

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL DOSAGGIO DEL
MEDICINALE VETERINARIO, DELLE SPECIE ANIMALI, DELLA VIA DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTE/TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Richiedente/ Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Specie animale</u>	<u>Frequenza e via di somministrazione</u>
Austria	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Belgio	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Bulgaria	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	СЕВАЗУРИЛ 50 мг/мл, суспензия за перорално прилагане при прасета	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Cipro	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Repubblica ceca	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorální suspense pro selata	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Danimarca	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	Cevazuril 50mg/ml, oral suspension til spædgrise	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.

<u>Stato membro</u>	<u>Richiedente/ Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Specie animale</u>	<u>Frequenza e via di somministrazione</u>
Estonia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE Bristol Regno Unito	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suukaudne suspension jaoks põrsad	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Francia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ¹	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Germania	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Grecia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Ungheria	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, belsőleges szuszpenzió malacoknak	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Irlanda	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.

¹ Autorizzazione all'immissione in commercio concessa

<u>Stato membro</u>	<u>Richiedente/ Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Specie animale</u>	<u>Frequenza e via di somministrazione</u>
Italia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, sospensione orale per suinetti	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Lettonia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensija iekšķīgai lietošanai dēļ sīvēni	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Lituania	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Geriamoji suspensija dël paršeliai	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Lussemburgo	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ²	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Malta	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml Suspensjoni orali għal ħnienes	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Paesi Bassi	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.

² Autorizzazione all'immissione in commercio concessa

<u>Stato membro</u>	<u>Richiedente/ Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Specie animale</u>	<u>Frequenza e via di somministrazione</u>
Polonia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, zawiesina doustna dla prosiąt	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Portogallo	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspensão oral para leitões	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Romania	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensie orală pentru purceii	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Slovacchia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorálna suspenzia pre prasiatka	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Spagna	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensión Oral para lechones	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.
Regno Unito	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Sospensione orale	50 mg toltrazuril/ml	Suinetti	Trattamento individuale degli animali. Ogni suinetto deve essere sottoposto al trattamento tra il 3° e il 5° giorno di vita con una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a 0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo.

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI CEVAZURIL 50 mg/ml sospensione orale per suinetti

1. Introduzione

CEVAZURIL 50 mg/ml sospensione orale per suinetti è una sospensione per la somministrazione orale, contenente 50 mg del principio attivo toltrazuril/ml. È indicato per la prevenzione dei segni clinici della coccidiosi nei suinetti neonati in allevamenti con storia confermata di coccidiosi causata da *Isospora sui*. La dose raccomandata è una singola dose orale da 20 mg di toltrazuril/kg di peso corporeo corrispondenti a

0,4 ml di sospensione orale per kg di peso corporeo, tra il 3° e il 5° giorno di vita. Il medicinale è un generico di Baycox 5% soluzione orale.

Durante la procedura decentralizzata, il disaccordo tra gli Stati membri riguardava l'adeguatezza dei dati forniti per la Valutazione del rischio ambientale di Fase II.

Inizialmente il richiedente ha fornito una valutazione di Fase I solo per la valutazione del rischio ambientale del medicinale, concludendo che la PEC_{suolo} era ampiamente al di sotto dei 100 µg/kg. Alcuni Stati membri interessati hanno sollevato possibili perplessità in merito alla persistenza del principale metabolita di toltrazuril, toltrazuril solfone, e quindi al richiedente è stato chiesto di presentare una Fase II.

In risposta alle domande poste nella procedura decentralizzata, il richiedente ha fatto riferimento alle conclusioni del CVMP raggiunte durante la procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE in merito ai medicinali veterinari contenenti toltrazuril previsti per l'uso nei polli in relazione alla valutazione del rischio ambientale e ha sostenuto che:

- la PEC_{suolo} era nettamente inferiore nei maiali rispetto ai polli,
- i metodi di allevamento e di produzione sono simili nei polli e nei maiali,
- il metabolismo di toltrazuril è stato considerato simile dal punto di vista qualitativo nei polli e nei maiali

Pertanto il richiedente ha ritenuto che le conclusioni del deferimento del CVMP per i polli potessero essere estrapolate per i suinetti.

Questa risposta è stata accettata dallo Stato membro di riferimento ma rifiutata da alcuni Stati membri interessati per il fatto che il riferimento ai valori degli endpoint della sintesi pubblicata di una valutazione non era sufficiente a sostituire i dati sulla valutazione del rischio ambientale. Visto il disaccordo, la questione è stata rimandata al CVMP.

2. Esame della valutazione del rischio ambientale

2.1 Valutazione dei dati di Fase II presentati

La valutazione di Fase II condotta dal richiedente si basava su:

- le conclusioni della procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE relativa ai medicinali veterinari contenenti toltrazuril previsti per l'uso nella specie polli in relazione alla valutazione del rischio ambientale e;
- l'argomentazione secondo cui la concentrazione ambientale prevista (PEC) derivante dall'uso del medicinale nei maiali è inferiore a quella che deriva dal suo impiego nei polli.

Le informazioni presentate non contengono dettagli sul disegno, la conduzione, l'analisi e i risultati dello studio che consentano una valutazione completa ed indipendente e quindi non permettono una valutazione di Fase II in base ai requisiti di legge e alle linee guida pertinenti³ in vigore.

Inoltre, le ipotesi per lo stallatico liquido di maiali e polli non sono necessariamente confrontabili dal momento che le condizioni di allevamento, l'applicazione e le pratiche agricole per la manipolazione dello stallatico sono spesso molto diverse. È riconosciuto che il principale metabolita è probabilmente lo stesso per maiali e polli per questo composto e che i calcoli nella Fase I della valutazione del rischio ambientale prendono in considerazione il 100% della dose (metodo dei residui totali) quando viene calcolata l'esposizione ambientale. La potenziale variazione del metabolismo è quindi di scarsa importanza pratica nel calcolo di Fase I del valore PEC.

In sintesi, il CVMP conclude che le informazioni presentate dal richiedente in merito alla valutazione di Fase II non sono sufficienti e quindi, qualora venisse richiesta una valutazione di Fase II per il medicinale, non si deve concedere un'autorizzazione all'immissione in commercio.

2.1 Valutazione della Fase I e considerazioni in merito alla necessità di una valutazione di Fase II

Oltre alla domanda se i dati forniti erano sufficienti per una valutazione di Fase II (vedi sopra), il comitato ha riesaminato la Fase I presentata con la domanda al fine di accordarsi su un parere in merito a se l'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale potesse essere concessa o dovesse essere rifiutata in conformità all'articolo 36 della direttiva 2001/82/CE.

Il comitato ha considerato la valutazione di Fase I della valutazione del rischio ambientale del richiedente per Cevazuril 50 mg/kg per uso orale nei suinetti per stabilire se la valutazione del rischio ambientale del medicinale potesse fermarsi alla Fase I oppure se sarebbe necessaria una valutazione di Fase II. Questa Fase I conclude che la PEC_{suolo} per i suinetti era pari a 12 µg/kg, che è ben al di sotto del valore di attivazione per una valutazione di Fase II di 100 µg/kg. Pertanto la valutazione del rischio ambientale potrebbe fermarsi alla Fase I, a meno che non ci fossero particolari problemi che giustificano una richiesta di valutazione di Fase II come previsto dalla linea guida GL 6 della VICH.

La linea guida GL 6 della VICH dichiara che:

Alcuni medicinali veterinari che potrebbero altrimenti fermarsi alla Fase I potrebbero richiedere ulteriori dati ambientali per gestire specifiche perplessità associate alla loro attività ed impiego. Queste situazioni dovrebbero costituire un'eccezione piuttosto che la regola e dovrebbero essere disponibili alcune prove a sostegno della perplessità.

Alcuni dati di pubblico dominio indicano che il principale metabolita e il prodotto di degradazione nel suolo di toltrazuril – toltrazuril solfone – è persistente, fitotossico e mobile con la possibilità di filtrare nelle acque sotterranee. Pertanto, in linea di massima, potrebbe essere richiesta eccezionalmente una Fase II. Il CVMP, tuttavia, ha precedentemente stabilito che toltrazuril e toltrazuril solfone non danno origine a rischi inaccettabili a concentrazioni ambientali che superano quelle previste derivanti dal normale impiego di Cevazuril 50 mg/ml sospensione orale per suinetti. Le prove attuali non sono, quindi, sufficienti a giustificare una prevalenza particolarmente preoccupante e quindi a richiedere una valutazione di Fase II.

Il CVMP ha quindi stabilito che la valutazione del rischio ambientale del medicinale può fermarsi alla Fase I.

³ CVMP/VICH GL6: valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari - Fase I (CVMP/VICH/592/98-FINAL), CVMP/VICH GL38: valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari - Fase II (CVMP/VICH/790/03-FINAL) e valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari a sostegno delle linee guida GL6 e GL38 della VICH (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005- Rev.1)

MOTIVI DELLA RACCOMANDAZIONE DELLA CONCESSIONE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il CVMP conclude che le informazioni fornite dal richiedente non consentono una valutazione di Fase II in base ai requisiti di legge e alle linee guida in vigore.

La valutazione del rischio ambientale del medicinale ai sensi della linea guida GL 6 della VICH (Valutazione dell'impatto ambientale dei medicinali veterinari - Fase I, CVMP/VICH/592/98-Final) ha concluso che la PEC_{suolo} per i suinetti era pari a 12 $\mu\text{g/kg}$, ben al di sotto del valore di attivazione per una valutazione di Fase II di 100 $\mu\text{g/kg}$.

Il CVMP ritiene che, sulla base delle attuali informazioni, non ci siano giustificazioni scientifiche per richiedere una valutazione di Fase II e che, quindi, la valutazione del rischio ambientale del medicinale possa fermarsi alla Fase I.

Avendo considerato i dati generali presentati per iscritto e nella spiegazione orale, il CVMP ha stabilito dopo aver consultato il suo gruppo di lavoro sulla valutazione del rischio ambientale che le obiezioni sollevate durante la procedura decentralizzata non dovessero impedire la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Pertanto, il CVMP raccomanda il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per CEVAZURIL 50 mg/ml sospensione orale per suinetti i cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo si trovano all'interno dell'allegato III del parere del CVMP.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Le versioni valide del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo sono quelle finali stabilite durante la procedura del gruppo di coordinamento.