

BILAGA I

**LISTA ÖVER NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR, DJURSLAG,
ADMINISTRERINGSSÄTT SAMT SÖKANDE/INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Sökande/innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Produktens fantasinamn</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Styrka</u>	<u>Djurslag</u>	<u>Frekvens och administreringsätt</u>
Österrike	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Belgien	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Bulgarien	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	СЕВАЗУРИЛ 50 мг/мл, суспензия за перорално прилагане при прасета	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Cypern	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Tjeckien	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorální suspense pro selata	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Danmark	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	Cevazuril 50mg/ml, oral suspension til spædgrise	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Estland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suukaudne suspension jaoks põrsad	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.

<u>Medlemsstat</u>	<u>Sökande/innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Produktens fantasinamn</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Styrka</u>	<u>Djurslag</u>	<u>Frekvens och administreringsätt</u>
Frankrike	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ¹	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Tyskland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspension zum Eingeben für Ferkel	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Grekland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, πόσιμο εναιώρημα για χοιρίδια	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Ungern	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, belsőleges szuszpenzió malacoknak	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Irland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Italien	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, sospensione orale per suinetti	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Lettland	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensija iekšķīgai lietošanai dēļ sivēni	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.

¹ Godkännande för försäljning beviljat

<u>Medlemsstat</u>	<u>Sökande/innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Produktens fantasinamn</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Styrka</u>	<u>Djurslag</u>	<u>Frekvens och administreringsätt</u>
Litauen	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Geriamoji suspensija dėl paršeliai	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Luxemburg	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspension buvable pour porcelets ²	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Malta	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml Suspensjoni orali għal ħnienes	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Nederländerna	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, orale suspensie voor biggen	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Polen	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, zawiesina doustna dla prosiąt	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Portugal	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, suspensão oral para leitões	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Rumänien	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensie orală pentru purceii	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.

² Godkännande för försäljning beviljat

<u>Medlemsstat</u>	<u>Sökande/innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Produktens fantasinamn</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Styrka</u>	<u>Djurslag</u>	<u>Frekvens och administreringssätt</u>
Slovakien	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Perorálna suspenzia pre prasiatka	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Spanien	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, Suspensión Oral para lechones	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.
Storbritannien	Ceva Santé Animale Z.I. La Ballastière 33500 Libourne FRANCE	CEVAZURIL 50 mg/ml, oral suspension for piglets	Oral suspension	50 mg toltrazuril/ml	Smågrisar	Individuell behandling av djur. Varje gris ska behandlas levnadsdag 3–5 med en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt.

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV CEVAZURIL 50 mg/ml oral suspension för smågrisar

1. Inledning

CEVAZURIL 50 mg/ml oral suspension för smågrisar är en suspension för oral administrering, vilken innehåller 50 mg toltrazuril/ml som aktiv substans. Den är indicerad för förebyggande av kliniska tecken på koccidios hos neonatala grisar på gårdar med bekräftad historik av koccidios orsakad av *Isospora sui*. Rekommenderad dos är en oral engångsdos på 20 mg toltrazuril/kg kroppsvikt motsvarande 0,4 ml oral suspension per kg kroppsvikt, levnadsdag 3–5. Produkten är ett generikum till Baycox 5 % oral lösning.

Under det decentraliserade förfarandet gällde meningsskiljaktigheten mellan medlemsstaterna tillräckligheten hos de data som tillhandahållits för fas II-bedömningen av miljörisker.

Den sökande tillhandahöll till att börja med endast en fas I-utvärdering för miljöriskbedömningen av produkten, vari man kom fram till att PEC_{jord} låg långt under 100 µg/kg. Några berörda medlemsstater tog upp potentiella problem med persistensen av toltrazurils huvudmetabolit, toltrazurilsulfon, och den sökande ombads därför lämna in en fas II-utvärdering.

Som svar på de frågor som togs upp under det decentraliserade förfarandet hänvisade den sökande till de slutsatser CVMP kom fram till under hänskjutningsförfarandet enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG, beträffande veterinärmedicinska läkemedel innehållande toltrazuril avsedda att användas hos fjäderfä, med hänsyn till miljöriskbedömning och hävdade att

- PEC_{jord} låg klart lägre hos grisar jämfört med fjäderfä,
- uppfödnings- och produktionsmetoderna är likartade för fjäderfä och grisar,
- toltrazurils metabolism ansågs vara kvalitativt likartad hos fjäderfä och grisar.

Därför ansåg den sökande att slutsatserna från CVMP:s hänskjutande för fjäderfä kunde extrapoleras till smågrisar.

Detta svar accepterades av referensmedlemsstaten, men förkastades av några berörda medlemsstater därför att hänvisningen till slutvärden från den publicerade sammanfattningen av en bedömning inte ansågs vara tillräckligt för att ersätta miljöriskbedömningsdata. Med hänsyn till meningsskiljaktigheten hänsköts frågan till CVMP.

2. Utvärdering av miljöriskbedömningen

2.1 Bedömning av tillhandahållna fas II-data

Fas II-utvärderingen som utfördes av den sökande baserades på

- slutsatserna från hänskjutningsförfarandet enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG, beträffande veterinärmedicinska läkemedel innehållande toltrazuril avsedda att användas hos fjäderfä, med hänsyn till miljöriskbedömning och
- resonemang till stöd för att den förutspådda miljökoncentrationen (PEC) till följd av produktens användning till grisar är lägre än den som uppstår vid dess användning till fjäderfä.

Den information som tillhandahållits innehåller inte uppgifter om studiens utformning, genomförande, analys och resultat som kan möjliggöra en fullständig och oberoende bedömning. Därför är det inte möjligt att göra en fas II-utvärdering i enlighet med gällande juridiska krav och relevanta riktlinjer ⁽³⁾.

⁽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) och Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005- Rev.1).

Vidare är scenarier för gris- och fjäderfäködsel inte nödvändigtvis jämförbara, eftersom uppfödningförhållanden, användning och jordbruksmetoder för hantering av gödsel ofta är mycket olika. Det medges att denna substans huvudmetabolit troligtvis är densamma för grisar och fjäderfä, och att beräkningarna i fas I av miljöriskbedömningen, ERA (Environmental Risk Assessment), tar hänsyn till 100 % av dosen (total restmetod) när miljöexponering beräknas. Den möjliga variationen i metabolism har därför ringa praktisk betydelse i fas I-beräkningen av PEC-värdet.

Sammanfattningsvis drar CVMP slutsatsen att den information som lämnades in av den sökande om fas II-utvärderingen är otillräcklig. Därför bör en fas II-bedömning krävas för utvärdering av produkten, och ett godkännande för försäljning bör ej beviljas.

2.1 Utvärdering av fas I och överväganden om behovet av en fas II-bedömning

Utöver frågan om tillhandahållna data var tillräckliga för en fas II-bedömning (se ovan), granskade kommittén på nytt den fas I-utvärdering som lämnades in tillsammans med ansökan för att komma fram till ett yttrande om godkännandet för försäljning av produkten kan beviljas eller ska avslås i enlighet med artikel 35 i direktiv 2001/82/EG.

Kommittén övervägde fas I-utvärderingen av miljöriskbedömningen från den sökande för Cevazuril 50 mg/kg för oral användning till smågrisar för att fastställa om miljöriskbedömningen av produkten kunde stoppa vid fas I eller om en fas II-utvärdering skulle krävas. Denna fas I-utvärdering drar slutsatsen att PEC_{jord} för smågrisar var 12 µg/kg, vilket ligger långt under tröskelvärdet på 100 µg/kg för en fas II-bedömning. Därför kan miljöriskbedömningen stoppa vid fas I, om det inte finns särskilda frågor som motiverar en begäran om en fas II-utvärdering såsom föreskrivs i VICH GL 6.

I VICH GL 6 fastställs att

”Vissa veterinärmedicinska läkemedel som annars kan stoppa i fas I kan kräva ytterligare miljöinformation för att besvara speciella frågor som har samband med deras aktivitet och användning. Dessa situationer förväntas vara undantag snarare än regel och några bevis som stöd för frågan ska finnas tillgängliga.”

Vissa offentligt tillgängliga bevis tyder på att toltrazurils huvudmetabolit och nedbrytningsprodukt i jord, toltrazurilsulfon, är persistent, fytotoxisk och mobil med potential att läcka ut i grundvattnet. Därför kan i princip en fas II-utvärdering undantagsvis begäras. CVMP har dock tidigare dragit slutsatsen att toltrazuril och toltrazurilsulfon inte innebär någon oacceptabel risk vid miljökoncentrationer som överstiger de koncentrationer som förutspås till följd av normal användning av Cevazuril 50 mg/ml oral suspension för smågrisar. Nuvarande bevis är därför inte tillräckliga för att motivera att det skulle finnas särskilda farhågor och därigenom begära en fas II-utvärdering.

CVMP drog därför slutsatsen att miljöriskbedömningen av produkten kan stoppa vid fas I.

SKÄL TILL REKOMMENDATION AV BEVILJANDE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CVMP har kommit fram till att den information som tillhandahållits av den sökande innebär att det, enligt gällande juridiska krav och riktlinjer, inte är möjligt att kräva en fas II-utvärdering.

I miljöriskbedömningen av produkten i enlighet med VICH GL 6 (Environmental Impact Assessment for veterinary medicinal products – Phase I, CVMP/VICH/592/98-Final) kom man fram till att PEC_{jord} för smågrisar var 12 µg/kg, vilket ligger en bra bit under tröskelvärdet på 100 µg/kg för en fas II-bedömning.

CVMP anser att det inte finns någon vetenskaplig motivering att begära en fas II-utvärdering på grundval av nu tillgänglig information och miljöriskbedömningen av produkten kan därför stoppa vid fas I.

Efter att ha övervägt alla data som presenterats skriftligen och i den muntliga förklaringen, och efter att ha rådfrågat arbetsgruppen för miljöriskbedömning drog CVMP slutsatsen att de invändningar som rests under det decentraliserade förfarandet inte bör förhindra beviljandet av ett godkännande för försäljning.

Därför rekommenderar CVMP beviljande av godkännande för försäljning av CEVAZURIL 50 mg/ml oral suspension för smågrisar, för vilket produktresumén, märkningen och bipacksedeln finns i bilaga III av CVMP:s yttrande.

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Den giltiga produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutgiltiga versionerna som utformats när ärendet togs upp i samordningsgruppen.