

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM DO MEDICAMENTO
VETERINÁRIO, ESPÉCIES-ALVO, VIA DE ADMINISTRAÇÃO, REQUERENTE/TITULAR DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Espécies-a lvo</u>	<u>Frequência e via de administração</u>
Áustria	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Bélgica	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Bulgária	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	СЕВАЗУРИЛ 50 мг/мл, суспензия за перорално прилагане при прасета	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Chipre	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
República Checa	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorální suspense pro selata	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Dinamarca	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	Cevazuril 50mg/ml, oral suspension til spædgrise	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Estónia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA Bristol UK	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suukaudne suspension jaoks pörsad	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.

<u>Estado-Membro</u>	<u>Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Espécies-a lvo</u>	<u>Frequência e via de administração</u>
França	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ¹	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Alemanha	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Grécia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Hungria	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, belsőleges szuszpenzió malacoknak	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Irlanda	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Itália	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, sospensione orale per suinetti	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Letónia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensija iekšķīgai lietošanai dēļ sivēni	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.

¹ Autorização de Introdução no Mercado concedida

<u>Estado-Membro</u>	<u>Requerente/ Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Espécies-a lvo</u>	<u>Frequência e via de administração</u>
	FRANÇA					
Lituânia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, Geriamoji suspensija dėl paršeliai	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Luxemburgo	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ²	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Malta	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml Suspensjoni orali għal ħnienes	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Países Baixos	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Polónia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, zawiesina doustna dla prosiąt	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Portugal	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspensão oral para leitões	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Roménia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensie orală pentru purceii	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml

² Autorização de Introdução no Mercado concedida

	FRANÇA					de suspensão oral por kg de peso corporal.
Eslováquia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorálna suspenzia pre prasiatka	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Espanha	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensión Oral para lechones	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.
Reino Unido	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANÇA	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Suspensão oral	50 mg toltrazuril/ml	Leitões	Tratamento individual do animal. Tratar cada leitão no 3.º - 5.º dia de vida com uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondente a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal.

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE CEVAZURIL 50 mg/ml suspensão oral para leitões

1. Introdução

CEVAZURIL 50 mg/ml suspensão oral para leitões é uma suspensão para administração oral que contém 50 mg de toltrazuril/ml como substância activa. Está indicado para a prevenção de sinais clínicos de coccidiose em leitões neonatos de explorações com história confirmada de coccidiose causada por *Isospora sui*. A dose recomendada é uma dose oral única de 20 mg de toltrazuril/kg de peso corporal, correspondendo a 0,4 ml de suspensão oral por kg de peso corporal, no 3.º - 5.º dia de vida. O medicamento é um genérico de Baycox 5 % solução oral.

Durante o procedimento descentralizado, verificou-se uma divergência entre os Estados-Membros quanto à adequação dos dados fornecidos para a Avaliação do Risco Ambiental de Fase II.

O Requerente forneceu inicialmente apenas uma avaliação de Fase I do risco ambiental do medicamento, tendo concluído que a CAP_{solo} era significativamente inferior a 100 µg/kg. Alguns Estados-Membros envolvidos manifestaram preocupações relacionadas com a persistência do principal metabolito do toltrazuril, a toltrazuril sulfona, pelo que foi solicitado ao requerente que submetesse uma avaliação do risco de Fase II.

Em resposta às questões levantadas durante o procedimento descentralizado, o Requerente fez referência às conclusões do CVMP relativas à avaliação do risco ambiental de medicamentos veterinários que contêm toltrazuril destinados a utilização em aves de capoeira, resultantes do procedimento de consulta ao abrigo do artigo 35.º da Directiva 2001/82/CE, tendo argumentado que:

- A CAP_{solo} era claramente inferior em suínos, quando comparada com a de aves de capoeira,
- Os métodos de criação e produção são semelhantes em aves de capoeira e suínos,
- O metabolismo do toltrazuril foi considerado como qualitativamente semelhante em aves de capoeira e suínos

Por conseguinte, o Requerente considerou que as conclusões do procedimento de consulta ao CVMP relativo a aves de capoeira poderiam ser extrapoladas para leitões.

Esta resposta foi aceite pelo Estado-Membro de Referência, mas foi rejeitada por alguns Estados-Membros envolvidos, com base no facto de a referência a valores finais do resumo publicado de uma avaliação não ser suficiente para substituir os dados de avaliação do risco ambiental. Perante esta divergência, a questão foi remetida para o CVMP.

2. Análise da avaliação do risco ambiental

2.1 Avaliação dos dados de Fase II fornecidos

A avaliação de Fase II apresentada pelo Requerente baseou-se:

- nas conclusões do procedimento de consulta ao abrigo do artigo 35.º da Directiva 2001/82/CE relativamente a medicamentos veterinários que contêm toltrazuril destinados a utilização em aves de capoeira em relação à avaliação do risco ambiental e,
- na justificação de que a concentração ambiental prevista (CAP) resultante da utilização do medicamento em suínos é inferior à que resulta da sua utilização em aves de capoeira.

A informação fornecida não inclui detalhes sobre o desenho, a execução, a análise e os resultados do estudo que permitam uma avaliação completa e independente, e não permitindo desta forma uma avaliação de Fase II de acordo com os requisitos legais e as normas orientadoras relevantes³ em vigor.

Além disso, os cenários aplicáveis ao estrume de suínos e de aves de capoeira não são necessariamente comparáveis, dado que as condições de reprodução, de aplicação e as práticas agrícolas de manuseamento do estrume são frequentemente muito diferentes. Reconhece-se que, relativamente a este composto, o principal metabolito é provavelmente o mesmo no caso de suínos e de aves de capoeira, e que os cálculos na Fase I da ARA entram em conta com 100 % da dose (abordagem relativa aos resíduos totais) no cálculo da exposição ambiental. Por conseguinte, a variação potencial a nível do metabolismo tem pouca importância prática para o cálculo do valor da CAP da Fase I.

Resumindo, o CVMP concluiu que a informação submetida pelo Requerente relativamente à avaliação de Fase II é insuficiente e que, por conseguinte, caso seja requerida uma avaliação de Fase II para a avaliação do medicamento, não deverá ser concedida uma autorização de introdução no mercado.

2.1 Avaliação de Fase I e considerações sobre a necessidade de uma avaliação de Fase II

Para além da questão relativa ao facto de os dados fornecidos serem ou não suficientes para uma avaliação de Fase II (ver em cima), o Comité reavaliou a Fase I submetida com o pedido, de modo a emitir um parecer sobre a concessão ou a recusa de uma autorização de introdução no mercado para o medicamento, nos termos do artigo 36.º da Directiva 2001/82/CE.

O Comité analisou a avaliação de risco ambiental de Fase I do Requerente, em relação a Cevazuril 50 mg/kg para utilização oral em leitões, de modo a estabelecer se a avaliação do risco ambiental poderia terminar na Fase I ou se seria requerida uma avaliação de Fase II. Esta Fase I resulta na conclusão de que a CAP_{solo} para leitões é de 12 µg/kg, um valor significativamente inferior ao valor de referência desencadeante de uma avaliação de Fase II, de 100 µg/kg. Por conseguinte, a avaliação de risco ambiental pode terminar na Fase I, a não ser que preocupações específicas justifiquem um pedido de uma avaliação de Fase II, conforme previsto na norma orientadora GL 6 da VICH.

A norma orientadora GL 6 da VICH refere:

“Alguns medicamentos veterinários cuja avaliação do risco ambiental possa, de outro modo, terminar na Fase I podem exigir informação ambiental adicional para resolver preocupações específicas associadas à sua actividade e utilização. Prevê-se que estas situações sejam a excepção, e não a regra, devendo existir alguma evidência que apoie a preocupação.”

Alguma evidência do domínio público indica que o principal metabolito e produto de degradação no solo do toltrazuril – a toltrazuril sulfona – é persistente, fitotóxico e móvel, e tem o potencial de lixiviar para as águas subterrâneas. Por conseguinte, em princípio, poderá ser solicitada, a título excepcional, uma avaliação de Fase II. No entanto, o CVMP tinha concluído anteriormente que o toltrazuril e a toltrazuril sulfona não constituem um risco inaceitável em concentrações ambientais que excedam as concentrações previstas em resultado da utilização normal de Cevazuril 50 mg/ml suspensão oral para leitões. Por conseguinte, a evidência actual não é suficiente para justificar a prevalência de uma preocupação específica que resulte na solicitação de uma avaliação de Fase II.

O CVMP concluiu assim que a avaliação do risco ambiental do medicamento pode terminar na Fase 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) e Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005- Rev.1)

FUNDAMENTOS PARA A RECOMENDAÇÃO DA CONCESSÃO DE UMA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O CVMP conclui que a informação fornecida pelo Requerente não permite uma avaliação de Fase II em conformidade com os requisitos legais e as normas orientadoras em vigor.

A avaliação do risco ambiental do medicamento em conformidade com a norma orientadora GL 6 da VICH relativa a avaliações de Fase I (*Environmental Impact Assessment for veterinary medicinal products- Phase I*, CVMP/VICH/592/98-Final) concluiu que a CAP_{solo} para leitões é de 12 µg/kg, um valor significativamente abaixo do valor de referência desencadeante de uma avaliação de Fase II, de 100 µg/kg.

O CVMP considera que, com base na informação actual, não existe justificação científica para solicitar uma avaliação de Fase II e que, por conseguinte, a avaliação do risco ambiental do medicamento pode terminar na Fase I.

Tendo considerado na globalidade os dados fornecidos por escrito e na explicação oral, e após consulta do Grupo de Trabalho “Avaliação de Riscos Ambientais”, o CVMP concluiu que as objecções levantadas durante o procedimento descentralizado não devem impedir a concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado.

Por conseguinte, o CVMP recomendou a concessão de uma autorização de introdução no mercado para o CEVAZURIL 50 mg/ml suspensão oral para leitões, para o qual o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III do Parecer do CVMP.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

O Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo válidos são as versões finais produzidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação.