

BILAG I

**LISTE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKER , DYREARTER,
INDGIVELSESVej, ANSØGER/INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlems- stat</u>	<u>Ansøger/ Indehaver af markedsføringstilladels en</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Styrke</u>	<u>Dyreart</u>	<u>Doseringshyppighed og indgivelsesvej</u>
Østrig	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Belgien	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Bulgarien	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	СЕВАЗУРИЛ 50 мг/мл, суспензия за перорално прилагане при прасета	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Cypern	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Den Tjekkiske Republik	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorální suspense pro selata	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Danmark	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	Cevazuril 50mg/ml, oral suspension til spædgrise	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Estland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE Bristol UK	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suukaudne suspension jaoks põrsad	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.

<u>Medlems- stat</u>	<u>Ansøger/ Indehaver af markedsføringstilladels en</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Styrke</u>	<u>Dyreart</u>	<u>Doseringshyppighed og indgivelsesvej</u>
Frankrig	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ¹	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Tyskland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Grækenland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Ungarn	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, belsőleges szuszpenzió malacoknak	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Irland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Italien	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, sospensione orale per suinetti	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Letland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensija iekšķīgai lietošanai dēļ sivēni	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.

¹ Markedsføringstilladelse udstedt.

<u>Medlems- stat</u>	<u>Ansøger/ Indehaver af markedsføringstilladels en</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Styrke</u>	<u>Dyreart</u>	<u>Doseringshyppighed og indgivelsesvej</u>
Litauen	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Geriamoji suspensija dėl paršelių	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Luxembourg	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ²	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Malta	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml Suspensjoni orali għal ħnienes	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Nederlandene	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Polen	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, zawiesina doustna dla prosiąt	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Portugal	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspensão oral para leitões	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Rumænien	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensie orală pentru purceii	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.

² Markedsføringstilladelse udstedt.

<u>Medlems- stat</u>	<u>Ansøger/ Indehaver af markedsføringstilladels en</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Styrke</u>	<u>Dyreart</u>	<u>Doseringshyppighed og indgivelsesvej</u>
Slovakiet	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorálna suspenzia pre prasiatka	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Spanien	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensión Oral para lechones	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.
Det Forenede Kongerige	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrise	Individuel behandling af dyr. De enkelte smågrise skal behandles, når de er 3-5 dage gamle med en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt svarende til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt.

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF CEVAZURIL 50 MG/ML ORAL SUSPENSION TIL SMÅGRISE

1. Indledning

CEVAZURIL 50 mg/ml oral suspension til smågrise er en suspension til oral indgift, der indeholder 50 mg toltrazuril/ml som aktivt stof. Det er indiceret til forebyggelse af kliniske symptomer på coccidiose hos neonatale smågrise på landbrug med tidligere bekræftede tilfælde af coccidiose forårsaget af *Isospora sui*. Den anbefalede dosis er en enkelt oral dosis på 20 mg toltrazuril/kg legemsvægt, hvilket svarer til 0,4 ml oral suspension pr. kg legemsvægt, når grisene er 3-5 dage gamle. Produktet er en generisk form af Baycox 5 % oral opløsning.

Under den decentrale procedure angik uenigheden blandt medlemsstaterne, hvorvidt der var fremlagt tilstrækkelige data i forbindelse med fase II-miljørisikovurderingen.

Ansøgeren fremlagde indledningsvis en fase I-evaluering udelukkende med henblik på miljørisikovurderingen af produktet, hvori det konkluderedes, at PEC_{jord} lå langt under 100 µg/kg. Nogle af de berørte medlemsstater rejste mulige betænkeligheder vedrørende persistensen af den vigtigste metabolit i toltrazuril, toltrazurilsulfon, og ansøgeren skulle derfor fremsende en fase II-evaluering.

Som svar på de spørgsmål, der blev rejst under den decentrale procedure, henviste ansøgeren til de konklusioner, som CVMP nåede frem til under indbringelsesproceduren i henhold til artikel 35 i direktiv 2001/82/EF vedrørende veterinærlægemidler indeholdende toltrazuril beregnet til brug hos fjerkræ i forbindelse med miljørisikovurderingen, og fremførte følgende:

- PEC_{jord} var tydeligvis lavere hos grise end hos fjerkræ
- Opdræts- og produktionsmetoder er ens for fjerkræ og grise
- Metaboliseringen af toltrazuril blev anset for at være kvalitativt ens hos fjerkræ og grise

Ansøgeren mente derfor, at konklusionerne af indbringelsen for CVMP for fjerkræ kunne ekstrapoleres til smågrise.

Referencemedlemsstaten godtog dette svar, mens nogle af de berørte medlemsstater kunne ikke godtage det med den begrundelse, at henvisningen til slutpunktværdier fra det offentliggjorte resumé af en vurdering ikke var tilstrækkelig til at erstatte data fra en miljørisikovurdering. På grund af disse uoverensstemmelser blev spørgsmålet indbragt for CVMP.

2. Evaluering af miljørisikovurderingen

2.1 Vurdering af de fremsendte fase II-data

Den fase II-evaluering, som ansøgeren havde foretaget, var baseret på:

- Konklusionerne fra indbringelsesproceduren i henhold til artikel 35 i direktiv 2001/82/EF vedrørende veterinærlægemidler indeholdende toltrazuril beregnet til brug hos fjerkræ i forbindelse med miljørisikovurdering, og
- argumentationen for, at den forventede miljøkoncentration (PEC) efter brug af produktet hos grise er lavere end efter brug hos fjerkræ.

Den fremsendte information indeholder ikke nogen nærmere oplysninger om udformning, gennemførelse, analyse og resultater af undersøgelsen, der muliggør en fuldstændig og uafhængig vurdering, og der kan

derfor ikke gennemføres en fase II-evaluering i henhold til de gældende lovkrav og relevante retningslinjer³.

Desuden er scenarierne for grise- og fjerkrægødning ikke nødvendigvis sammenlignelige, da opdrætsbetingelser, anvendelse og landbrugspraksis med hensyn til håndtering af gødning ofte er meget forskellige. Det anerkendes, at den vigtigste metabolit sandsynligvis er den samme for grise og fjerkræ for dette stof, og at beregningerne i fase I af miljørisikovurderingen tager 100 % af dosis i betragtning (metoden med samlet restkoncentration), når miljøeksponeringen beregnes. Den potentielle variation i metabolismen er derfor af ringe praktisk betydning i fase I-beregningen af PEC-værdien.

Sammenfattende konkluderer CVMP, at den information, som ansøgeren har fremsendt i forbindelse med fase II-evalueringen, er utilstrækkelig, og hvis der derfor er behov for en fase II-vurdering for, at produktet kan evalueres, bør der ikke udstedes en markedsføringstilladelse.

2.2 Evaluering af fase I og betragtninger omkring behovet for en fase II-vurdering

Ud over spørgsmålet om, hvorvidt der var fremlagt tilstrækkelige data til en fase II-vurdering (se ovenfor) behandlede udvalget igen fase I, som var indsendt sammen med ansøgningen, for at nå frem til en udtalelse om, hvorvidt der kunne udstedes en markedsføringstilladelse for produktet, eller om der skulle gives afslag herpå i henhold til artikel 36 i direktiv 2001/82/EF.

Udvalget tog fase I-evalueringen af miljørisikovurderingen fra ansøgeren for Cevazuril 50 mg/kg til oral indgift hos smågrise i betragtning for at fastslå, om miljørisikovurderingen for produktet kunne stoppe ved fase I, eller om en fase II-evaluering ville være nødvendig. Konklusionen på denne fase I var, at PEC_{jord} for smågrise var 12 µg/kg, hvilket er et godt stykke under udløsningsværdien for en fase II-vurdering på 100 µg/kg. Miljørisikovurderingen kunne derfor stoppe ved fase I, medmindre der var særlige hensyn, som berettigede en anmodning om en fase II-evaluering som fastsat i VICH GL 6.

I VICH GL 6 bestemmes følgende:

»Nogle veterinærlægemidler, der ellers kunne stoppe ved fase I, kan kræve yderligere miljøinformation for at behandle særlige betænkeligheder med hensyn til deres virkning og anvendelse. Disse situationer forventes at være undtagelsen frem for reglen, og der bør foreligge dokumentation, som understøtter betænkelighederne.«

Dokumentation fra det offentlige område tyder på, at den vigtigste metabolit og nedbrydningsproduktet i jord for toltrazuril – toltrazurilsulfon – er persistent, fytotoksisk og mobil og kan udsive til grundvandet. Derfor kan der i princippet rent undtagelsesvis anmodes om en fase II. CVMP har dog tidligere konkluderet, at toltrazuril og toltrazurilsulfon ikke udgør en uacceptabel risiko ved miljøkoncentrationer, der overstiger de koncentrationer, som forventes som følge af normal anvendelse af Cevazuril 50 mg/ml oral suspension til smågrise. Den foreliggende dokumentation er derfor ikke tilstrækkelig til at retfærdiggøre betænkeligheder ved et bestemt spørgsmål og dermed til at anmode om en fase II-evaluering.

CVMP konkluderede derfor, at miljørisikovurderingen af produktet kan stoppe ved fase I.

³ CVMP/VICH GL6: Miljøkonsekvensvurdering (VVM) for veterinærlægemidler - Fase I (CVMP/VICH/592/98-FINAL), CVMP/VICH GL38: miljøkonsekvensvurderinger for veterinærlægemidler - fase II (CVMP/VICH/790/03-FINAL) og miljøkonsekvensvurderinger for veterinærlægemidler til støtte for VICH-retningslinje GL6 og GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005- Rev.1).

BEGRUNDELSE FOR ANBEFALING AF UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

CVMP konkluderer, at den information, som ansøgeren har fremsendt, ikke åbner mulighed for en fase II-evaluering i henhold til de gældende lovkrav og gældende retningslinjer.

Konklusionen på miljørisikovurderingen for produktet i henhold til VICH GL 6 (Environmental Impact Assessment for veterinary medicinal products - Phase I, CVMP/VICH/592/98-Final) var, at PEC_{jord} for smågrise var 12 µg/kg, hvilket er langt under udløsningsværdien for en fase II-vurdering på 100 µg/kg.

CVMP mener ikke, at der på grundlag af de nuværende oplysninger foreligger en videnskabelig begrundelse for at anmode om en fase II-evaluering, og miljørisikovurderingen af produktet kan derfor stoppe ved fase I.

Efter at have vurderet de samlede oplysninger, som var indsendt skriftligt og afgivet ved den mundtlige forklaring, konkluderede CVMP efter at have hørt sin arbejdsgruppe om miljørisikovurdering, at de indsigelser, der blev rejst under den decentrale procedure, ikke burde forhindre udstedelse af en markedsføringstilladelse.

CVMP anbefaler således udstedelse af markedsføringstilladelse for CEVAZURIL 50 mg/ml oral suspension til smågrise. Produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen fremgår af bilag III til CVMP's udtalelse.

BILAG III

PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Det nuværende produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige udgaver, der blev fastlagt under behandlingen i koordinationsgruppen.