

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA
PRODUSULUI MEDICAMENTOS DE UZ VETERINAR, SPECILE DE ANIMALE, CALEA DE
ADMINISTRARE, SOLICITANTUL / DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ DIN STATELE MEMBRE**

<u>Statul membru</u>	<u>Solicitant/ Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea inventată</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Specii de animale</u>	<u>Frecvența și calea de administrare</u>
Austria	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Suspensive orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Belgia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Bulgaria	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	СЕВАЗУРИЛ 50 мг/мл, суспензия за перорално прилагане при прасета	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Cipru	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Republica Cehă	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorální suspenze pro selata	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Danemarca	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	Cevazuril 50mg/ml, oral suspension til spædgrise	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Estonia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE Bristol UK	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suukaudne suspensioon jaoks põrsad	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.

<u>Statul membru</u>	<u>Solicitant/ Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea inventată</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Specii de animale</u>	<u>Frecvența și calea de administrare</u>
France	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ¹	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Germania	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Grecia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Ungaria	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, belsőleges szuszpenzió malacoknak	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Irlanda	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Italia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, sospensione orale per suinetti	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Letonia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensija iekšķīgai lietošanai dēļ sivēni	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.

¹ Autorizație de punere pe piață acordată

<u>Statul membru</u>	<u>Solicitant/ Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea inventată</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Specii de animale</u>	<u>Frecvența și calea de administrare</u>
Lituania	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Geriamoji suspensija dėl paršelių	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Luxemburg	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ²	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Malta	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml Suspensjoni orali għal ħnienes	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Țările de Jos	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Polonia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, zawiesina doustna dla prosiąt	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Portugalia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspensão oral para leitões	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
România	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensie orală pentru purceii	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.

² Autorizație de punere pe piață acordată

<u>Statul membru</u>	<u>Solicitant/ Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea inventată</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Specii de animale</u>	<u>Frecvența și calea de administrare</u>
Slovacia	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorálna suspenzia pre prasiatka	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Spania	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensión Oral para lechones	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.
Regatul Unit	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Suspensie orală	50 mg toltrazuril/ml	Purcei	Tratament individual al animalelor. Fiecare purcel va fi tratat în zilele 3-5 de viață cu o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală.

ANEXA II
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU CEVAZURIL 50 mg/ml suspensie orală pentru porcei

1. Introducere

CEVAZURIL 50 mg/ml suspensie orală pentru porcei este o suspensie pentru administrare orală care conține 50 mg toltrazuril/ml ca substanță activă. Acesta este indicat pentru prevenirea semnelor clinice de coccidioză la porcei nou-născuți în ferme cu antecedente confirmate de coccidioză cauzată de *Isospora suis*. Doza recomandată este o doză orală unică de 20 mg toltrazuril/kg de greutate corporală, echivalentă cu 0,4 ml suspensie orală per kg de greutate corporală, în zilele 3-5 de viață. Medicamentul este un produs generic al Baycox 5% soluție orală.

În cadrul procedurii descentralizate, dezacordul dintre statele membre s-a referit la caracterul adecvat al datelor prezentate pentru evaluarea riscurilor pentru mediu de fază II.

Solicitantul a prezentat inițial doar o evaluare de fază I pentru evaluarea riscurilor pentru mediu cu privire la produs, concluzionând că CPM_{sol} (concentrația previzibilă în mediu la nivelul solului) este cu mult sub 100 $\mu\text{g/kg}$. Unele state membre în cauză au ridicat potențiale semne de întrebare legate de persistența principalului metabolit al toltrazuril, toltrazuril sulfonă, și, prin urmare, solicitantului i s-a cerut să prezinte o evaluare de fază II.

Drept răspuns la întrebările ridicate în cadrul procedurii descentralizate, solicitantul a făcut trimitere la concluziile CVMP la care s-a ajuns în timpul procedurii de sesizare inițiate în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE privind produsele medicamentoase de uz veterinar care conțin toltrazuril destinate utilizării la specii de păsări de curte în legătură cu evaluarea riscurilor pentru mediu și a argumentat că:

- CPM_{sol} era clar inferioară la porci în comparație cu păsările de curte,
- Metodele de creștere și producție sunt similare la păsări de curte și la porci,
- Metabolizarea toltrazuril a fost considerată similară din punct de vedere calitativ la păsări de curte și la porci

Prin urmare, solicitantul a considerat că s-ar putea extrapola la porcei concluziile din cadrul sesizării CVMP pentru păsări de curte.

Acest răspuns a fost acceptat de statul membru de referință, dar a fost respins de unele state membre în cauză pe baza faptului că trimiterea la valorile finale din rezumatul publicat al unei evaluări nu este suficientă pentru a înlocui datele de evaluare a riscurilor pentru mediu. Având în vedere acest dezacord, chestiunea a fost deferită Comitetului pentru produse medicamentoase de uz veterinar (CVMP).

2. Analiza evaluării riscurilor pentru mediu

2.1 Evaluarea datelor de fază II prezentate

Evaluarea de fază II efectuată de solicitant s-a bazat pe:

- concluziile din cadrul procedurii de sesizare inițiate în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE referitor la produsele medicamentoase de uz veterinar care conțin toltrazuril destinate utilizării la specii de păsări de curte în legătură cu evaluarea riscurilor pentru mediu și
- argumentația pentru o concentrație previzibilă în mediu (CPM) rezultată din utilizarea produsului la porci inferioară celei survenite în urma utilizării sale la păsări de curte.

Informațiile prezentate nu conțin detalii cu privire la structura, desfășurarea, analiza și rezultatele studiului care să ofere posibilitatea unei evaluări complete și independente, prin urmare acestea nu permit o evaluare de fază II în conformitate cu cerințele legale și orientările relevante³ în vigoare.

De asemenea, scenariile referitoare la excrementele porcilor și păsărilor de curte nu sunt în mod necesar comparabile întrucât condițiile de creștere, aplicarea și practicile agricole de manipulare a bălegarului sunt adesea extrem de diferite. Este recunoscut faptul că principalul metabolit al acestui compus este probabil același pentru porci și păsări de curte și că în calculele din faza I a evaluării riscurilor pentru mediu se ia în considerare o proporție de 100% din doză (abordarea reziduurilor totale) la calcularea expunerii mediului. Prin urmare, potențiala variație în materie de metabolizare are o mică importanță practică în calculul de fază I al valorii CPM.

Pe scurt, CVMP concluzionează că informațiile prezentate de solicitant cu privire la evaluarea de fază II sunt insuficiente și, prin urmare, în cazul în care ar fi necesară o evaluare de fază II pentru investigarea produsului, nu ar trebui să se acorde o autorizație de punere pe piață.

2.1 Analiza evaluării de fază I și considerații privind necesitatea unei evaluări de fază II

Pe lângă întrebarea privind caracterul suficient al datelor prezentate pentru o evaluare de fază II (a se vedea mai sus), Comitetul a reanalizat evaluarea de fază I prezentată împreună cu cererea pentru a putea exprima un aviz privind eventualitatea acordării sau refuzării autorizației de punere pe piață pentru produs în conformitate cu articolul 36 din Directiva 2001/82/CE.

Comitetul a examinat evaluarea de fază I pentru evaluarea riscurilor pentru mediu de la solicitant cu privire la Cevazurul 50 mg/kg cu administrare orală la purcei cu scopul de a stabili dacă evaluarea riscurilor pentru mediu cu privire la produs s-ar putea opri la faza I sau dacă ar fi necesară o evaluare de fază II. Concluzia acestei faze I este că CPM_{sol} pentru purcei a fost de 12 $\mu\text{g/kg}$, cu mult sub valoarea de declanșare a unei evaluări de fază II (100 $\mu\text{g/kg}$). Prin urmare, evaluarea riscurilor pentru mediu se putea opri la faza I, cu excepția cazului în care existau motive de îngrijorare deosebite care să justifice solicitarea unei evaluări de fază II, așa cum se prevede în VICH GL 6.

VICH GL 6 prevede că:

„Unele produse medicamentoase de uz veterinar care s-ar putea de altfel opri la faza I pot necesita informații de mediu suplimentare pentru a soluționa anumite motive de îngrijorare asociate activității și utilizării acestora. Se estimează că aceste situații constituie o excepție și nu regula și ar trebui să fie disponibile unele dovezi în sprijinul motivului de îngrijorare respectiv.”

Unele dovezi din domeniul public indică faptul că principalul metabolit și produs de degradare în sol al toltrazuril – toltrazuril sulfonă – este persistent, fitotoxic și mobil, cu potențial de infiltrare în pânza de apă freatică. Prin urmare, în principiu, s-ar putea solicita în mod excepțional o evaluare de fază II. CVMP a concluzionat însă în prealabil că toltrazuril și toltrazuril sulfonă nu prezintă un risc inacceptabil la concentrații în mediu care depășesc concentrațiile previzibile ca urmare a utilizării normale a Cevazuril 50mg/ml suspensie orală pentru purcei. Dovezile actuale nu sunt deci suficiente pentru a justifica o prevalență de interes deosebit și pentru a solicita astfel o evaluare de fază II.

În consecință, CVMP a concluzionat că evaluarea riscurilor pentru mediu cu privire la produs se poate opri la faza I.

³ CVMP/VICH GL6: Evaluarea impactului asupra mediului (EIAS) pentru produse medicamentoase de uz veterinar – Faza I (CVMP/VICH/592/98-FINAL), CVMP/VICH GL38: Evaluări ale impactului asupra mediului pentru produse medicamentoase de uz veterinar (VMP) – Faza II (CVMP/VICH/790/03-FINAL) și Evaluarea impactului asupra mediului pentru produse medicamentoase de uz veterinar în sprijinul orientărilor VICH GL6 și GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005- Rev.1)

MOTIVE PENTRU RECOMANDAREA ACORDĂRII UNEI AUTORIZAȚII DE PUNERE PE PIAȚĂ

CVMP concluzionează că informațiile prezentate de solicitant nu permit o evaluare de fază II în conformitate cu cerințele legale și orientările în vigoare.

Evaluarea riscurilor pentru mediu cu privire la produs în conformitate cu VICH GL 6 (Evaluarea impactului asupra mediului pentru produse medicamentoase de uz veterinar – Faza I, CVMP/VICH/592/98-Final) a dus la concluzia că CPM_{sol} pentru purcei a fost de 12 $\mu\text{g/kg}$, cu mult sub valoarea de declanșare a unei evaluări de fază II (100 $\mu\text{g/kg}$).

CVMP consideră că, în baza informațiilor actuale, nu există nicio justificare științifică pentru a solicita o evaluare de fază II și, prin urmare, evaluarea riscurilor pentru mediu cu privire la produs se poate opri la faza I.

După analizarea datelor generale prezentate în scris și în cadrul explicației verbale, CVMP a concluzionat, în urma consultării cu Grupul său de lucru pentru evaluarea riscurilor pentru mediu, că obiecțiile ridicate în cursul procedurii descentralizate nu trebuie să prevină acordarea unei autorizații de punere pe piață.

Prin urmare, CVMP recomandă acordarea autorizației de punere pe piață pentru CEVAZURIL 50 mg/ml suspensie orală pentru purcei, pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în Anexa III a avizului CVMP.

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul aflate în vigoare reprezintă versiunile finale obținute în cadrul procedurii grupului de coordonare.