

Annexe I

Liste des dénominations, des formes pharmaceutiques, des dosages des médicaments vétérinaires, des espèces animales, de la voie d'administration, du candidat dans les États membres

État membre EU/EEA	Candidat	Dénomination	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Allemagne	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Irlande du Nord	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Solution cutanée pour pour-on.	Bovins	Usage topique
Pays-Bas	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Irlande du Nord	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Solution cutanée pour pour-on.	Bovins	Usage topique
Royaume-Uni	Norbrook Laboratories Limited Station Works Camlough Road Newry Co. Down BT35 6JP Irlande du Nord	Norbonex 5 mg/ml Pour-On Solution for Beef and Dairy Cattle	Eprinomectin	5 mg/ml	Solution cutanée pour pour-on.	Bovins	Usage topique

Annexe II

**Conclusions scientifiques et motifs de l'octroi de
l'autorisation de mise sur le marché pour Norbonex 5 mg / ml
solution pour-on destinée aux bovins et vaches laitières**

Résumé général de l'évaluation scientifique de Norbonex 5 mg/ml solution pour-on destinée bovins et vaches laitières

1. Introduction

Norbonex 5 mg/ml solution pour-on destinée aux bovins et vaches laitières contient de l'éprinomectine, une avermectine de synthèse. Ce principe actif est bien connu et contenu dans les médicaments vétérinaires actuellement autorisés dans l'UE pour une utilisation chez les bovins.

La présente demande, déposée via la procédure décentralisée, est une demande «hybride» au titre de l'article 13, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE, telle que modifiée, renvoyant au produit de référence Eprinex solution pour-on destinée aux bovins et vaches laitières autorisé au Royaume-Uni. L'État membre de référence est le Royaume-Uni. Les États membres concernés sont l'Allemagne et les Pays-Bas.

Des risques potentiels graves ont été identifiés au cours de la procédure décentralisée engagée par l'Allemagne qui a estimé que l'éprinomectine pourrait être une substance PBT (persistante, bioaccumulable et toxique). Sur la base des données disponibles, la substance remplit les critères «P» (de persistance) et «T» (de toxicité). La dernière composante, la bioaccumulation doit donc faire l'objet d'une évaluation complète. Cependant, l'Allemagne a estimé qu'aucune donnée acceptable n'a été fournie à l'issue de l'évaluation des risques environnementaux concernant la bioaccumulation afin d'évaluer le critère «B». Par conséquent, une saisine au titre de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE a été déposée auprès du CVMP.

2. Évaluation des données présentées

Afin de répondre aux inquiétudes soulevées par la saisine, le demandeur a présenté une évaluation des risques environnementaux (ERE) conformément aux lignes directrices VICH 6¹ et 38² et conformément à la ligne directrice CVMP à l'appui des lignes directrices VICH 6 et 38 (EMA/CVMP/ERE/418282/2005)³. En outre, des mesures de minimisation des risques (MMR) ont été considérées et proposées pour pallier le risque identifié pour les insectes du fumier. Sur la base de l'ERE, aucune autre MMR n'a été proposée par le demandeur. Après avoir examiné les données fournies, le comité est parvenu aux conclusions suivantes concernant les problèmes soulevés dans la notification que lui avait adressée l'Allemagne.

Une ERE, conforme aux lignes directrices VICH et CVMP, a été présentée pour Norbonex 5 mg/ml solution pour-on destinée aux bovins et vaches laitières. Elle fournissait toutes les informations requises pour être en mesure de formuler une conclusion sur le risque environnemental présenté par l'utilisation de ce produit. L'ERE était complète et entière en termes de données exigées.

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

Des résidus d'éprinomectine seront introduits dans l'environnement par excrétion directe dans les pâtures. L'éprinomectine étant un parasiticide, une évaluation de phase II conformément à la ligne directrice VICH 38 a été présentée pour le principe actif afin d'évaluer le devenir de la substance et les effets sur les organismes qui pourraient se produire dans l'environnement du fait de l'utilisation du produit.

L'éprinomectine présente un coefficient de partage n-octanol/eau (K_{ow} , exprimé en $\log K_{ow}$) de 6,5 qui a été testé dans une étude K_{ow} valable conformément à la ligne directrice 117 de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE)⁴. Le potentiel de bioaccumulation, le risque d'être considérée comme une substance PBT et le risque d'empoisonnement secondaire ont été abordés conformément aux exigences des lignes directrices VICH et CVMP. Les résultats obtenus à partir d'une étude de bioaccumulation conformément à la ligne directrice 305⁵ de l'OCDE démontrent que l'éprinomectine n'est pas susceptible de se concentrer à des niveaux qui présenteraient un risque pour les organismes aquatiques. Un dépistage des propriétés PBT, tel que requis par les lignes directrices CVMP ont indiqué que l'éprinomectine répond aux critères «P» et «B» mais elle a été considérée comme n'étant pas «B». En conclusion, l'éprinomectine n'a pas été considérée comme une substance PBT. L'évaluation de l'empoisonnement secondaire a permis de démontrer que les valeurs du quotient de risque pour les prédateurs terrestres et aquatiques étaient < 1 et qu'une évaluation supplémentaire n'était pas requise.

Des données acceptables sur la toxicité aiguë et au stade du développement de l'éprinomectine pour les larves de bousiers ont été fournies, indiquant que les valeurs du quotient de risque pour les insectes du fumier était > 1. Aucune étude supplémentaire n'a été effectuée afin d'affiner le risque puisqu'il n'existe pas actuellement d'orientations à ce sujet. En conséquence, afin d'atténuer le risque pour les insectes du fumier, des MMR ont été introduites dans les informations sur le produit. D'après les données sur le devenir de l'éprinomectine et le résultat de l'évaluation des propriétés PBT, il a été considéré de prendre également en compte la persistance dans le sol.

3. Évaluation du rapport bénéfice / risque

Introduction

Norbonex 5 mg/ml solution pour-on destinée aux bovins et vaches laitières contient de l'éprinomectine, une avermectine de synthèse. Ce principe actif est bien connu et est contenu dans les médicaments vétérinaires actuellement autorisés dans l'UE pour une utilisation chez les bovins.

Bénéfice thérapeutique direct

Le bénéfice est que l'utilisation de ce produit permet le traitement et le contrôle des infections par les nématodes gastro-intestinaux (adultes et larves de quatrième stade), les vers pulmonaires (adultes et larves de quatrième stade), les varrons (au stade parasitaire), les acariens, les poux et les mouches des cornes.

⁴ OECD guidelines for the testing of chemicals, Test No. 117: Partition Coefficient (n-octanol/water), HPLC Method: http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-117-partition-coefficient-n-octanol-water-hplc-method_9789264069824-en

⁵ OECD guidelines for the testing of chemicals, Test No.305: Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure: <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264185296-en>

Évaluation des risques

La qualité, la sécurité de l'animal cible, la sécurité de l'utilisateur, les résidus et la résistance n'ont pas été évalués dans cette procédure de saisine, mais tous les risques ont été pris en compte au cours de la procédure décentralisée.

Une ERE conformément aux lignes directrices VICH et CVMP a été présentée, contenant un mélange d'études publiées et réalisées sur mesure par le demandeur et abordant tous les aspects du risque environnemental. L'utilisation du produit constitue un risque pour les organismes aquatiques présents dans les eaux souterraines et dans l'eau de surface ainsi que pour la faune du fumier. Sur la base des risques identifiés dans l'ERE, des MMR ont été proposées pour prendre en compte le risque.

Gestion des risques ou mesures de minimisation des risques

Les MMR et les mises en garde figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice prennent en compte le risque pour la faune du fumier et les organismes aquatiques en apportant des conseils sur la fréquence des retraitements, la durée de l'excrétion de l'éprinomectine et l'éloignement des étendues d'eau pendant deux à cinq semaines après le traitement. L'évaluation des propriétés PBT a permis de conclure que l'éprinomectine répond au critère «P» et présente un coefficient d'adsorption (K_{oc}) élevé. Ces caractéristiques sont également indiquées dans le RCP et la notice avec la mention «... est persistante dans les sols et peut s'accumuler dans les sédiments». Ces mises en garde sont appropriées.

Évaluation du rapport bénéfice / risque

Le rapport bénéfice/risque est jugé positif pour Norbonex 5 mg/ml solution pour-on destinée aux bovins et vaches laitières.

Motifs de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Norbonex 5 mg / ml solution pour-on destinée aux bovins et vaches laitières

Après examen de l'ensemble des données soumises par écrit, le CVMP a conclu que l'ERE de Norbonex 5 mg/ml solution pour-on destinée aux bovins et vaches laitières montre que le produit n'est pas censé présenter un risque pour l'environnement lorsqu'il est utilisé selon les recommandations indiquées dans le RCP qui préconisent de suivre les MMR recommandées. Le rapport bénéfice/risque du produit peut être jugé positif.

Par conséquent, le CVMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Norbonex 5 mg/ml solution pour-on destinée aux bovins et vaches laitières avec modification du résumé des caractéristiques du produit et de la notice de l'État membre de référence. Le résumé des caractéristiques du produit et la notice de l'État membre de référence modifiés figurent dans l'annexe III.

Annexe III

Modifications des rubriques pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides sont les versions finales obtenues durant la procédure du groupe de coordination auxquelles ont été apportées les modifications suivantes :

Ajouter le texte suivant dans les rubriques pertinentes des renseignements sur le produit :

Résumé des caractéristiques du produit

4.5 Précautions particulières d'emploi

.....

iii. Autres précautions

L'éprinomectine est très toxique pour les organismes aquatiques, est persistante dans les sols et peut s'accumuler dans les sédiments.

Le risque pour les écosystèmes aquatiques et la faune coprophage peut être réduit en évitant une utilisation trop fréquente et répétée d'éprinomectine (et d'autres produits de la même classe d'antihelminthiques) chez les bovins.

Le risque pour les écosystèmes aquatiques sera réduit davantage en gardant les bovins traités à distance des cours et plans d'eau durant deux à cinq semaines après le traitement.

5.3 Propriétés environnementales

A l'instar d'autres lactones macrocycliques, l'éprinomectine peut avoir des conséquences préjudiciables sur des organismes non ciblés. Après le traitement, l'élimination de quantités potentiellement toxiques d'éprinomectine peut intervenir sur une période de plusieurs semaines. Les fèces contenant de l'éprinomectine excrétés dans les prés par des animaux traités peuvent réduire l'abondance des organismes coprophages, avec un impact potentiel sur la dégradation des bouses.

L'éprinomectine est très toxique pour les organismes aquatiques, est persistante dans les sols et peut s'accumuler dans les sédiments.

Notice :

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

.....

L'éprinomectine est très toxique pour les organismes aquatiques, est persistante dans les sols et peut s'accumuler dans les sédiments.

Le risque pour les écosystèmes aquatiques et la faune coprophage peut être réduit en évitant une utilisation trop fréquente et répétée d'éprinomectine (et d'autres produits de la même classe d'antihelminthiques) chez les bovins.

Le risque pour les écosystèmes aquatiques sera réduit davantage en gardant les bovins traités à distance des cours et plans d'eau durant deux à cinq semaines après le traitement.

.....