är godkända i EU för ungsuggor och ston för zootekniska ändamål (synkronisering av östrus). Den föreslagna indikationen för Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin är synkronisering av östrus hos könsmogna ungsuggor.

Sökanden lämnade in en ansökan om ett decentraliserat förfarande för Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin. Detta är en ansökan för generiskt läkemedel enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG i dess ändrade form med referensläkemedlet Regumate oljig lösning 4 mg/ml. Frankrike är referensmedlemsstat och 8 berörda medlemsstater är delaktiga: Österrike, Tyskland, Ungern, Nederländerna, Polen, Rumänien, Spanien och Storbritannien.

Den fas I-miljöriskbedömning sökanden genomfört för Suifertil tyder på en förutsedd miljökoncentration (PEC) för jord under det värde på 100 µg aktiv substans per kg jord som utlöser en fas II-miljöriskbedömning, varför ingen fortsatt bedömning gjordes. Tyskland uttryckte betänkligheter gällande en möjlig allvarlig miljörisk eftersom den aktiva substansen är ett steroidhormon och data från allmänt tillgänglig litteratur visar att en hög risk för vattenlevande organismer föreligger från andra steroider med liknande molekylstruktur vid miljökoncentrationer i nanogramområdet, långt under det utlösande värdet. Tyskland ansåg inte att de data som lämnats in räcker för att dra slutsatsen att altrenogest inte utgör en miljörisk och att en specialanpassad fas 2-miljöriskbedömning baserad på den så kallade "även om"-klausulen i VICH GL6, *Guideline on environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products - Phase I*¹, krävs. Vidare ansåg Tyskland att lämpliga riskreducerande åtgärder saknades i produktinformationen som en följd av de identifierade oacceptabla riskerna för vattenlevande organismer.

Denna hänskjutning enligt artikel 33.4 i direktiv 2001/82/EG gjordes på grund av betänkligheter som gällde att den sökande inte på ett tillfredsställande sätt hade visat att Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin är miljösäker, eftersom avgörande data saknas utan vilka det inte går att dra slutsatser om läkemedlets miljösäkerhet.

2. Bedömning av inlämnade data

För att hantera de betänkligheter som tagits upp genom hänskjutningen lämnade sökanden in en fas I-miljöriskbedömning, referenser från allmänt tillgänglig litteratur samt en vetenskaplig motivering till att miljöriskbedömningen kan upphöra efter fas I och till att "även om"-klausulen inte bör åberopas. Inga andra riskreduceringsåtgärder övervägdes än de som föreslagits vid det decentraliserade förfarandet. Slutligen lämnades en expertrapport in där behovet av altrenogest innehållande läkemedel inom svinuppfödningen diskuteras. Med tanke på de data som lämnats in drog kommittén följande slutsatser om de frågor som togs upp i anmälan från Frankrike.

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

2.2 Tillämpning av "även om"-klausulen, eller kan miljöriskbedömningen upphöra vid fas I

Vid detta förfarande ombads kommittén överväga om "även om"-klausulen skulle tillämpas och om en specialanpassad fas 2-miljöriskbedömning borde göras i fallet med Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin, vilket som aktiv substans innehåller ett syntetiskt hormon (altrenogest), för att bedöma den potentiella miljörisken med Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin. Den "även om"-klausul det hänvisas till är en bestämmelse i det inledande avsnittet i VICH GL6 där det anges att det kan behövas ytterligare miljödata för vissa veterinärmedicinska produkter för vilka en fas I-bedömning normalt skulle räcka, för att behandla särskilda betänkligheter i samband med deras aktivitet och användning (*Phase I also identifies VMPS that require a more extensive EIA under Phase II. Some VMPS that might otherwise stop in Phase I may require additional environmental information to address particular concerns associated with their activity and use.*).

Sökanden lämnade en fas I-miljöriskbedömning, där $PEC_{jord\ initial}$ för den aktiva substansen beräknades vara 0,93 µg/kg för öppna system och 0,36 µg/kg för slutna system, vilket ansågs vara rimligt och godtagbart. Båda värdena ligger under det utlösande värdet på 100 µg/kg. Följaktligen drog sökanden slutsatsen att miljöriskbedömningen kunde avslutas efter fas I. Dessutom lämnade sökanden en vetenskaplig motivering till att "även om"-klausulen i VICH GL6 inte borde återopas.

Sökanden använde modeller för kvantitativa samband mellan struktur och aktivitet (QSAR-modeller) för att beräkna utsöndringsnivåerna för altrenogest och jämförde dem med uppmätt total gestagenutsöndring från svin som rapporterats i den allmänt tillgängliga litteraturen. Användningen av QSAR är mycket begränsad och hänför sig endast till metabolismen, vilket anses vara godtagbart. Parallellt med QSAR-beräkningen hade sökanden övervägt värsta fall-scenariot att altrenogest inte metaboliseras alls. De beräknade värdena för altrenogest var 13,5 (vid 80 procent metabolism) respektive 2,7 (vid 0 procent metabolism) gånger lägre än den totala gestagenutsöndringen från svin.

Ytvattenvärden för altrenogest modellerades med FOCUS simuleringsmodeller, med användning av två scenarier (öppna och slutna modeller) med 0 procent och 80 procent metabolism för varje modell. För $DT_{50\ jord}$ användes en konservativ strategi med 10 dagar, baserat på rapporterade halveringstider för olika hormoner. För $DT_{50\ vatten}$ användes den konservativa strategin med 1000 dagar. Dessa scenarier gav ett $PEC_{ytvatten}$ på från 0,641 ng/l (för ett slutet system med 80 procent metabolism) upp till 8,98 ng/l (för ett öppet system med 0 procent metabolism). Modelleringen av ytvattenkoncentrationerna godtas i allt väsentligt.

Sökanden hävdade att miljöbelastningen från altrenogest kan jämföras med den från andra hormoner som uppmätts och hänvisade till allmänt tillgänglig litteratur när det gäller effektkoncentrationer av olika hormoner i det låga ng/l-området, men inte till några uppgifter om altrenogest. Effektdata för altrenogest finns inte allmänt tillgängliga. Den inlämnade offentligtgjorda litteraturen med effektstudier för tre andra hormoner, gestagenerna levonorgestrel, drospironon och progesteron, tyder på skadliga verkningar vid koncentrationer långt under det utlösande värdet på 100 µg/kg jord. De båda studierna med de mest känsliga resultaten visar effekter på amfibier och fisk redan vid den lägsta testkoncentrationen på 1,3 respektive 0,8 ng/l. Därför kunde ingen nolleffektkoncentration härledas i dessa studier. Detta tyder på möjliga skadliga verkningar av steroidhormoner i miljön.

De betänkligheter som uttryckts av den invändande berörda medlemsstaten när det gäller risken för vattenlevande organismer hänvisar inte specifikt till läkemedlet Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin utan lika mycket till alla relevanta veterinärmedicinska läkemedel som innehåller altrenogest som aktiv substans. En grupphänskjutning enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG inleddes i april 2013 för alla veterinärmedicinska läkemedel innehållande altrenogest som administreras oralt till svin och hästar, vilken även omfattar Suifertil. Fler uppgifter om ekotoxikologi och nedbrytning i miljön förväntas inom

ramen för den hänskjutningen. Det förfarandet kommer att ge underlag för en bedömning av alla tillgängliga data och ett harmoniserat resultat för alla berörda läkemedel.

Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin innehåller altrenogest som aktiv substans. Altrenogest är ett syntetiskt steroidhormon, en oralt aktiv (pro)gestagen. Den aktiva substansen ingår i veterinärmedicinska läkemedel som för närvarande är godkända i flera länder i EU för användning på ungsuggor och ston för synkronisering av östrus.

Ansökan i fråga, som lämnats genom det decentraliserade förfarandet, är en ansökan för generiska läkemedel enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG i dess ändrade form med referensläkemedlet Regumate oljig lösning 4 mg/ml.

Direkt terapeutisk nytta

Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin är avsedd för synkronisering av östrus hos köns mogna svin. Suifertils effekt har visats i enlighet med gällande regler under det decentraliserade förfarandet. Effekten bedömdes inte i detta hänskjutningsförfarande.

Riskbedömning

Kvalitet, säkerhet för måldjuren, säkerhet för användaren och restmängder bedömdes inte i detta hänskjutningsförfarande, eftersom inga betänkligheter anmäldes av referensmedlemsstaten.

Miljörisk

En fas I-miljöriskbedömning i enlighet med relevanta riktlinjer lämnades, vilken visade att PEC_{jord} -värdet för svin inte översteg gränsvärdet enligt VICH på 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Med strategin för bestämning av de totala restmängderna för intensivuppfödda djur fastställdes PEC_{jord} för svin till 3,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$, och förfining med FOCUS-modeller gav värden på 0,93 $\mu\text{g}/\text{kg}$ för öppna system och på 0,36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ för slutna system.

Studier i den publicerade litteraturen om effekten av flera andra hormoner än altrenogest på vattenlevande organismer tyder på skadliga verkningar vid koncentrationer långt under det utlösande värdet på 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ jord. I dagsläget går det inte att avgöra om dessa resultat skulle kunna extrapoleras till altrenogest.

Den pågående hänskjutningen enligt artikel 35 för alla veterinärmedicinska läkemedel innehållande altrenogest för oral administrering till svin och hästar förväntas leda till inlämning av fler data om ekotoxicitet och nedbrytning i miljön. Miljöriskbedömningen kommer att ses över inom ramen för artikel 35-hänskjutningen.

Eftersom ingen produktspecifik betänklighet har identifierats för Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin som skiljer sig från andra, redan godkända altrenogest innehållande läkemedel anses det lämpligt att invänta utfallet av den pågående artikel 35-hänskjutningen innan några andra slutsatser dras beträffande miljöriskbedömning eller särskilda åtgärder för Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin.

Riskhantering eller riskreducerande åtgärder

Varningarna i produktlitteraturen är fortfarande lämpliga i dagsläget, i frånvaro av nya resultat. Ingen ytterligare riskhantering eller några riskreducerande åtgärder krävs som följd av detta hänskjutningsförfarande.

Utvärdering av nytta-riskförhållandet

Baserat på de uppgifter som för närvarande finns att tillgå, och i väntan på en mer djupgående bedömning inom ramen för en pågående artikel 35-hänskjutning, anses nytta-riskförhållandet vara positivt för Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin.

Vetenskapliga slutsatser och skäl till beviljande av godkännande för försäljning av Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin

Efter att ha övervägt alla uppgifter som lämnats in skriftligen drog CVMP slutsatsen att ingen produktspecifik betänklighet identifierats för Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin som skiljer sig från andra, redan godkända, altrenogestinnehallande veterinärmedicinska läkemedel. Det anses lämpligt att invänta utfallet av den pågående artikel 35-hänskjutningen innan några särskilda åtgärder övervägs för Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin.

CVMP rekommenderade därför att godkännande för försäljning beviljas för Suifertil 4 mg/ml oral lösning för svin, för vilket produktresumé, märkning och bipacksedel anges i bilaga III till yttrandet.

Bilaga III

Produktresumé, märkning och bipacksedel

Giltig produktresumé, märkning och bipacksedel är de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande.