

Priloga I

Seznam imen, farmacevtske oblike, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalske vrste, način dajanja zdravila, vlagatelj v državah članicah

Država članica EU/EGP	vlagatelj	Name	INN	Jakost	Farmaceutska oblika	živalske vrste	Način dajanja zdravila
Austria	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml Pour-on Lösung zum Übergießen für Rinder und Schafe	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Belgium	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml Solution pour-on pour bovins et ovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Belgium	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 100 mg Solution spot-on pour bovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni nanos	Govedo	Topikalna uporaba
Bulgaria	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Делтанил 10 мг/мл пур он разтвор, предназначен за говеда и овце.	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Cyprus	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml Διάλυμα για επίχυση για βοοειδή και πρόβατα	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Czech Republic	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml pour-on roztok pro aplikaci na kůži skotu a ovcí	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Denmark	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml Pour-on opløsning til kvæg og får	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba

Država članica EU/EGP	vlagatelj	Name	INN	Jakost	Farmaceutska oblika	živalske vrste	Način dajanja zdravila
Estonia	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil, 10 mg/ml, kriipsususpensioon veistele ja lammastele	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
France	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml Solution pour-on pour bovins et ovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
France	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 100 mg Solution spot-on pour bovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Spot-on solution	Cattle	Topical use
Germany	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml Pour- on Lösung zum Übergießen für Rinder und Schafe	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Germany	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 100 mg Spot- on Lösung zum Auftropfen für Rinder	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni nanos	Govedo	Topikalna uporaba
Greece	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml Διάλυμα για επίχυση για βοοειδή και πρόβατα	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Hungary	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml Pour- on szarvasmarha és juh részére	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba

Država članica EU/EGP	vlagatelj	Name	INN	Jakost	Farmaceutska oblika	živalske vrste	Način dajanja zdravila
Iceland	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml áhella, lausn fyrir nautgripi og sauðfé	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Ireland	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml Pour- on Solution for cattle and sheep	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Italy	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml soluzione Pour-on per bovini ed ovini	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Latvia	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil, 10 mg/ml, šķīdums uzliešanai uz muguras liellopiem un aitām	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Lithuania	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil, 10 mg/ml, užpilamasis tirpalas galvijams ir avims	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Luxembourg	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml Solution pour-on pour bovins et ovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
The Netherlands	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml Pour- on Oplossing voor runderen en schapen	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba

Država članica EU/EGP	vlagatelj	Name	INN	Jakost	Farmaceutska oblika	živalske vrste	Način dajanja zdravila
The Netherlands	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 100 mg Spot-on Oplossing voor runderen	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni nanos	Govedo	Topikalna uporaba
Poland	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10mg/ml, roztwór do polewania dla bydła i owiec	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Portugal	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml solução Spot- on para bovinos e ovinos	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Romania	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml soluție pour-on pentru bovine și ovine	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Slovakia	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	DELTANIL 10 mg/ml Pour-on roztok pre hovädzi dobytok a ovce	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Slovenia	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml raztopina za kožni poliv za govedo in ovce	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
Spain	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml solución pour-on para bovino y ovino	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba

Država članica EU/EGP	vlagatelj	Name	INN	Jakost	Farmaceutvska oblika	živalske vrste	Način dajanja zdravila
United Kingdom	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 10 mg/ml Pour-on Solution for cattle and sheep	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni poliv	Govedo in ovce	Topikalna uporaba
United Kingdom	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANCIJA	Deltanil 100 mg Spot-on Solution for cattle	Deltamethrin	10 mg/ml	Raztopina za kožni nanos	Govedo	Topikalna uporaba

Priloga II

Znanstveni zaključki in razlogi za izdajo dovoljenja za promet z zdraviloma Deltanil 10 mg/ml, raztopino za kožni poliv za govedo in ovce, in Deltanil 100 mg, raztopino za kožni nanos za govedo

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil Deltanil 10 mg/ml, raztopine za kožni poliv za govedo in ovce, in Deltanil 100 mg, raztopine za kožni nanos za govedo

1. Uvod

Deltanil 10 mg/ml, raztopina za kožni poliv za govedo in ovce, in Deltanil 100 mg, raztopina za kožni nanos za govedo, vsebujeta sintetični piretroid deltametrin. Ta se uporablja lokalno (kopel, pršilo ali poliv) za zatiranje zunanjih zajedavcev pri govedu in ovcah. Zdravilna učinkovina je dobro znana in je vključena med zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so trenutno odobrena v EU.

Zadevni vlogi, predloženi po decentraliziranem postopku, sta vlogi za generična zdravila v skladu s členom 13(3) Direktive 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena, v zvezi z referenčnima zdraviloma Pfizer insekticid v polivu 1 % w/v dermalna raztopina in insekticid za kožni nanos 1% w/v večodmerna dermalna raztopina, odobrenima v Združenem kraljestvu. Referenčna država članica za obe zdravili je Združeno kraljestvo. Za zdravilo v polivu je zadevnih 24 držav članic, in sicer Avstrija, Belgija, Bolgarija, Ciper, Češka republika, Danska, Estonija, Francija, Grčija, Irska, Islandija, Italija, Latvija, Litva, Luksemburg, Madžarska, Nemčija, Nizozemska, Poljska, Portugalska, Romunija, Slovaška, Slovenija in Španija. Za zdravilo za kožni nanos pa so zadevne države članice Belgija, Francija, Nemčija in Nizozemska.

Med decentraliziranim postopkom sta Nemčija in Nizozemska ugotovili možnost resnega tveganja, saj sta menili, da pri oceni tveganja za okolje niso bili zagotovljeni sprejemljivi podatki o: porazdelitvenem koeficientu n-oktanol/voda (K_{ow}), koeficientu adsorpcije v tla (K_{oc}), degradaciji tal, kopičenju v organizmih (BCF) in toksičnosti za žuželke, ki se hranijo z iztrebki, ter da zato ni mogoče dokončati presoje tveganja za okolje. Poleg tega sta bili mnenja, da v informacijah o zdravilu manjkajo ustrezni ukrepi za zmanjšanje tveganja zaradi ugotovljenega nesprejemljivega tveganja za vodne organizme.

Ta napotitev v skladu s členom 33(4) Direktive 2001/82/ES je bila izvedena zaradi pomislekov, da predlagatelj ni zadovoljivo dokazal varnosti za okolje za zdravili Deltanil 10 mg/ml, raztopino za kožni poliv za govedo in ovce, in Deltanil 100 mg, raztopino za kožni nanos za govedo, ker ni predložil ključnih podatkov, brez katerih ni mogoče sklepati, ali je zdravilo varno za okolje.

2. Ocena predloženih podatkov

Da bi predlagatelj odpravil pomisleke, izražene v napotitvi, je predložil oceno tveganja za okolje v skladu s smernicama VICH GL 6¹ in GL 38² ter smernico CVMP v podporo smernicama VICH GL 6 in GL 38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005)³. Za primere odstopanja od smernic je predložil znanstvene utemeljitve in številne strokovno pregledane objave. Poleg tega so bili za ugotovljena tveganja za žuželke, ki se hranijo z iztrebki, preučeni in predlagani ukrepi za zmanjšanje

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

tveganja. Na podlagi ocene tveganja za okolje predlagatelj ni predlagal drugih ukrepov za zmanjšanje tveganja. Odbor je glede na predložene podatke o težavah, na katere je bilo opozorjeno v prijavi, ki jo je prejel od Nemčije in Nizozemske, sklenil naslednje.

Za zdravilo Deltanil je bila predložena ocena tveganja za okolje, ki je bila v skladu s smernicami VICH in CVMP. V njej so zagotovljene vse informacije, potrebne za ugotovitev tveganja za okolje, ki izhaja iz uporabe zdravil. Ocena tveganja za okolje je bila popolna, kar zadeva zahteve po podatkih in njihovo kakovost.

Ostanki deltametrina bodo v okolje vneseni z neposrednim izločanjem na pašnikih. Ker je aktivna snov sredstvo proti zunanjim zajedavcem, je bila predstavljena ocena tveganja za okolje za fazo II.

Ker ima deltametrin porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda (K_{ow} , izražen kot $\log K_{ow}$) več kot 5,1, so se v skladu s smernicami VICH in CVMP obravnavali njegova možnost kopičenja v organizmih, možnost, da se šteje za obstojno spojino, se kopiči v organizmih in je strupena, ter možnost sekundarne zastrupitve. Po podatkih sprejemljive študije je bil bioakumulacijski faktor 510 l/kg, kar je pod vrednostjo 2 000 l/kg, ki bi lahko nakazovala možnost kopičenja v organizmih. Presejevanje za značilnosti, da je „obstojen, se kopiči v organizmih in je strupen“, kot se zahteva s smernicami CVMP, je pokazalo, da deltametrin ni izpolnjeval meril za zdravilo, ki je "obstojno" ali "se kopiči v organizmu", čeprav se šteje za "strupeno". Na splošno se deltametrin ne šteje za spojino, ki je obstojna, se kopiči v organizmu in je strupena. Ocena možnosti sekundarne zastrupitve je pokazala, da je vrednost količnika tveganja za zemeljske in vodne plenilce manj kot 1, zato nadaljnje ocene niso bile potrebne.

Na podlagi sprejemljivih objavljenih podatkov je razpolovna doba deltametrina v tleh 72 dni. Adsorpcija/desorpcija deltametrina je bila določena z visoko ločljivo tekočinsko kromatografijo (HPLC), ki je pokazala, da naj deltametrin ne bi bil mobilan v tleh. Visok koeficient adsorpcije v tla (K_{oc} , izražen kot $\log K_{oc}$), in sicer več kot 4,2, nakazuje, da bo šel ves deltametrin, ki se vnaša v vodno okolje, v usedline. Stopnja razgradnje za deltametrin v usedlinah ni bila potrebna za dokončanje ocene tveganja za okolje, vendar pa nekatere informacije v objavljeni literaturi nakazujejo, da je v nekaterih usedlinah razpolovna doba približno 10 dni (Åkerblom *in drugi* 2008)⁴. Vendar pa je odbor menil, da bi bilo treba informacijo o mogočem kopičenju deltametrina v usedlinah uporabnikom sporočiti v informacijah o zdravilu.

Nova študija, izvedena na deževnikih v skladu s priporočeno smernico OECD in predvideno koncentracijo brez učinka (PKBU), je bila izpeljana z uporabo sprejetega faktorja ocenjevanja (10). Primerjava vrednosti predvidene koncentracije v okolju (PKO) za tla s predvideno koncentracijo brez učinka je pokazala, da je vrednost količnika tveganja za tla manj kot 1, zato nadaljnja ocena ni bila potrebna. Ker je bila vrednost predvidene koncentracije v podtalnici manj kot 0,1 µg/l, nadaljnja ocena za vodno okolje ni bila potrebna.

Predloženi so bili sprejemljivi podatki o akutni strupenosti deltametrina za ličinke muhe in odraslih hroščev, ki se prehranjujejo z iztrebki, in ti podatki so pokazali, da so bile vrednosti količnika tveganja pri teh žuželkah v redu velikosti med 90 in 10 000. Objavljeni podatki terenske študije o uporabi kožnega poliva z deltametrinom so pokazali, da se lahko učinki deltametrina ohranijo še kar nekaj tednov in da lahko v določenih okoliščinah vplivajo na populacije žuželk, ki se hranijo z iztrebki. Dodatne študije za dodatno raziskavo tveganja niso bile opravljene, ker trenutno na tem področju ni razpoložljivih smernic. Da bi se zmanjšalo tveganje za žuželke, ki se prehranjujejo z

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

iztrebki, so bili posledično v Povzetku glavnih značilnosti zdravila v poglavjih 4.5.iii in 5 (Okoljske značilnosti) vključeni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Na vodnih organizmih so bile opravljene nove študije OECD o akutni izpostavljenosti, ki jim je sledila študija OECD o dolgotrajni izpostavljenosti na vodni bolhi. Z uporabo teh podatkov so bili izpeljani podatki o predvideni koncentraciji brez učinka na podlagi ustreznih faktorjev ocenjevanja. Podatki o predvideni koncentraciji brez učinka so bili primerjani z vrednostmi predvidene koncentracije v okolju (izračunanimi na dogovorjen način) za površinske vode, izpostavljene s pronicanjem vode skozi tla, prek neposrednega izločanja goveda in z odpadanjem volne pri ovcah. Vrednosti količnika tveganja za površinske vode so bile za vse ciljne vrste živali manj kot 1. Na podlagi sprejemljivih objavljenih podatkov za vrste v usedlinah je bila vrednost količnika tveganja manj kot 1, zato niso bile potrebne nadaljnje ocene tveganja za površinske vode in usedline niti ukrepi za zmanjšanje tveganj.

3. Ocenjevanje razmerja med tveganji in koristmi

Neposredne terapevtske koristi

Zdravilo se uporablja za zdravljenje in preprečevanje napadov uši in muh na govedu, ugrizov klopotov, uši, muhe *melophagus ovinus* in mesarskih muh na ovcah ter klopotov in uši pri jagnjetih. Učinkovitost zdravila Deltanil je bila dokazana v skladu z veljavnimi pravili med decentraliziranim postopkom. Učinkovitost se v tem postopku predaje zadeve ni ocenjevala.

Ocena tveganja

V tem postopku predaje zadeve se kakovost, varnost ciljnih živali, varnost uporabnika in ostanki niso ocenjevali, saj referenčna država članica ni izrazila pomislekov.

Tveganje za okolje

Predložena je bila ocena tveganja za okolje v skladu s smernicami VICH in CVMP, ki je vsebovala objavljene študije in študije po naročilu predlagatelja ter je obravnavala vse vidike tveganja za okolje. Uporaba zdravil naj ne bi povzročala tveganja za tla, podtalnico in površinske vode. Z oceno tveganja za okolje je bilo ugotovljeno tveganje za žuželke, ki se hranijo z iztrebki, za odpravo tveganja pa so bili predlagani ukrepi za njegovo zmanjšanje.

Ukrepi za obvladovanje tveganja ali njegovo zmanjšanje

Tveganje za žuželke, ki se hranijo z iztrebki, se je obravnavalo v ukrepih za zmanjšanje tveganja in opozorilih, povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilih za uporabo z nasveti o pogostosti ponovnega zdravljenja in trajanju izločanja deltametrina. Opozorila so ustrezna. Po mnenju odbora bi bilo tako treba zaradi visokega adsorpcijskega faktorja (K_{oc}) deltametrina prej dogovorjenemu opozorilu v povzetku glavnih značilnosti zdravila (oddelek 5 Okoljske značilnosti) in navodilu za uporabo (oddelek 15 Okoljske značilnosti) dodati naslednjo okoljsko informacijo „in se lahko kopiči v usedlinah“.

Ocena razmerja med koristmi in tveganjem

Razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Deltanil 10 mg/ml, raztopino za poliv za govedo in ovce, in Deltanil 100 mg, raztopino za kožni nanos za govedo, se šteje za ugodno.

Razlogi za izdajo dovoljenj za promet z zdraviloma Deltanil 10 mg/ml, raztopino za kožni poliv za govedo in ovce, in Deltanil 100 mg, raztopino za kožni nanos za govedo

CVMP je po preučitvi vseh pisno predloženih podatkov sklenil, da ocena tveganja za okolje za kožni poliv in kožni nanos Deltanil kaže, da naj zdravilo ne bi povzročilo tveganja za okolje, če se uporablja po priporočilu v informacijah o zdravilu, vključno s priporočenimi ukrepi za zmanjšanje tveganja. Razmerje med koristmi in tveganjem zdravila se lahko šteje za ugodno.

Zato je odbor CVMP priporočil izdajo dovoljenj za promet z zdraviloma Deltanil 10 mg/ml, raztopino za kožni poliv za govedo in ovce, in Deltanil 100 mg, raztopino za kožni nanos za govedo, s spremembo referenčne države članice v povzetkih glavnih značilnosti zdravila in navodilih za uporabo. Spremenjena povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo referenčne države članice so določeni v Prilogi III.

Priloga III

**Spremembe poglavij v povzetkih glavnih značilnosti
zdravila ter v navodilih za uporabo**

Veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so zadnje različice, ki so bile pripravljene v postopku koordinacijske skupine z naslednjimi dopolnili:

Dodajte naslednje besedilo v relevantnih poglavjih v podatkih o izdelku:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

5 Okoljski podatki

.....

Dodajte, kjer je primerno, »Deltametrin je strupen za vodne organizme in medonosne čebele ter se lahko kopiči v usedlini.«

.....

Navodilo za uporabo/vloženi listič:

15. OKOLJSKI PODATKI

.....

Dodajte, kjer je primerno, »Deltametrin je strupen za vodne organizme in medonosne čebele ter se lahko kopiči v usedlini.«

.....