

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE, LES
ESPÈCES ANIMALES, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LE DEMANDEUR/ TITULAIRE DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie du produit</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Dosage</u>	<u>Espèce animale</u>	<u>Fréquence et voie d'administration</u>
Autriche	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Belgique	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Bulgarie	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	СЕВАЗУРИЛ 50 мг/мл, суспензия за перорално прилагане при прасета	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Chypre	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
République tchèque	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorální suspense pro selata	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Danemark	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	Cevazuril 50mg/ml, oral suspension til spædgrise	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.

<u>État membre</u>	<u>Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie du produit</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Dosage</u>	<u>Espèce animale</u>	<u>Fréquence et voie d'administration</u>
Estonie	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE Bristol UK	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suukaudne suspension jaoks põrsad	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
France	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ¹	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Allemagne	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Grèce	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Hongrie	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, belsőleges szuszpenzió malacoknak	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Irlande	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne France	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.

¹ Autorisation de mise sur le marché accordée

<u>État membre</u>	<u>Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie du produit</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Dosage</u>	<u>Espèce animale</u>	<u>Fréquence et voie d'administration</u>
Italie	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, sospensione orale per suinetti	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Lettonie	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensija iekšķīgai lietošanai dēļ sīvēni	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Lituanie	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Geriamoji suspensija dēļ paršeliai	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Luxembourg	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ²	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Malte	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml Suspensjoni orali għal ħnienes	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Pays-Bas	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Pologne	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, zawiesina doustna dla prosiąt	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.

² Autorisation de mise sur le marché accordée

<u>État membre</u>	<u>Demandeur/Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie du produit</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Dosage</u>	<u>Espèce animale</u>	<u>Fréquence et voie d'administration</u>
Portugal	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspensão oral para leitões	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Roumanie	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensie orală pentru purceii	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Slovaquie	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorálna suspenzia pre prasiatka	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Espagne	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensión Oral para lechones	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel.
Royaume-Uni	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Suspension orale	50 mg de toltrazuril/ml	Porcelets	Traitement individuel des animaux. Traiter chaque porcelet à 3-5 jours d'âge avec une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE CEVAZURIL 50 mg/ml suspension orale pour porcelets

1. Introduction

CEVAZURIL, 50 mg/ml, suspension orale pour porcelets, est une suspension pour administration orale, qui contient 50 mg de toltrazuril/ml en tant que substance active. Ce médicament est indiqué pour la prévention des signes cliniques de la coccidiose du porcelet en période néonatale dans les élevages ayant un historique confirmé de coccidiose à *Isospora sui*. La dose recommandée est une dose unique de 20 mg de toltrazuril par kg de poids corporel équivalente à 0,4 ml de suspension orale par kg de poids corporel à 3-5 jours d'âge. Ce produit est un générique de Baycox, solution orale à 5%.

Au cours de la procédure décentralisée, le désaccord entre les États membres portait sur la pertinence des données fournies concernant l'évaluation du risque pour l'environnement de phase II.

Le demandeur n'a initialement fourni qu'une évaluation de phase I pour l'évaluation du risque du produit pour l'environnement, dont la conclusion était que la PEC_{sol} (concentration prévue dans l'environnement pour le sol) était largement inférieure à 100 µg/kg. Certains États membres concernés ont évoqué des préoccupations potentielles en ce qui concerne la persistance du principal métabolite du toltrazuril, le toltrazuril sulfone, dès lors le demandeur a été prié de soumettre une Phase II.

En réponse aux questions posées au cours de la procédure décentralisée, le demandeur s'est référé aux conclusions auxquelles est parvenu le CVMP au cours de la procédure de saisine au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE pour les médicaments vétérinaires contenant du toltrazuril destinés à être utilisés chez les volailles, en ce qui concerne l'évaluation du risque pour l'environnement, et a soutenu que :

- La PEC_{sol} était clairement plus faible dans le cas des porcs par comparaison aux volailles,
- Les méthodes d'élevage et de production sont similaires pour les porcs et pour les volailles,
- Il était considéré que le métabolisme du toltrazuril était similaire d'un point de vue qualitatif chez les volailles et les porcs

Dès lors, le demandeur estimait que les conclusions de la saisine du CVMP pour les volailles pouvaient être extrapolées aux porcelets.

Cette réponse a été acceptée par l'État membre de référence, mais rejetée par certains États membres en partant du principe que la référence aux valeurs des critères d'efficacité issues du résumé publié d'une évaluation n'était pas suffisante pour remplacer les données d'une évaluation des risques environnementaux. En raison de ce désaccord, le dossier a été soumis au CVMP.

2. Examen de l'évaluation du risque pour l'environnement

2.1 Évaluation des données de phase II fournies

L'évaluation de Phase II réalisée par le demandeur était fondée sur :

- les conclusions de la procédure de saisine au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE pour les médicaments vétérinaires contenant du toltrazuril destinés à être utilisés chez les volailles, en ce qui concerne l'évaluation du risque pour l'environnement et;
- l'argumentation étayant le fait que la concentration prévue dans l'environnement (PEC) résultant de l'utilisation du produit chez les porcs est inférieure à celle qui est associée à son utilisation chez les volailles.

Les informations fournies ne contenant pas les détails sur la conception, la réalisation, l'analyse et les résultats de l'étude permettant de procéder à une évaluation complète et indépendante ne permettent donc pas une évaluation de phase II conformément aux exigences juridiques et aux lignes directrices³ pertinentes en vigueur.

De surcroît, les scénarios concernant le fumier des porcs et des volailles ne sont pas nécessairement comparables puisque les conditions d'élevage, l'application et les pratiques agricoles concernant la manipulation du fumier sont souvent très différentes. Il est admis que le principal métabolite de ce composé est probablement le même dans le cas des porcs et des volailles et que, dans la phase I, le calcul de l'ERE (évaluation du risque pour l'environnement) prend en compte 100% de la dose (méthode des résidus totaux) pour le calcul de l'exposition environnementale. Une modification éventuelle du métabolisme est par conséquent d'une faible importance pratique pour le calcul de la valeur de la PEC dans la phase I.

En résumé, le CVMP conclut que les informations soumises par le demandeur en ce qui concerne l'évaluation de phase II sont insuffisantes et par conséquent que, si une évaluation de phase II est nécessaire pour l'évaluation du produit, une autorisation de mise sur le marché ne devrait pas être octroyée.

2.1 Évaluation de phase I et examen de la nécessité d'une évaluation de phase II

En plus de la question de savoir si les données fournies étaient suffisantes pour une évaluation de phase II (voir ci-dessus), le Comité a revu la phase I soumise avec la demande afin de se forger une opinion sur la possibilité d'octroyer ou la nécessité de refuser l'autorisation de mise sur le marché pour le produit en vertu de l'article 36 de la directive 2001/82/CE.

Le Comité a examiné l'évaluation de phase I de l'évaluation du risque pour l'environnement du demandeur pour Cevazuril, 50 mg/kg, destiné à un usage oral chez des porcelets, afin de définir si l'évaluation du risque du produit pour l'environnement pourrait s'arrêter en phase I ou si une évaluation de phase II serait nécessaire. La conclusion de cette évaluation de phase I est que, pour les porcelets, la PEC_{sol} est de 12 µg/kg, ce qui est bien inférieur à la valeur de déclenchement d'une évaluation de phase II qui est de 100 µg/kg. Par conséquent l'évaluation du risque pour l'environnement peut s'arrêter en phase I, à moins que certaines inquiétudes particulières ne justifient une demande d'évaluation de phase II comme prévu par la ligne directrice VICH GL 6.

La ligne directrice VICH GL 6 stipule que:

«Des informations environnementales supplémentaires destinées à répondre à des préoccupations particulières suscitées par leur activité et leur utilisation peuvent être nécessaires pour certains médicaments vétérinaires dont l'évaluation pourrait par ailleurs s'arrêter en phase I. Ces situations seront probablement exceptionnelles et ne constitueront pas la règle et les préoccupations évoquées devront être étayées par des preuves. »

Certaines informations provenant du domaine public indiquent que le principal métabolite et produit de dégradation du toltrazuril dans le sol – le toltrazuril sulfone - est persistant, phytotoxique, mobile et susceptible de s'infiltrer dans la nappe phréatique. Par conséquent, en principe, une évaluation de phase II pourrait exceptionnellement être demandée. Le CVMP a, cependant, déjà conclu que le toltrazuril et le toltrazuril sulfone ne représentent pas un risque inacceptable à des concentrations environnementales excédant les concentrations prédites à la suite d'une utilisation normale de Cevazuril 50mg/ml suspension orale pour porcelets. Les preuves actuellement disponibles ne sont par conséquent pas suffisantes pour justifier une prévalence particulièrement préoccupante et par conséquent une demande d'évaluation de phase II.

Le CVMP a dès lors conclu que l'évaluation du risque du produit pour l'environnement peut s'arrêter en phase I.

³ CVMP/VICH GL6: Environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products - Phase I (CVMP/VICH/592/98-FINAL), CVMP/VICH GL38: Environmental impact assessments for veterinary medicinal products (VMPs) - Phase II (CVMP/VICH/790/03-FINAL) and Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005- Rev.1)

MOTIFS DE LA RECOMMANDATION DE L'OCTROI D'UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le CVMP conclut que les informations fournies par le demandeur ne permettent pas une évaluation de phase II conformément aux exigences légales et aux lignes directrices en vigueur.

L'évaluation du risque du produit pour l'environnement conformément à la ligne directrice VICH GL 6 (*Environmental Impact Assessment for veterinary medicinal products - Phase I, [évaluation de l'impact sur l'environnement pour les médicaments vétérinaires - Phase I] CVMP/VICH/592/98-Final*) a conclu que la PEC_{sol} pour les porcelets était de 12 µg/kg, ce qui est bien inférieur à la valeur de déclenchement pour une évaluation de phase II qui est de 100 µg/kg.

Le CVMP estime que, sur la base des informations actuellement disponibles, une demande d'évaluation de phase II n'est pas justifiée scientifiquement et, dès lors, que l'évaluation du risque du produit pour l'environnement peut s'arrêter en phase I.

Ayant examiné l'ensemble des données soumises par écrit et dans l'explication orale, le CVMP conclut après avoir consulté son groupe de travail sur l'évaluation du risque pour l'environnement, que les objections soulevées au cours de la procédure décentralisée ne doivent pas empêcher l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché.

Par conséquent, le CVMP recommande l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour CEVAZURIL 50 mg/ml suspension orale pour porcelets, pour lequel le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III de l'avis du CVMP.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales réalisées au cours de la procédure du groupe de coordination.