

Annexe I

Liste des noms, formes pharmaceutiques, concentrations des médicaments vétérinaires, espèces cibles, voies d'administration, titulaire dans les Etats Membres

Etat Membre UE/EEE	Titulaire	Nom	DCI	Concentration	Forme pharmaceutique	Espèce cible	Voie d'administration
Autriche	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml Pour-on Lösung zum Übergießen für Rinder und Schafe	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Belgique	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml Solution pour-on pour bovins et ovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Belgique	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 100 mg Solution spot-on pour bovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution spot-on	Bovins	Usage externe
Bulgarie	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Делтанил 10 мг/мл пурон разтвор, предназначен за говеда и овце.	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Chypre	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml Διάλυμα για επίχυση για βοοειδή και πρόβατα	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
République tchèque	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml pour-on roztok pro aplikaci na kůži skotu a ovcí	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Danemark	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml Pour-on opløsning til kvæg og får	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe

Etat Membre UE/EEE	Titulaire	Nom	DCI	Concentration	Forme pharmaceutique	Espèce cible	Voie d'administration
Estonie	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil, 10 mg/ml, kriipsususpensioon veistele ja lammastele	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
France	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml Solution pour-on pour bovins et ovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
France	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 100 mg Solution spot-on pour bovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution spot-on	Bovins	Usage externe
Allemagne	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml Pour- on Lösung zum Übergießen für Rinder und Schafe	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Allemagne	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 100 mg Spot- on Lösung zum Auftropfen für Rinder	Deltamethrin	10 mg/ml	Spot-on solution	Cattle	Topical use
Grèce	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml Διάλυμα για επίχυση για βοοειδή και πρόβατα	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Hongrie	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml Pour- on szarvasmarha és juh részére	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe

Etat Membre UE/EEE	Titulaire	Nom	DCI	Concentration	Forme pharmaceutique	Espèce cible	Voie d'administration
Islande	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml áhella, lausn fyrir nautgripi og sauðfé	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Irlande	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml Pour-on Solution for cattle and sheep	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Italie	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml soluzione Pour-on per bovini ed ovini	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Lettonie	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil, 10 mg/ml, šķīdums uzliešanai uz muguras liellopiem un aitām	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Lituanie	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil, 10 mg/ml, užpilamasis tirpalas galvijams ir avims	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Luxembourg	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml Solution pour-on pour bovins et ovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Pays-Bas	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml Pour-on Oplossing voor runderen en schapen	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe

Etat Membre UE/EEE	Titulaire	Nom	DCI	Concentration	Forme pharmaceutique	Espèce cible	Voie d'administration
Pays-Bas	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 100 mg Spot-on Oplossing voor runderen	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution spot-on	Bovins	Usage externe
Pologne	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10mg/ml, roztwór do polewania dla bydła i owiec	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Portugal	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml solução Spot-on para bovinos e ovinos	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Roumanie	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml soluție pour-on pentru bovine și ovine	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Slovaquie	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	DELTANIL 10 mg/ml Pour-on roztok pre hovädzi dobytok a ovce	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Slovénie	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml raztopina za kožni poliv za govedo in ovce	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Espagne	Virbac 1 ^{ere} Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml solución pour-on para bovino y ovino	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe

Etat Membre UE/EEE	Titulaire	Nom	DCI	Concentration	Forme pharmaceutique	Espèce cible	Voie d'administration
Royaume-Uni	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 10 mg/ml Pour-on Solution for cattle and sheep	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution pour-on	Bovins et ovins	Usage externe
Royaume-Uni	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCE	Deltanil 100 mg Spot-on Solution for cattle	Deltamethrin	10 mg/ml	Solution spot-on	Bovins	Usage externe

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du Deltanil 10 mg/ml en solution pour pour-on pour les bovins et les ovins et du Deltanil 100 mg en solution pour spot-on pour les bovins

Résumé général de l'évaluation scientifique du Deltanil 10 mg/ml en solution pour pour-on pour les bovins et les ovins et du Deltanil 100 mg en solution pour spot-on pour les bovins

1. Introduction

Le Deltanil 10 mg/ml en solution pour pour-on pour les bovins et les ovins et le Deltanil 100 mg en solution spot-on pour les bovins contiennent de la deltaméthrine, un pyréthroïde synthétique. La deltaméthrine est un médicament à usage topique (bain insecticide, pulvérisation ou pour-on) pour le traitement et la prévention des infestations par les ectoparasites chez les bovins et les ovins. Le principe actif est reconnu et figure dans la liste des médicaments vétérinaires actuellement autorisés dans l'Union européenne.

Les demandes en question, soumises via une procédure décentralisée, sont des demandes génériques effectuées conformément à l'article 13, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée, se référant aux produits de référence, l'insecticide Pour-on 1 % poids/volume en solution par voie cutanée de Pfizer et l'insecticide Spot-on 1 % poids/volume en solution par voie cutanée, doses multiples, de Pfizer, autorisés au Royaume-Uni. L'État membre de référence (EMR) est le Royaume-Uni pour les deux produits. Les 24 États membres concernés (EMC) pour le produit pour-on sont les suivants: Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Slovaquie et Slovénie. La Belgique, la France, l'Allemagne et les Pays-Bas sont les États membres concernés pour le produit spot-on.

Des risques graves potentiels ont été identifiés dans le cadre de la procédure décentralisée engagée par l'Allemagne et les Pays-Bas qui ont estimé qu'aucune donnée acceptable n'a été fournie à l'issue de l'évaluation des risques environnementaux concernant les éléments suivants: coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow}); coefficient d'adsorption sur le sol (K_{oc}); dégradation des sols; bioaccumulation (BCF); toxicité pour les insectes coprophages et, par conséquent, l'évaluation des risques environnementaux n'a pas pu être finalisée. Il a en outre été estimé que les informations sur le produit n'incluaient pas de mesures appropriées d'atténuation des risques (RMM), alors que des risques inacceptables pour les organismes aquatiques ont été identifiés.

Cette saisine au titre de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE a été engagée à la suite de réserves émises concernant le manquement de la part du demandeur à démontrer de manière satisfaisante la sécurité environnementale du Deltanil 10 mg/ml en solution pour pour-on pour les bovins et les ovins et du Deltanil 100 mg en solution pour spot-on pour les bovins, en raison du manque de données de base essentielles à l'évaluation de la sécurité environnementale des produits.

2. Évaluation des données présentées

Dans le but d'aborder les préoccupations soulevées dans le cadre de la saisine, le demandeur a fourni une évaluation des risques environnementaux (ERA) conformément aux lignes directrices GL6¹ et GL38² de VICH (Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage vétérinaire) et à la ligne directrice du CVMP soutenant les

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

lignes directrices GL6 et GL38 de VICH (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)³. Des justifications scientifiques ont été fournies pour les cas de divergence par rapport aux lignes directrices et plusieurs publications à comité de lecture ont été fournies. En outre, des RMM ont fait l'objet d'évaluation et de proposition pour les risques identifiés concernant les insectes coprophages. Sur la base de l'ERA, aucune autre RMM n'a été proposée par le demandeur. En se fondant sur les données présentées, le comité est parvenu à la conclusion suivante sur les préoccupations soulevées dans le cadre de la notification émise par l'Allemagne et les Pays-Bas.

Les produits Deltanil ont fait l'objet d'une ERA conforme aux lignes directrices VICH et CVMP. Elle fournit toutes les informations requises pour parvenir à une conclusion sur les risques environnementaux liés à l'utilisation des produits. L'ERA a été jugée correcte en matière d'exigences relatives aux données et de qualité des données.

Des résidus de deltaméthrine seront introduits dans l'environnement par excrétion directe dans les pâtures. Le principe actif étant un ectoparasiticide, une ERA de phase II a été présentée.

Étant donné que la deltaméthrine présente un coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow} , exprimé en $\log K_{ow}$) de $>5,1$, le potentiel de bioaccumulation, le risque d'être considérée comme une substance persistante, bioaccumulable et toxique (SPBT) et le risque d'empoisonnement secondaire ont été abordés conformément aux exigences des lignes directrices VICH et CVMP. Les données collectées dans le cadre d'une étude acceptable ont démontré un facteur de bioconcentration de 510 l/kg, inférieur à la valeur de 2 000 l/kg indiquant un potentiel de bioaccumulation. L'examen initial des propriétés SPBT, tel que requis par les lignes directrices du CVMP, a indiqué que la deltaméthrine ne remplissait pas les critères définis pour «P» ou «B», bien qu'elle soit considérée comme étant «T». De manière générale, la deltaméthrine n'est pas considérée comme une SPBT. L'évaluation de l'empoisonnement secondaire a permis de démontrer que les valeurs du quotient de risque (QR) pour les prédateurs terrestres et aquatiques étaient <1 et qu'une évaluation supplémentaire n'était pas requise.

Les données acceptables publiées ont démontré que la demi-vie dans le sol de la deltaméthrine était de 72 jours. L'adsorption/désorption de la deltaméthrine a été déterminée par la méthode HPLC qui a démontré que la deltaméthrine était vraisemblablement non mobile dans le sol. Le coefficient d'adsorption élevé dans le sol (K_{oc} , exprimé en $\log K_{oc}$) de $>4,2$ suggère que toute deltaméthrine qui pénètre dans l'environnement aquatique se déposera dans les sédiments. L'ERA ne requiert pas la mention d'un taux de dégradation pour la deltaméthrine dans les sédiments; toutefois, certaines informations mentionnées dans la documentation publiée suggèrent que dans certains sédiments, la dégradation survient avec une demi-vie dans le sol d'environ 10 jours (Åkerblom *et al.* 2008)⁴. Il est toutefois envisagé que les informations sur l'accumulation possible de la deltaméthrine dans les sédiments doivent être communiquées à l'utilisateur dans les informations sur le produit.

Une nouvelle étude a été effectuée sur les lombrics conformément à la directive recommandée de l'OCDE et une concentration prédite sans effet (PNEC) a été dérivée à l'aide du facteur d'évaluation accepté (10). La comparaison entre la valeur de la concentration prévisible dans l'environnement (PEC) pour le sol et la PNEC a démontré que le QR dans le sol était < 1 et qu'aucune évaluation supplémentaire n'est requise. Puisque la $PEC_{\text{eau souterraine}}$ était inférieure à 0,1 µg/l, aucune évaluation supplémentaire n'est requise pour le milieu aquatique.

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

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

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

Des données acceptables fournies sur la toxicité aiguë de la deltaméthrine pour les larves de mouches coprophages et les coléoptères adultes ont démontré que les valeurs QR pour les insectes coprophages étaient comprises entre 90 et 10 000. Les données publiées extraites d'une étude sur le terrain à l'aide d'un produit à base de deltaméthrine pour pour-on ont indiqué que les effets de la deltaméthrine peuvent persister pendant plusieurs semaines et peuvent potentiellement affecter les populations d'insectes coprophages, dans certaines circonstances. Aucune autre étude supplémentaire n'a été menée pour réexaminer les risques car aucune note explicative n'est actuellement disponible dans ce domaine. Par conséquent, pour atténuer les risques encourus par les insectes coprophages, des RMM ont été incluses dans les sections 4.5.iii et 5 (Propriétés environnementales) du résumé des caractéristiques du produit.

L'OCDE a entrepris de nouvelles études détaillées sur les organismes aquatiques ainsi qu'une étude chronique sur la daphnie. Ces données ont servi de fondement pour dériver des PNEC à l'aide de facteurs d'évaluation appropriés. Ces PNEC ont été comparées avec les valeurs PEC (calculées à l'aide des méthodes convenues) pour l'eau de surface exposée par le drainage du sol, l'excrétion directe par les bovins et la perte de la toison des ovins. Les valeurs QR pour l'eau de surface étaient < 1 pour tous les types d'animaux cibles. Sur la base des données acceptables publiées pour les espèces de sédiments, le QR pour le sédiment est < 1. Aucune autre évaluation des risques pour l'eau de surface et les sédiments n'est nécessaire et aucune mesure d'atténuation des risques n'est requise.

3. Évaluation bénéfique/risque

Bénéfice thérapeutique direct

Le bénéfice lié aux produits est que le traitement et la prévention des infestations par les poux et les mouches chez les bovins, par les tiques, les poux, les mélophages et les myiases cutanées chez les ovins, et par les tiques chez les agneaux peuvent être effectués à l'aide des produits. L'efficacité du Deltanil a été démontrée sur la base des règles en vigueur dans le cadre de la procédure décentralisée. L'efficacité n'a pas été évaluée dans le cadre de cette procédure de saisine.

Évaluation des risques

La qualité, la sécurité de l'animal cible, la sécurité de l'utilisateur et les résidus n'ont pas fait l'objet d'une évaluation lors de cette procédure de saisine, car aucune inquiétude n'a été notifiée par l'État membre de référence.

Risque environnemental

Une ERA conforme aux lignes directrices VICH et CVMP a été fournie, incluant une combinaison d'études publiées et personnalisées réalisées par le demandeur, abordant tous les aspects du risque environnemental. L'utilisation des produits ne devrait pas constituer un risque pour le sol, les eaux souterraines et les eaux de surface. L'ERA a identifié un risque pour les insectes coprophages et des RMM ont été proposées pour traiter ce risque.

Gestion des risques ou mesures d'atténuation

Les RMM et les avertissements énoncés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice abordent les risques pour les insectes coprophages en fournissant des recommandations sur la fréquence des retraitements et la durée de l'excrétion de la deltaméthrine. Les avertissements sont pertinents. À la suite de cette saisine, il a été considéré qu'en raison du coefficient d'adsorption élevé (K_{oc}) de la deltaméthrine, les informations environnementales suivantes doivent également être ajoutées à l'énoncé d'avertissement précédemment accepté dans le RCP (section 5 Propriétés environnementales) et la notice (section 15 Propriétés environnementales) «...et peuvent s'accumuler dans les sédiments».

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Le rapport bénéfice/risque est considéré comme étant positif pour le Deltanil 10 mg/ml en solution pour pour-on pour les bovins et les ovins et le Deltanil 100 mg en solution pour spot-on pour les bovins.

Motifs de l'octroi des autorisations de mise sur le marché du Deltanil 10 mg/ml en solution pour pour-on pour les bovins et les ovins et du Deltanil 100 mg en solution pour spot-on pour les bovins

Après avoir analysé l'ensemble des données présentées par écrit, le CVMP a conclu que l'ERA relative aux produits Deltanil en solution pour pour-on et spot-on démontre que les produits ne devraient pas constituer un risque pour l'environnement à condition de respecter les recommandations énoncées dans les informations sur le produit y compris les RMM recommandées. Le rapport bénéfice/risque des produits peut être considéré comme positif.

Par conséquent, le CVMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché du Deltanil 10 mg/ml en solution pour pour-on pour les bovins et les ovins et du Deltanil 100 mg en solution pour spot-on pour les bovins, en incluant une modification dans les résumés des caractéristiques du produit et dans les notices produits par l'État membre de référence. Les résumés des caractéristiques du produit et les notices de l'État membre de référence, tels que modifiés, sont énoncés à l'Annexe III.

Annexe III

Modifications dans les sections concernées des Résumés des Caractéristiques du Produit et des notices

Le Résumé des Caractéristiques du Produit, l'étiquetage et la notice valides sont les versions finales abouties durant la procédure du Groupe de Coordination avec les modifications suivantes:

Ajouter le texte suivant dans les sections concernées de l'information produit:

Résumé des Caractéristiques du Produit

5 Propriétés environnementales

.....

Ajouter, quand applicable, "La deltaméthrine est toxique pour les organismes aquatiques et les abeilles, et peut s'accumuler dans les sédiments."

.....

Notice:

15. PROPRIETES ENVIRONNEMENTALES

.....

Ajouter, quand applicable, "La deltaméthrine est toxique pour les organismes aquatiques et les abeilles, et peut s'accumuler dans les sédiments."

.....