

Bilag I

Liste med navne, lægemiddelformer, veterinærlægemidlers styrker, dyrearter, som lægemidler er beregnet til, indgivelsesmåde, ansøger i medlemslandene

Medlemsland EU/EEA	Ansøger	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Indgivelsesmåde
Austria	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml Pour-on Lösung zum Übergießen für Rinder und Schafe	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Belgium	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml Solution pour-on pour bovins et ovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Belgium	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 100 mg Solution spot-on pour bovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Spot-on opløsning	Kvæg	Til udvortes brug
Bulgaria	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Делтанил 10 мг/мл пурон разтвор, предназначен за говеда и овце.	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Cyprus	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml Διάλυμα για επίχυση για βοοειδή και πρόβατα	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Czech Republic	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml pour-on roztok pro aplikaci na kůži skotu a ovčí	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Denmark	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml Pour-on opløsning til kvæg og får	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug

Medlemsland EU/EEA	Ansøger	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Indgivelsesmåde
Estonia	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil, 10 mg/ml, kriipsususpensioon veistele ja lammastele	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
France	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml Solution pour-on pour bovins et ovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
France	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 100 mg Solution spot-on pour bovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Spot-on opløsning	Kvæg	Til udvortes brug
Germany	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml Pour- on Lösung zum Übergießen für Rinder und Schafe	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Germany	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 100 mg Spot- on Lösung zum Auftropfen für Rinder	Deltamethrin	10 mg/ml	Spot-on opløsning	Kvæg	Til udvortes brug
Greece	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml Διάλυμα για επίχυση για βοοειδή και πρόβατα	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Hungary	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml Pour- on szarvasmarha és juh részére	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug

Medlemsland EU/EEA	Ansøger	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Indgivelsesmåde
Iceland	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml áhella, lausn fyrir nautgripi og sauðfé	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Ireland	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml Pour- on Solution for cattle and sheep	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Italy	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml soluzione Pour-on per bovini ed ovini	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Latvia	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil, 10 mg/ml, šķīdums uzliešanai uz muguras liellopiem un aitām	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Lithuania	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil, 10 mg/ml, užpilamasis tirpalas galvijams ir avims	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Luxembourg	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml Solution pour-on pour bovins et ovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
The Netherlands	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml Pour- on Opløsning voor runderen en schapen	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug

Medlemsland EU/EEA	Ansøger	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Indgivelsesmåde
The Netherlands	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 100 mg Spot-on Opløsning voor runderen	Deltamethrin	10 mg/ml	Spot-on opløsning	Kvæg	Til udvortes brug
Poland	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10mg/ml, roztwór do polewania dla bydła i owiec	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Portugal	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml solução Spot- on para bovinos e ovinos	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Romania	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml soluție pour-on pentru bovine și ovine	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Slovakia	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	DELTANIL 10 mg/ml Pour-on roztok pre hovädzi dobytok a ovce	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Slovenia	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml raztopina za kožni poliv za govedo in ovce	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
Spain	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml solución pour-on para bovino y ovino	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug

Medlemsland EU/EEA	Ansøger	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Indgivelsesmåde
United Kingdom	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 10 mg/ml Pour-on Solution for cattle and sheep	Deltamethrin	10 mg/ml	Pour-on opløsning	Kvæg og får	Til udvortes brug
United Kingdom	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANKRIG	Deltanil 100 mg Spot-on Solution for cattle	Deltamethrin	10 mg/ml	Spot-on opløsning	Kvæg	Til udvortes brug

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for udstedelse af markedsføringstilladelse for Deltanil, 10 mg/ml pour-on-opløsning, til kvæg og får samt Deltanil, 100 mg spot-on-opløsning, til kvæg

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Deltanil, 10 mg/ml pour-on-opløsning, til kvæg og får samt Deltanil, 100 mg spot-on-opløsning, til kvæg

1. Indledning

Deltanil, 10 mg/ml pour-on-opløsning, til kvæg og får samt Deltanil, 100 mg spot-on-opløsning, til kvæg indeholder deltamethrin, et syntetisk pyrethroid. Deltamethrin anvendes topikalt (dyp, spray eller pour-on) til kontrol af ektoparasitter hos kvæg og får. Det aktive stof er velkendt og findes i veterinærlægemidler, der allerede er godkendt i EU.

De pågældende ansøgninger, der er indgivet ved hjælp af den decentrale procedure, er generiske ansøgninger i henhold til art. 13, stk. 3, i direktiv 2001/82/EF, som ændret, der henviser til referenceprodukterne Pfizer Pour On Insecticide 1 % w/v Cutaneous Solution og Pfizer Spot On Insecticide 1% w/v Cutaneous Solution multidose, som er godkendt i Det Forenede Kongerige. Det Forenede Kongerige er referencemedlemsstat for begge produkter. For pour-on-produktet er der 24 berørte medlemsstater, nemlig Østrig, Belgien, Bulgarien, Cypern, Tjekkiet, Danmark, Estland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Ungarn, Island, Irland, Italien, Letland, Litauen, Luxembourg, Nederlandene, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien og Spanien. For spot-on-produktet er Belgien, Frankrig, Tyskland og Nederlandene berørte medlemsstater.

Potentielle alvorlige risici blev under den decentrale procedure identificeret af Tyskland og Nederlandene, som vurderede, at der ved miljørisikovurderingen ikke var blevet frembragt acceptable data vedrørende fordelingskoefficienten for n-oktanol/vand (K_{ow}), jordadsorptionskoefficienten (K_{oc}), jordforringelsen, bioakkumuleringen og toksiciteten for gødningsinsekter, hvorfor miljørisikovurderingen ikke kunne afsluttes. Det blev desuden vurderet, at der som konsekvens af den identificerede uacceptable risiko for vandorganismer manglede passende risikobegrænsningsforanstaltninger i produktinformationen.

Denne indbringelsesprocedure i henhold til artikel 33, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF blev iværksat som følge af betænkeligheder ved, at ansøgeren ikke i tilstrækkelig grad havde dokumenteret miljø sikkerheden for Deltanil, 10 mg/ml pour-on-opløsning, til kvæg og får samt for Deltanil, 100 mg spot-on-opløsning, til kvæg, idet der manglede afgørende data, uden hvilke det ikke er muligt at drage konklusioner om produkternes miljø sikkerhed.

2. Vurdering af de indgivne data

For at imødekomme de betænkeligheder, som indbringelsesproceduren har medført, har ansøgeren foretaget en miljørisikovurdering i overensstemmelse med VICH-retningslinjerne GL61 og GL382 og i overensstemmelse med Udvalget for Veterinærlægemidlers (CVMP) retningslinje til støtte for VICH-retningslinjerne GL6 og GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005)³. Der blev her fremlagt videnskabelige begrundelser for tilfælde af afvigelser fra retningslinjerne samt en række publikationer gennemgået ved peer review. Risikobegrænsningsforanstaltninger blevet desuden taget i betragtning og foreslået for så vidt angår den risiko, der er identificeret for

¹ VICH GL6: Guideline on Environmental Impact Assessment (EIAS) for Veterinary Medicinal Products – Phase I (CVMP/VICH/592/98) –

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004394.pdf

² VICH GL38: Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products Phase II (CVMP/VICH/790/03) –

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004393.pdf

³ CVMP Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005) –

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004386.pdf

gødningsinsekter. Ansøgeren har på baggrund af miljørisikovurderingen ikke foreslået andre risikobegrænsningsforanstaltninger. Under hensyntagen til de indsendte data kom udvalget med hensyn til de punkter, der i meddelelsen blev rejst af Tyskland og Nederlandene, frem til følgende konklusioner.

Der var fremlagt en miljørisikovurdering for Deltanil-produkterne, som var i overensstemmelse med VICH- og CVMP-retningslinjerne. Den indeholdt alle de oplysninger, der var nødvendige for at kunne drage en konklusion om miljørisikoen ved brug af produkterne. Miljørisikovurderingen overholdt fuldt ud betingelserne for datakrav og -kvalitet.

Miljøet udsættes for deltamethrin-restkoncentrationer som følge af direkte ekskretion på græsarealer. Eftersom det aktive stof er et ektoparasitdræbende middel, var der fremlagt en fase III-miljørisikovurdering.

Da deltamethrin har en fordelingskoefficient for n-oktanol/vand (K_{ow} , udtrykt som $\log K_{ow}$) på $> 5,1$, var dets potentiale for bioakkumulering, dets potentiale for at blive betragtet som en persistent, bioakkumulerende og toksisk forbindelse (PBT-forbindelse) og dets sekundære forgiftning blevet behandlet i overensstemmelse med kravene i VICH- og CVMP-retningslinjerne. Data fra en acceptabel undersøgelse viste en biokoncentrationsfaktor på 510 l/kg, som ligger under værdien på 2000 l/kg, hvilket tyder på et potentiale for bioakkumulering. En screening for PBT-egenskaber i henhold til CVMP-retningslinjerne påviste, at deltamethrin ikke levede op til kriterierne for hverken persistens eller bioakkumulering, selv om det anses for at være toksisk. Samlet set kunne deltamethrin ikke anses for at være en PBT-forbindelse. En evaluering af sekundær forgiftning viste, at værdier for risikokvotient (RQ) for rovdyr på landjorden og i vandmiljøet var < 1 , og at yderligere vurdering ikke var nødvendig.

Deltamethrin viste sig på grundlag af acceptable offentliggjorte data at have en halveringstid i jord på 72 dage. Adsorption/desorption af deltamethrin blev bestemt ved hjælp af HPLC-metoden, der viste, at deltamethrin ikke kunne forventes at være mobil i jord. Den høje jordadsorptionskoefficient (K_{oc} , udtrykt som $\log K_{oc}$) på $> 4,2$ tyder på, at eventuel deltamethrin, som kommer i kontakt med vandmiljøet, videreføres til sedimentet. For at fuldføre miljørisikovurderingen krævedes der ingen nedbrydningsfrekvens for deltamethrin i sedimenter, men nogle af oplysningerne i den publicerede litteratur tyder dog på, at nedbrydningen i nogle sedimenter sker med en halveringstid i jord på omkring 10 dage (Åkerblom *et al.* 2008)⁴. Det blev imidlertid vurderet, at oplysninger om den mulige akkumulering af deltamethrin i sedimenter bør meddeles brugeren i produktinformationen.

En ny undersøgelse blev i henhold til den anbefalede OECD-retningslinje udført på regnorme, og en beregnet nuleffektkoncentration (PNEC) blev udarbejdet ved hjælp af den accepterede vurderingsfaktor (10). Ved en sammenligning af værdien for den forventede miljøkoncentration (PEC-værdi) for jord med PNEC viste det sig, at RQ for jordmiljøet var < 1 , og at det ikke var nødvendigt med yderligere vurdering. Da $PEC_{grundvand}$ lå under $0,1 \mu\text{g/l}$, krævedes der ingen yderligere vurdering af vandarealet.

Der blev forelagt acceptable data om deltamethrins akutte toksicitet for gødningsflyvelarver og voksne biller, som viste, at RQ-værdier for gødningsinsekter lå i størrelsesordenen 90-10 000. Publicerede data fra en feltundersøgelse med et deltamethrin-pour-on-produkt påviste, at deltamethrins virkninger kan vare i et vist antal uger og har under visse omstændigheder potentiale til at påvirke gødningsinsektpopulationer. Der var ikke gennemført nogen supplerende undersøgelser for yderligere at forbedre risikovurderingen, eftersom der i øjeblikket ikke findes

⁴ Åkerblom *et al.* (2008), Deltamethrin toxicity to the midge *Chironomus riparius* Meigen – Effects of exposure scenario and sediment quality. *Ecotox. Environm. Safety* 70:53-60

nogen vejledning på området. For at begrænse risikoen for gødningsinsekter blev risikobegrænsningsforanstaltninger derfor inkluderet i produktresuméet i afsnit 4.5.iii og 5 (miljømæssige egenskaber).

Nye akutte OECD-undersøgelser var udført på vandlevende organismer efterfulgt af en kronisk OECD-undersøgelse med dafnier. Ved hjælp af disse data blev PNEC udarbejdet ved hjælp af de relevante vurderingsfaktorer. Disse PNEC'er blev sammenlignet med PEC-værdier (beregnet ved hjælp af vedtagne metoder) for overfladevand udsat via afvanding gennem jord, via direkte ekskretion fra kvæg og via tab af fleece fra får. RQ-værdier for overfladevand var <1 for alle dyrearter. RQ for sedimentet var <1 baseret på acceptable offentliggjorte data for sedimentarter. Det var ikke nødvendigt at foretage yderligere vurdering af risikoen for overfladevand og sediment, og der var ikke behov for risikobegrænsningsforanstaltninger.

3. Vurdering af benefit/risk-forholdet

Direkte terapeutisk fordel

Fordelen ved produkterne er, at de kan anvendes til behandling og forebyggelse af luse- og flueangreb på kvæg, af flåter, lus, fårelus og etablerede spyflue-angreb på får samt af lus og tæger på lam. Deltanils virkning er blevet påvist i henhold til de nugældende regler under den decentrale procedure. Virkningen blev ikke vurderet i denne procedure for indbringelse af sager.

Risikovurdering

Kvalitet, sikkerhed for måldyrearten, brugersikkerhed og restkoncentrationer blev ikke vurderet i denne indbringelsesprocedure, da referencemedlemsstaten ikke havde nogen betænkeligheder.

Miljørisiko

Der var i overensstemmelse med VICH- og CVMP-retningslinjerne fremlagt en miljørerisikovurdering. Denne indeholdt en blanding af offentliggjorte og af ansøgeren bestilte undersøgelser og omfattede samtlige miljørerisikoaspekter. Brugen af produktet forventedes ikke at udgøre en risiko for jord, grundvand og overfladevand. Der blev i miljørerisikovurderingen identificeret en risiko for gødningsinsekter, og der blev foreslået risikobegrænsningsforanstaltninger til håndtering af risikoen.

Risikostyring eller risikobegrænsningsforanstaltninger

Risikobegrænsningsforanstaltningerne og advarslerne i produktresuméet og indlægssedlen vedrører risikoen for gødningsinsekter gennem rådgivning om hyppigheden af genbehandlinger og om varigheden af deltamethrin-ekskretionen. Advarslerne er hensigtsmæssige. Som et resultat af denne indbringelsesprocedure vurderedes det, at der på grund af deltamethrins høje adsorptionskoefficient (K_{OC}) bør føjes følgende miljøoplysninger til den tidligere godkendte advarselssætning i produktresuméet (afsnit 5 vedrørende miljømæssige egenskaber) og indlægssedlen (afsnit 15 vedrørende miljømæssige egenskaber): "... og kan akkumuleres i sediment".

Vurdering af benefit/risk-forholdet

Benefit/risk-forholdet anses for at være positivt for både Deltanil, 10 mg/ml pour-on-opløsning, til kvæg og får og Deltanil, 100 mg spot-on-opløsning, til kvæg

Begrundelser for udstedelse af markedsføringstilladelser for Deltanil, 10 mg/ml pour-on-opløsning, til kvæg og får samt Deltanil, 100 mg spot-on-opløsning, til kvæg

Efter at have gennemgået samtlige skriftligt fremlagte data konkluderede CVMP, at miljørisikovurderingen for Deltanil Pour-On- og Spot-on-produkterne viser, at produkterne ikke forventes at udgøre en risiko for miljøet, når de anvendes som anbefalet i produktinformationen, herunder de anbefalede risikobegrænsningsforanstaltninger. Benefit/risk-forholdet for produkterne vurderes at være positivt.

Derfor anbefalede CVMP udstedelse af markedsføringstilladelser for Deltanil, 10 mg/ml pour-on-opløsning, til kvæg og får samt Deltanil, 100 mg spot-on-opløsning, til kvæg med ændring af referencemedlemsstaternes produktresuméer og indlægssedler. Referencemedlemsstaternes ændrede produktresuméer og indlægssedler er anført i bilag III.

Bilag III

Ændringer i de relevante afsnit af Produktresumé og etikettering og indlægsseddel

Det gældende Produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige udgaver jf. den koordinerede procedure med følgende ændringer:

Tilføj følgende tekst i de relevante afsnit af produktinformationen:

Produktresumé

5 Miljøoplysninger

.....

Tilføj hvor det er relevant, "Deltamethrin er giftigt for vandorganismer og honningbier og kan akkumuleres i sedimenter"

.....

Indlægsseddel:

15. MILJØOPLYSNINGER

.....

Tilføj hvor det er relevant, "Deltamethrin er giftigt for vandorganismer og honningbier og kan akkumuleres i sedimenter"

.....