

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET
DIERGENEESMIDDEL, DIERSOORT, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGER/HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Aanvrager/ Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Diersoort</u>	<u>Frequentie van toediening en toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
België	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Bulgarije	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	СЕВАЗУРИЛ 50 мг/мл, суспензия за перорално прилагане при прасета	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Cyprus	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Tsjechische Republiek	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorální suspense pro selata	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Denemarken	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	Cevazuril 50mg/ml, oral suspension til spædgrise	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Estland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE Bristol	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suukaudne suspensioon jaoks põrsad	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.

<u>Lidstaat</u>	<u>Aanvrager/ Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Diersoort</u>	<u>Frequentie van toediening en toedieningsweg</u>
	UK					
Frankrijk	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ¹	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Duitsland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Griekenland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Hongarije	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, belsőleges szuszpenzió malacoknak	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Ierland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Italië	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, sospensione orale per suinetti	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Letland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensija iekšķīgai lietošanai dēļ sivēni	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met

¹ Vergunning voor het in de handel brengen is verleend

<u>Lidstaat</u>	<u>Aanvrager/ Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Diersoort</u>	<u>Frequentie van toediening en toedieningsweg</u>
	FRANCE					0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Litouwen	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Geriamoji suspensija dël paršeliai	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Luxemburg	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ²	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Malta	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml Suspensjoni orali għal ħnienes	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Nederland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Polen	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, zawiesina doustna dla prosiąt	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Portugal	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspensão oral para leitões	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht.
Roemenië	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensie orală pentru purceii	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met

² Vergunning voor het in de handel brengen is verleend

	FRANCE					0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht..
<u>Lidstaat</u>	<u>Aanvrager/ Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Diersoort</u>	<u>Frequentie van toediening en toedieningsweg</u>
Slowakije	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorálna suspenzia pre prasiatka	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht..
Spanje	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensión Oral para lechones	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht..
Verenigd Koninkrijk	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Orale suspensie	50 mg toltrazuril/ml	Biggen	Individuele behandeling. Elke big behandelen op levensdag 3 - 5 met een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht..

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN CEVAZURIL 50 mg/ml orale suspensie voor biggen

1. Inleiding

CEVAZURIL 50 mg/ml orale suspensie voor biggen is een suspensie voor orale toediening die 50 mg toltrazuril/ml als werkzame stof bevat. Het geneesmiddel is geïndiceerd voor de preventie van klinische verschijnselen van coccidiose bij pasgeboren biggen op bedrijven met een bevestigde ziektegeschiedenis van door *Isospora suis* veroorzaakte coccidiose. De aanbevolen dosis is een enkele orale dosis van 20 mg toltrazuril per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,4 ml orale suspensie per kg lichaamsgewicht, op levensdag 3 - 5. Het middel is een genericum van Baycox 5% orale oplossing.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure bestond er tussen de lidstaten verschil van inzicht over de vraag of de gegevens die voor fase II van de beoordeling van de milieurisico's zijn overgelegd wel adequaat waren.

De aanvrager overlegde aanvankelijk alleen een fase I-beoordeling van de milieurisico's van het middel, waaruit bleek dat de PEC_{bodem} ruimschoots onder de 100 µg/kg lag. Omdat enkele betrokken lidstaten bedenkingen uitten over de persistentie van de belangrijkste metaboliet van toltrazuril, toltrazurilsulfon, was de aanvrager verplicht een fase II-beoordeling in te dienen.

In antwoord op de vragen die in de gedecentraliseerde procedure werden gesteld, verwees de aanvrager naar de conclusies waartoe het CVMP tijdens de overeenkomstig artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG uitgevoerde verwijzingsprocedure was gekomen, en wel voor toltrazuril bevattende diergeneesmiddelen bedoeld voor gebruik bij pluimveesoorten en wat betreft de beoordeling van de milieurisico's. Hij voerde aan dat:

- de PEC_{bodem} bij varkens duidelijk lager is dan bij pluimvee;
- de fok- en productiemethoden bij pluimvee en varkens vergelijkbaar zijn;
- het metabolisme van toltrazuril bij pluimvee en varkens als kwalitatief vergelijkbaar wordt beschouwd.

Daarom was de aanvrager van mening dat de conclusies van de CVMP-verwijzing voor pluimvee konden worden geëxtrapoleerd naar biggen.

Dit antwoord werd door de rapporterende lidstaat geaccepteerd, maar door enkele betrokken lidstaten afgewezen op grond van het feit dat verwijzing naar eindpuntwaarden van een gepubliceerde samenvatting van een beoordeling niet voldoende was als vervanging voor gegevens van een milieuriscobeoordeling. Gezien het verschil van inzicht werd de kwestie naar het CVMP verwezen.

2. Evaluatie van de milieuriscobeoordeling

2.1 Beoordeling van de overgelegde fase II-gegevens

De door de aanvrager uitgevoerde fase II-beoordeling was gebaseerd op:

- de conclusies uit de verwijzingsprocedure overeenkomstig artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG met betrekking tot toltrazuril bevattende diergeneesmiddelen bedoeld voor gebruik bij pluimveesoorten en wat betreft de beoordeling van de milieurisico's;
- de argumentatie dat de voorspelde milieuconcentratie (Predicted Environmental Concentration - PEC) als gevolg van het gebruik van het middel bij varkens lager is dan de PEC als gevolg van het gebruik bij pluimvee.

De overgelegde informatie bevat geen details over de opzet, uitvoering, analyse en resultaten van het onderzoek die een volledige en onafhankelijke beoordeling mogelijk maken, en laat daarom geen ruimte

voor een fase II-beoordeling overeenkomstig de wettelijke vereisten en relevante van kracht zijnde richtsnoeren³.

Bovendien zijn de scenario's voor varkens- en pluimveemest niet noodzakelijkerwijs vergelijkbaar, omdat de fokomstandigheden, toepassing en agrarische gebruiken voor de verwerking van mest vaak sterk verschillen. Erkend wordt dat de belangrijkste metaboliet voor deze verbinding bij varkens waarschijnlijk dezelfde is als bij pluimvee en dat in de berekeningen in fase I van de milieurisicobeoordeling bij de berekening van de milieublootstelling 100% van de dosis wordt meegenomen (totaalresidubnadering). Een mogelijk verschil in metabolisme is daarom van weinig praktische betekenis bij de fase I-berekening van de PEC-waarde.

Samenvattend concludeert het CVMP dat de door de aanvrager overgelegde informatie met betrekking tot de fase II-beoordeling onvoldoende is en dat daarom geen vergunning voor het in de handel brengen zou moeten worden verleend als voor het middel een fase II-beoordeling vereist is.

2.1 Evaluatie van fase I en overwegingen over de noodzaak van een fase II-beoordeling

Naast de vraag of de verstrekte gegevens voldoende waren voor een fase II-beoordeling (zie boven), heeft het Comité de bij de aanvraag overgelegde fase I-beoordeling opnieuw bekeken om tot een advies te komen over het verlenen of weigeren van de vergunning voor het in de handel brengen van het middel overeenkomstig artikel 36 van Richtlijn 2001/82/EG.

Het Comité bestudeerde fase I van de milieurisicobeoordeling van de aanvrager voor Cevazuril 50 mg/kg voor oraal gebruik bij biggen om na te gaan of voor de beoordeling van de milieurisico's van het middel fase I zou volstaan, of dat ook fase II vereist zou zijn. De uitkomst van fase I was dat de PEC_{bodem} voor biggen 12 µg/kg is, wat beduidend lager is dan de drempelwaarde van 100 µg/kg voor een fase II-beoordeling. Voor de milieurisicobeoordeling zou fase I daarom volstaan, tenzij er bijzondere punten van zorg waren die een verzoek om een fase II-beoordeling, zoals voorzien in de VICH-richtsnoer GL 6, zouden rechtvaardigen.

De VICH-richtsnoer GL 6 bepaalt het volgende:

“Voor bepaalde diergeneesmiddelen waarvoor de beoordeling anders met fase I zou kunnen eindigen, kan extra milieu-informatie vereist zijn om bijzondere punten van zorg met betrekking tot hun werking en gebruik aan de orde te stellen. Dergelijke situaties zullen naar verwachting eerder uitzondering dan regel zijn en er dient enig bewijsmateriaal ter ondersteuning van het punt van zorg voorhanden te zijn.”

Uit bewijsmateriaal uit het publieke domein blijkt dat de belangrijkste metaboliet en het belangrijkste afbraakproduct in de bodem van toltrazuril (toltrazurilsulfon) persistent, fytotoxisch en mobiel is en kan uitspoelen naar het grondwater. Daarom kan in principe bij wijze van uitzondering om een fase II worden verzocht. Het CVMP heeft eerder echter geconcludeerd dat toltrazuril en toltrazurilsulfon geen onaanvaardbaar risico opleveren bij milieuconcentraties die hoger zijn dan de voorspelde concentraties bij normaal gebruik van Cevazuril 50 mg/ml orale suspensie voor biggen. Het huidige bewijsmateriaal is daarom onvoldoende om het overwicht van een bijzonder punt van zorg aan te tonen en een fase II-beoordeling nodig te maken.

Het CVMP is daarom tot de conclusie gekomen dat de milieurisicobeoordeling van het middel met fase I kan eindigen.

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)

REDEKEN VOOR DE AANBEVELING TOT VERLENING VAN EEN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Het CVMP concludeert dat de door de aanvrager overgelegde informatie geen ruimte laat voor een fase II-beoordeling overeenkomstig de wettelijke vereisten en van kracht zijnde richtsnoeren.

De beoordeling van de milieurisico's van het middel overeenkomstig de VICH-richtsnoer GL 6 (Environmental Impact Assessment for veterinary medicinal products- Phase I, CVMP/VICH/592/98-Final) heeft uitgewezen dat de PEC_{bodem} voor biggen 12 $\mu\text{g/kg}$ bedraagt, wat beduidend lager is dan de drempelwaarde van 100 $\mu\text{g/kg}$ voor een fase II-beoordeling.

Het CVMP is van mening dat er op basis van de huidige informatie geen wetenschappelijke gronden zijn om een fase II-beoordeling te vereisen en dat de milieuriscobeoordeling van het middel daarom kan eindigen met fase I.

Na bestudering van alle schriftelijk overgelegde en in de mondelinge toelichting verstrekte gegevens en na overleg met de Werkgroep Beoordeling Milieurisico's heeft het CVMP geconcludeerd dat de tijdens de gedecentraliseerde procedure aangevoerde bezwaren geen beletsel mogen zijn voor de verlening van een vergunning voor het in de handel brengen.

Daarom beveelt het CVMP aan een vergunning te verlenen voor het in de handel brengen van CEVAZURIL 50 mg/ml orale suspensie voor biggen, waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter in bijlage III van het CVMP-advies worden uiteengezet.

BIJLAGE III:

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

De geldige samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn de definitieve versies die tijdens de procedure van de Coördinatiegroep zijn overeengekomen.