

BILAG I

LISTE OVER VETERINÆRLÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE, DYREARTER, INDGIVELSESVej(E), INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I MEDLEMSSTATERNE

Medlemsstat	Særnavn	Indehaver af markedsføringstilladelse, virksomhedens navn og adresse	Dyrearter	Lægemiddelform	Styrke	Indikationer
Østrig	Baycox 25 mg/ml Lösung zum Eingeben für Hühner und Puten	Bayer Austria Ges.m.b.H Herbststraße 6-10 1160 Wien Østrig	Høns og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Belgien	Baycox 2,5 % orale oplossing	Bayer SA-NV Health Care Animal Health Louizalaan 143 Avenue Louise 1050 Bruxelles Belgien	Høns og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Bulgarien	Baycox 2,5 % solution	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland	Høns og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Bulgarien	Cevazuril oral solution	Ceva Sante Animale La Balastriere 33501 Libourne Cedex Frankrig	Slagtekyllinger, forældredyr, hønniker og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Forebyggelse og behandling af coccidiose
Cypern	Baycox 2,5 % oral solution	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland	Slagtekyllinger og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Den Tjekkiske Republik	Baycox 2.5 % sol. ad us. vet.	Bayer s.r.o. Litvinovska 609/3 190 21 Praha 9 Den Tjekkiske Republik	Høns og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Frankrig	Baycox 2,5 %	BAYER SANTE 13 rue Jean Jaures 92807 PUTEAUX Frankrig	Høns: slagtekyllinger, hønniker og forældredyr	Oral opløsning	25 mg/ml	Forebyggelse og behandling af coccidiose

Medlemsstat	Særnavn	Indehaver af markedsføringstilladelse, virksomhedens navn og adresse	Dyrearter	Lægemiddelform	Styrke	Indikationer
Frankrig	CEVAZURIL	Ceva Sante Animale La Balastriere 33501 Libourne Cedex Frankrig	Høns: slagtekyllinger, hønniker og forældredyr	Oral opløsning	25 mg/ml	Forebyggelse og behandling af coccidiose
Tyskland	Baycox 2.5 %	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen Tyskland	Høns og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Grækenland	Baycox 2,5 % oral solution	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland	Slagtekyllinger og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Ungarn	Baycox 2.5 % solution A.U.V.	Bayer Hungaria Kft.Co. LTD. Alkotás u.50 1123 Budapest Ungarn	Høns og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Irland	Baycox 2.5 % Solution	Bayer Ltd Animal Health Division The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Irland	Høns	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling og kontrol af coccidiose

Medlemsstat	Særnavn	Indehaver af markedsføringstilladelse, virksomhedens navn og adresse	Dyrearter	Lægemiddelform	Styrke	Indikationer
Italien	Baycox soluzione 2.5 %	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano Italien	Høns og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Italien	Cevazuril ¹	CEVA VETEM S.p.A. Via Colleoni, 15 Agrate Brianza Italien	Høns og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Polen	Baycox 2,5 %	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland	Slagtekyllinger, forældredyr, kalkuner og duer	Oral opløsning	25 mg/ml	Høns og kalkuner: behandling af coccidiose Duer: Behandling og forebyggelse af coccidiose
Portugal	Baycox 2,5 % oral solution	Bayer Portugal S.A Rua Da Quinta do Pinheiro, N.º 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Høns og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Rumænien	Cevazuril	Ceva Sante Animale La Balastriere 33501 Libourne Cedex Frankrig	Slagtekyllinger, forældredyr, hønniker og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Slovakiet	Baycox 2.5 % sol. a.u.v.	Bayer s.r.o. Litvinovska 609/3 190 21 Praha 9 Den Tjekkiske Republik	Høns og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose

¹ Markedsføringstilladelsen er suspenderet d. 12. juni 2007

Medlemsstat	Særnavn	Indehaver af markedsføringstilladelse, virksomhedens navn og adresse	Dyrearter	Lægemiddelform	Styrke	Indikationer
Slovenien	Baycox 2,5 % w/v oral solution	Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana Slovenien	Høns og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Nederlandene	Baycox 2.5 %	Bayer BV HealthCare Animal Health Postbus 80 3640 AB Mijdrecht Energieweg 1 3641 RT MIJDRECHT Nederlandene	Høns og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Nederlandene	Baycox oplossing 2.5 %	Bayer BV HealthCare Animal Health Postbus 80 3640 AB Mijdrecht Energieweg 1 3641 RT MIJDRECHT Nederlandene	Høns og kalkuner	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose
Det Forenede Kongerige	Baycox 2.5 % Oral Solution	Bayer Plc Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Det Forenede Kongerige	Slagtekyllinger og forældredyr til slagtekyllinger	Oral opløsning	25 mg/ml	Behandling af coccidiose

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉET**

FAGLIGE KONKLUSIONER

1. Indledning og baggrund

Toltrazuril indgives oralt i drikkevandet til behandling af coccidiose. I praksis betyder det, at alt fjerkræ i ét hus ved intensivt husdyrbrug behandles, selv om ikke alle dyr viser tegn på sygdom. I nogle medlemsstater (Bulgarien, Frankrig og Rumænien) omfatter indikationerne forebyggelse af coccidiose. I Irland omfatter indikationerne kontrol af coccidiose. Dosis og behandlingsvarigheden er i alle medlemsstater for høns og kalkuner 7 mg/kg kropsvægt pr. dag i to på hinanden følgende dage. I nogle medlemsstater (Den Tjekkiske Republik, Ungarn, Italien, Nederlandene, Portugal og Det Forenede Kongerige) kan indgivelsen imidlertid gentages efter fem dage, hvis der er tale om et alvorligt udbrud. I Polen er lægemidlet godkendt til duer til behandling og forebyggelse af coccidiose ved en dosis på 20 mg/kg kropsvægt pr. dag i tre på hinanden følgende dage.

1.1 Betænkeligheder rejst af Tyskland

Tyskland fandt, at tilladelsen til Baycox 2,5 % opløsning kan udgøre en potentiel alvorlig risiko for miljøet med følgende begrundelser:

Ikke-acceptabel risiko for højerestående planter

Der er evidens for en ikke-acceptabel risiko for planter, når gødning fra fjerkræ behandlet med Baycox 2,5 % spredes på landbrugsjord.

Kontaminering af grundvand med organiske halogenforbindelser, liste I i Rådets direktiv 80/68/EØF

Toltrazurilsulfon (Ponazuril), toltrazurils hovedmetabolit, kan nå grundvandet efter spredning på landbrugsjord af fjerkrægødning kontamineret med Baycox 2,5 % ($PEC_{\text{grundvand}} > 0,1 \mu\text{g/l}$). Toltrazuril og dets hovedmetabolit, toltrazurilsulfon, er organiske halogenforbindelser, der er opført på liste I i Rådets grundvandsdirektiv 80/68/EØF. Det skal forhindres, at stofferne i liste I løber ned i grundvandet.

Spørgsmål til CVMP:

- 1) Udgør det en alvorlig risiko for miljøet, hvis et trofisk niveau i landøkosystemet, dvs. planter, påvirkes af brugen af Baycox 2,5 %? Hvis dette er tilfældet, hvilke risikodæmpende foranstaltninger er da hensigtsmæssige for at reducere risikoen for miljøet til et acceptabelt niveau?
- 2) Er det acceptabelt, at det aktive stof i Baycox 2,5 %, toltrazuril, kan løbe ned i grundvandet efter anvendelse til de dyr, lægemidlet er beregnet til, selv om det aktive stof er opført på listen i EU's grundvandsdirektiv 80/68/EØF?

1.2 Oplysninger forelagt CVMP

Besvarelser af CVMP's liste med spørgsmål, der indeholder de tre punkter behandlet af CVMP (som anført i udtalelsen), er modtaget fra Bayer HealthCare AH (Baycox) og Ceva Santé Animale (Cevazuril). Dataene fremsendt af indehaverne af markedsføringstilladelseerne vedrørte kun høns og kalkuner.

2. Kritisk vurdering

De lægemidler, der skal vurderes, indeholder det aktive stof toltrazuril, og de er indikeret til brug til fjerkræ til behandling af coccidiose. Gruppen af lægemidler blev indbragt for CVMP, da opfattelsen var, at der var mulighed for uacceptable risici for terrestriske planter og for grundvand.

Til både høns og kalkuner indgives toltrazuril oralt i drikkevandet i en dosis på 7 mg/kg kropsvægt pr. dag i to på hinanden følgende dage. I nogle medlemsstater kan denne indgivelse gentages efter fem dage, hvis der er tale om et alvorligt udbrud. De fremlagte oplysninger understregede vigtigheden af lægemidlet til brug i tilfælde, hvor behandling med coccidiostatika og vaccination var mislykkedes, i lyset af den begrænsede tilgængelighed af andre behandlinger (amprolium, sulfonamider) samt behovet for at skifte mellem disse behandlinger for at undgå/udsætte udviklingen af resistens. Det blev også anført, at gentagen behandling med lægemidlet i praksis aldrig forekommer, da det er unødvendigt.

Hos høns bruges lægemidlet til slagtekyllinger og hønniker, der er bestemt til at blive æglæggende høns. Slagtekyllinger behandles, efter at de er 14 dage gamle, men normalt først når de er 18-19 dage på grund af sygdommens epidemiologi. Som følge af tilbageholdelsesperiodens længde er det i nogle lande sjældent, at slagtekyllinger bliver behandlet. Lægemidlet kan bruges til hønniker, når dyrene er to uger gamle, og før de begynder at lægge æg. Det er sjældent, at lægemidlet bruges til begge typer høns, idet coccidiose primært kontrolleres ved hjælp af god hygiejne og coccidiostatika eller vacciner. Lægemidlet kan bruges til kalkuner, når de er 5-6 uger gamle.

Alt i alt viser brugsmønstret et lægemiddel, der ikke rutinemæssigt bruges til hverken høns eller kalkuner, men som bruges ved et udbrud af coccidiose.

Den primære anvendelse er til hønniker, hvorimod slagtekyllinger sjældent behandles. Det er højst usandsynligt, at der i normal brug ville blive behandlet mere end en eller to cyklusser af slagtekyllinger i løbet af et år. I estimatet af eksponeringen viser de fremlagte oplysninger, at det ikke er nødvendigt at beregne en plateaunkoncentration for toltrazurilsulfon, da denne ikke nås i praksis.

De givne oplysninger om måden, hvorpå hønsestrøelse behandles og håndteres i praksis, viser, at husene rengøres, efter at flokken af fjerkræ er fjernet. Strøelse fra huset kan spredes ud på jorden som organisk gødning, men det spredes uhyre sjældent ud på græs jord på grund af risikoen for, at ammoniakken "brænder" græsset, og risikoen for, at græssende dyr samler sygdomsorganismer op fra strøelsen. Gødning fra hønsefarme indsamles også til transport og salg, og i sådanne tilfælde er det sandsynligt, at gødning fra behandlet fjerkræ bliver blandet med strøelse fra ubehandlet fjerkræ. Strøelse fra slagtekyllinger bruges endvidere til forbrænding for at producere energi (ca. 40 % i Nederlandene). Disse oplysninger mindsker yderligere risikoen for, at strøelse fra behandlet fjerkræ gentagne gange spredes på den samme jord år efter år.

2.1 Risikoen for terrestriske planter

Efter indgivelse af toltrazuril til måldyret udskilles dosis som en blanding af moderstoffet og hovedmetabolitten, toltrazurilsulfon. I jorden nedbrydes toltrazuril hurtigt (DT_{50} 7,5 dage) til toltrazurilsulfon.

Toltrazurilsulfon har vist sig at være meget persistent i jord (DT_{50} 472 dage), men det bør bemærkes, at der er en høj grad af variabilitet i dataene (området 87 - 3 285 dage), hvilket skaber nogen usikkerhed ved estimeringen af plateauværdier. Toltrazurilsulfon er en smule mobilt i jord (gennemsnitlig K_{oc} 616,5). Det har vist sig at være giftigt for terrestriske planter med større indvirkning på plantevækst sammenlignet med skridning. PNEC for indvirkningen på væksten af terrestriske planter er 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bestemt ud fra NOEC-værdien på 0,45 mg/kg for *P. trivialis* og en vurderingsfaktor på 10. I denne vurdering er et betragteligt antal plantearter blevet testet, og det har været muligt at benytte en følsomhedsfordeling til at beregne en HC_5 -værdi på 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (HC_5 -værdien er den skadelige koncentration, under hvilken 95 % af plantearterne ikke påvirkes).

Når toltrazurillægemidler til fjerkræ bruges efter hensigten, tyder toltrazurilsulfons egenskaber på, at der kan være mulighed for bivirkninger, som viser sig i terrestriske planter, når gødning fra behandlet fjerkræ spredes på jorden, og mulighed for, at forbindelsen kan udvaskes i grundvandet i koncentrationer, som kan udgøre en uacceptabel risiko for miljøet.

Jordens eksponering for toltrazurilsulfon er bestemt ved hjælp af acceptable ligninger. Inputparametrene er dem, der er fastlagt i CVMP-vejledningen (miljøkonsekvensvurderingen for veterinærlægemidler til støtte for VICH-retningslinjerne GL6 og GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)) med undtagelse af kropsvægt, hvor slagtekyllinger og kalkuner var aldersspecifikke, og produktion af kvælstof pr. sted pr. år, hvilket for slagtekyllinger (0,34 $\text{kg N}/\text{sted}/\text{år}$) og kalkuner (1,23 $\text{kg N}/\text{sted}/\text{år}$) var højere end værdien i vejledningen, idet det var fastlagt, at fjerkræ med coccidiose ville have en lavere foderomsætningssevne og udskille mere kvælstof end rask fjerkræ. Denne fremgangsmåde er berettiget og accepteret af CVMP.

For at vurdere risikoen for planter blev $PEC_{\text{jord initial}}$ for både græsjord og opdyrket jord sammenlignet med PNEC for planter på 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Kun for slagtekyllinger, der var behandlet i 9 cyklusser pr. år, og kun når strøelsen spredes på græsjord, kunne der være en uacceptabel risiko for planter (risikokvotient (RQ) >1). For forældredyr til slagtekyllinger, for hønniker og for kalkuner var $RQ < 1$ i alle tilfælde.

Målgruppe	Cyklusser pr. år	PEC _{jord initial} ($\mu\text{g}/\text{kg}$)		RQ-værdi		Spredemængde (g/ha)
		Græs	Opdyrket	Græs	Opdyrket	
Slagtekyllinger 21 dage (0,95 kg)	9	86	22	1,9	0,5	64,5
Slagtekyllinger 28 dage (1,3 kg)		117	29	2,6	0,7	87,8
Forældredyr til slagtekyllinger	1	8,4	2,1	0,2	0,05	6,3
Hønniker	2,6	30	7,5	0,7	0,17	22,5
Kalkuner 6 uger (2,75 kg)	2,7	21	5,3	0,5	0,13	15,8

Men som det fremgår af PEC-værdierne i ovenstående tabel, er der ikke nogen uacceptabel risiko for 95 % af plantearterne, når PEC-værdierne sammenlignes med HC₅-værdien på 150 µg/kg. En sammenligning af plantedataene med PEC_{jord initial}-værdien anses for at være berettiget på baggrund af de fremlagte oplysninger om brugen af lægemidlet. Det er højst usandsynligt, at strøelse fra et hus med behandlet fjerkræ gentagne gange spredes på det samme landområde år efter år af følgende årsager:

- behandling er begrænset til behandling ved udbrud af coccidiose
- strøelse fortyndes sandsynligvis, fordi meget af det indsamles og sælges til brug uden for farmen
- mange produktionsfaciliteter til slagtekyllinger har kun 6-7 cyklusser pr. år

Det bør også bemærkes, at hvis for eksempel strøelse fra slagtekyllinger spredes på jorden én gang hver tredje år, vil PEC_{jord-initial}-værdien stige med 25 % (maksimalt 146 µg/kg), hvilket betyder, at RQ-værdierne fortsat er under 1 sammenlignet med HC₅.

Det blev derfor konkluderet, at markedsføringstilladelse kan opretholdes uden særlige advarsler i afsnit 5.3 (Miljøoplysninger) i produktresuméet, forudsat at lægemidlet bruges som anført af indehaverne af markedsføringstilladelse i deres besvarelse af udvalgets spørgsmål, dvs. en dosis på 7 mg/kg kropsvægt i to på hinanden følgende dage til behandling af coccidiose hos høns og kalkuner. Det er imidlertid nødvendigt at foretage ændringer i produktresuméerne for nogle af de godkendte lægemidler for at bringe dem i overensstemmelse med de indikationer og dosisregimer, der er anvendt i miljørisikovurderingen.

2.2 Risikoen for grundvandet

Hvad angår mulig tilførsel af toltrazurilsulfon til grundvandet, anses de følgende punkter fra Rådets direktiv om beskyttelse af grundvandet 80/68/EØF at være relevante:

- Formålet med direktivet er at forebygge forurening af grundvandet med stoffer, som tilhører de familier og grupper af stoffer, der er opført på liste I eller II.
- Ved "indirekte udledning" forstås tilførsel til grundvandet af stoffer nævnt i liste I eller II efter gennemsivning af jordoverfladen eller undergrunden (dette er eksponeringsvejen for toltrazurilsulfon).
- Forurening af grundvand anses for at være al tilførsel af et stof til grundvandet, så den menneskelige sundhed eller vandforsyningen bringes i fare, så levende ressourcer og det akvatiske økosystem skades, eller så der lægges hindringer i vejen for anden retmæssig anvendelse af vandet.
- Medlemsstaterne træffer de nødvendige foranstaltninger for at forhindre tilførsel til grundvandet af stoffer nævnt i liste I.
- Direktivet finder ikke anvendelse på udledninger, i hvilke den kompetente myndighed i den pågældende medlemsstat konstaterer indhold af stoffer nævnt i liste I eller II i mængder og koncentrationer, der er så ringe, at enhver risiko for øjeblikkelig eller senere forringelse af det modtagende grundvands kvalitet er udelukket.

Efter implementeringen af vandrammedirektivet (2000/60/EF) ophæves grundvandsdirektivet (80/68/EØF) i 2013. Det erstattes af direktiv (2006/118/EF), som træder i kraft inden 2013. I alt væsentligt er bestemmelserne i direktiv 80/68/EØF nu dækket af vandrammedirektivet og det nye grundvandsdirektiv og er stort set uændrede.

Det vigtigste punkt i forbindelse med miljørisikovurderingen i direktiv 2001/82/EF er, at risikoen for miljøet skal identificeres og mindskes (hvis nødvendigt og muligt), og markedsføringstilladelsen skal baseres på en vurdering af fordele/risici (herunder risici for miljøet).

Triggerværdien på 0,1 µg/l, der benyttes i nogle vurderinger som et surrogat for nul for forurenende stoffer i grundvandet, er ikke nævnt i grundvandsdirektivet (80/68/EØF) og er specifik for pesticider og biocider i det nye grundvandsdirektiv.

I henhold til grundvandsdirektivet skal alle beslutninger, der har til formål at forhindre, at stoffer tilføres grundvandet, træffes på grundlag af en eksponeringsbaseret risikovurdering.

Baseret på den højeste spredemængde af toltrazurilsulfon på jorden på 87,8 g/ha, er $PEC_{\text{grundvand}}$ beregnet ved hjælp af FOCUS PEARL-modellen (v3.3). Alle parametre i modellen var i overensstemmelse med de parametre, der anses for at være acceptable i CVMP-vejledningen (miljøkonsekvensvurdering for veterinærlægemidler til støtte for VICH-retningslinjerne GL6 og GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)). Modellen benyttede et følsomhedsscenario for grundvand og forudsatte det værst tænkelige scenario med hensyn til årlig spredning af strøelse på jorden fra behandlet fjerkræ. $PEC_{\text{grundvand}}$ i dette følsomhedsscenario var 1,1 µg/l. Toltrazurilsulfon er lavtoksisk for vandorganismer med den laveste relevante PNEC-værdi på 24 µg/l (Dafnie). Sammenligning mellem PEC og PNEC viser, at risikoen for eventuelle biota i grundvandet er acceptabel.

Grundvandet bruges også som en kilde til drikkevand. For at vurdere risikoen for den menneskelige sundhed blev evalueringen af forbrugersikkerhed vurderet med hensyn til restmængder af toltrazuril i fødevarer af animalsk oprindelse. ADI-værdien fastsat for toltrazuril er 2 µg/kg kropsvægt, dvs. 120 µg/person. Baseret på et forbrug på 2 l drikkevand pr. person pr. dag ville den koncentration af toltrazurilsulfon, der potentielt er til stede i grundvandet, udgøre 1,8 % af ADI-værdien. Denne andel er kompatibel med den teoretisk højeste daglige indtagelse af toltrazurilsulfon i andre fødevarer som beregnet ved fastsættelsen af MRL-værdier for toltrazuril.

Ud fra ovenstående vurdering kan det konkluderes, at markedsføringstilladelseerne kan opretholdes uden særlige advarsler i afsnit 5.3 (Miljøoplysninger) i produktresuméet, forudsat at lægemidlet bruges som anført af indehaverne af markedsføringstilladelseerne i deres besvarelse af udvalgets spørgsmål, dvs. en dosis på 7 mg/kg kropsvægt i to på hinanden følgende dage til behandling af coccidiose hos høns og kalkuner. Da der imidlertid ikke er fremlagt data vedrørende brug til andre fjerkræarter ud over høns og kalkuner eller vedrørende anvendelse til gentagen behandling eller til forebyggende behandling, er alle beregninger baseret på brugen af lægemidlerne til et enkelt behandlingsforløb til høns og kalkuner. Det bør bemærkes, at et yderligere behandlingsforløb ikke vurderes at være nødvendigt som rapporteret af indehaverne af markedsføringstilladelseerne. Indikationen til forebyggelse og kontrol af coccidiose og omtalen af gentagen behandling bør fjernes fra de produktresuméer, der på nuværende tidspunkt indeholder dette. Dosis anbefalet til duer (20 mg/kg i 3 dage) er omkring 4 gange højere end den anbefalede dosis til høns og kalkuner (7 mg/kg kropsvægt i 2 på hinanden følgende dage). Da der ikke er fremlagt data til miljørisikovurderingen for anvendelse til duer, har det ikke været muligt at drage en konklusion vedrørende risikoen for miljøet, når den højere dosis til duer tages i betragtning.

3. Konklusioner og anbefalinger

Efter at have vurderet de fremlagte data og efter den faglige drøftelse i udvalget konkluderer CVMP, at dosis, efter indgivelse hos måldyret af lægemidler, der indeholder toltrazuril, udskilles som en blanding af moderstoffet og hovedmetabolitten toltrazurilsulfon. I jorden nedbrydes toltrazuril hurtigt (DT_{50} 7,5 dage) til toltrazurilsulfon. Af disse årsager fokuserer risikovurderingen på toltrazurilsulfon.

Til vurdering af eksponeringen benyttes ligningerne i henhold til CVMP-vejledningen (miljøkonsekvensvurdering for veterinærlægemidler til støtte for VICH-retningslinjerne GL6 og GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)) med modificerede parametre for at afspejle den faktiske brug af toltrazuril.

Vurderingen af risikoen fra toltrazurilsulfon for terrestriske planter og for grundvandet viste, at brugen af lægemidler, der indeholder toltrazuril, er acceptabel, og at markedsføringstilladelseerne kan opretholdes uden særlige advarsler i afsnit 5.3 (Miljøoplysninger) i produktresuméet, forudsat at lægemidlet bruges som anført af indehaverne af markedsføringstilladelseerne i deres besvarelse af udvalgets spørgsmål, dvs. en dosis på 7 mg/kg kropsvægt i to på hinanden følgende dage til behandling af coccidiose hos høns og kalkuner. Det blev imidlertid bemærket, at indikationer, arter og dosering i produktresuméerne for nogle af de godkendte produkter var forskellige, og disse skal derfor ændres, så de bringes i overensstemmelse med de indikationer og dosisregimer, der benyttes i miljørisikovurderingen.

Udvalget anbefaler derfor, at markedsføringstilladelseerne opretholdes for alle veterinærlægemidler, der henvises til i Bilag I, og at markedsføringstilladelseerne ændres, så indikationer og dosisregimer harmoniseres som beskrevet i ovenstående afsnit. Denne procedure vil omfatte sletning af de følgende anbefalinger og indikationer, for hvilke der ikke er fremlagt data:

- gentagen behandling kan gives efter 5 dage, hvis infektionen er alvorlig
- forebyggelse og kontrol af coccidiose
- anvendelse til duer

BILAG III
ÆNDRINGER I PRODUKTRESUMÉET

Ændringer, der skal foretages i de relevante afsnit af produktresuméet:

4. KLINISKE OPLYSNINGER

Slet forebyggelse af og kontrol med coccidiose, hvor det er relevant.

Slet gentagen behandling, hvor det er relevant.

Slet duer, hvor det er relevant.