

Anexo I

Lista de nomes, formas farmacêuticas, concentração dos medicamentos veterinários, espécies animais, vias de administração, requerente dos Estados Membros

Estado Membro UE / EEE	Requerente	Nome	DCI	Concentração	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Austria	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml Pour-on Lösung zum Übergießen für Rinder und Schafe	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Belgium	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml Solution pour-on pour bovins et ovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Belgium	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 100 mg Solution spot-on pour bovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Spot-on	Bovinos	Uso Tópico
Bulgaria	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Делтанил 10 мг/мл пур он разтвор, предназначен за говеда и овце.	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Cyprus	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml Διάλυμα για επίχυση για βοοειδή και πρόβατα	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Czech Republic	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml pour-on roztok pro aplikaci na kůži skotu a ovcí	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Denmark	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml Pour-on opløsning til kvæg og får	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico

Estado Membro UE / EEE	Requerente	Nome	DCI	Concentração	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Estonia	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil, 10 mg/ml, kriipsususpensioon veistele ja lammastele	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
France	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml Solution pour-on pour bovins et ovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
France	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 100 mg Solution spot-on pour bovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Spot-on	Bovinos	Uso Tópico
Germany	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml Pour- on Lösung zum Übergießen für Rinder und Schafe	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Germany	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 100 mg Spot- on Lösung zum Auftropfen für Rinder	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Spot-on	Bovinos	Uso Tópico
Greece	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml Διάλυμα για επίχυση για βοοειδή και πρόβατα	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Hungary	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml Pour- on szarvasmarha és juh részére	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico

Estado Membro UE / EEE	Requerente	Nome	DCI	Concentração	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Iceland	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml áhellu, lausn fyrir nautgripi og sauðfé	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Ireland	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml Pour-on Solution for cattle and sheep	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Italy	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml soluzione Pour-on per bovini ed ovini	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Latvia	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil, 10 mg/ml, šķīdums uzliešanai uz muguras liellopiem un aitām	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Lithuania	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil, 10 mg/ml, užpilamasis tirpalas galvijams ir avims	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Luxembourg	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml Solution pour-on pour bovins et ovins	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
The Netherlands	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml Pour-on Oplossing voor runderen en schapen	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico

Estado Membro UE / EEE	Requerente	Nome	DCI	Concentração	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
The Netherlands	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 100 mg Spot-on Oplossing voor runderen	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Spot-on	Bovinos	Uso Tópico
Poland	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10mg/ml, roztwór do polewania dla bydła i owiec	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Portugal	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml solução Spot- on para bovinos e ovinos	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Romania	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml soluție pour-on pentru bovine și ovine	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Slovakia	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	DELTANIL 10 mg/ml Pour-on roztok pre hovädzí dobytok a ovce	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Slovenia	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml raztopina za kožni poliv za govedo in ovce	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico
Spain	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml solución pour-on para bovino y ovino	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e OVinos	Uso Tópico

Estado Membro UE / EEE	Requerente	Nome	DCI	Concentração	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
United Kingdom	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 10 mg/ml Pour-on Solution for cattle and sheep	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Pour-on	Bovinos e Ovinos	Uso Tópico
United Kingdom	Virbac 1'ere Avenue, 2065m – LID 06516 Carros CEDEX FRANÇA	Deltanil 100 mg Spot-on Solution for cattle	Deltamethrin	10 mg/ml	Solução Spot-on	Bovinos	Uso Tópico

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a concessão da
Autorização de Introdução no Mercado para Deltanil 10
mg/ml Solução para unção contínua para bovinos e ovinos e
Deltanil 100 mg Solução para unção punctiforme para
bovinos**

Resumo da avaliação científica de Deltanil 10 mg/ml Solução para unção contínua para bovinos e ovinos e Deltanil 100 mg Solução para unção punctiforme para bovinos

1. Introdução

Deltanil 10 mg/ml Solução para unção contínua para bovinos e ovinos e Deltanil 100 mg Solução para unção punctiforme para bovinos contém deltametrina, um piretroide sintético. A deltametrina é utilizada topicamente (banho, spray ou unção contínua) para o controlo de ectoparasitas em bovinos e ovinos. A substância ativa é bem conhecida e está incluída em medicamentos veterinários atualmente autorizados na UE.

Os pedidos em questão, submetidos através de procedimento descentralizado, são pedidos de genéricos de acordo com o número 3 do Art.º 13º da Diretiva 2001/82/CE, com a redação atual, referindo-se aos medicamentos de referência Pfizer Pour On Insecticide 1% w/v Cutaneous Solution e Pfizer Spot On Insecticide 1% w/v Cutaneous Solution multidose autorizados no Reino Unido. O Estado-Membro de referência (EMR) é o Reino Unido para ambos os medicamentos. Para o medicamento unção contínua estão envolvidos 24 Estados-Membros interessados (EMI): Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estónia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Países Baixos, Polónia, Portugal, Roménia, Eslováquia, Eslovénia e Espanha. Para o medicamento unção punctiforme estão envolvidos como EMI a Bélgica, a França, a Alemanha e os Países Baixos.

Foram identificados potenciais riscos graves durante o procedimento descentralizado pela Alemanha e pelos Países Baixos que consideraram que não foram fornecidos dados aceitáveis na avaliação do risco ambiental: coeficiente de partição n-octanol:água (K_{ow}); coeficiente de adsorção do solo (K_{oc}); degradação do solo; bioacumulação (BCF); toxicidade para os insetos do estrume, e por conseguinte a avaliação do risco ambiental não pode ser dada por concluída. Além disso, foi considerado que faltavam medidas de minimização do risco (MMR) adequadas na informação do medicamento como uma consequência do risco inaceitável identificado para os organismos aquáticos.

Esta arbitragem nos termos do número 4 do Artigo 33.º da Diretiva 2001/82/CE foi efetuada devido a receios de que o requerente não tenha demonstrado satisfatoriamente a segurança ambiental de Deltanil 10 mg/ml Solução para unção contínua para bovinos e ovinos e Deltanil 100 mg Solução para unção punctiforme para bovinos devido à falta de dados pivô sem os quais não é possível concluir acerca da segurança ambiental dos medicamentos.

2. Avaliação dos dados submetidos

Para responder aos receios levantados pela arbitragem, o requerente forneceu uma avaliação do risco ambiental (ARA) de acordo com as diretrizes VICH GL6¹ e GL38² e de acordo com a diretriz do CVMP que apoia as diretrizes da VICH GL6 e GL38 (EMA/CVMP/ERA/418282/2005)³. Foram

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

fornecidas justificações científicas para os casos de desvios em relação às diretrizes e foi submetido um conjunto de publicações revistas pelos pares. Além disso, foram consideradas e propostas MMR para o risco identificado para os insetos do estrume. Com base na ARA não foram propostas outras MMR pelo requerente. Considerando os dados submetidos, o Comité concluiu o seguinte relativamente às questões levantadas na notificação recebida da Alemanha e dos Países Baixos.

Foi fornecida uma ARA para os medicamentos Deltanil, que se encontrava em conformidade com as diretrizes da VICH e do CVMP. Forneceu toda a informação exigida para se poder tirar uma conclusão sobre o risco ambiental apresentado pelo uso destes medicamentos. A ARA estava completa em termos de requisitos de dados e de qualidade dos dados.

Serão introduzidos resíduos de deltametrina no ambiente após a excreção direta no pasto. Dado que a substância ativa é um ectoparasiticida foi apresentada uma ARA de Fase II.

Dado que a deltametrina possui um coeficiente de partição n-octanol/água (K_{OW} , expresso como $\log K_{OW}$) de $>5,1$, o seu potencial para bioacumulação, potencial para ser considerada um composto tóxico persistente e bioacumulativo (TPB) e para o envenenamento secundário foram respondidos como exigido pelas diretrizes da VICH e do CVMP. Os dados de um estudo aceitável forneceram um fator de bioconcentração de 510 l/kg que é inferior ao valor de 2000 l/kg que indicaria um potencial para bioacumulação. Um rastreio das propriedades de TPB como exigido pelas diretrizes do CVMP indicou que a deltametrina não satisfaz os critérios para “P” ou “B” embora seja considerada “T”. Globalmente a deltametrina não foi considerada um composto TPB. A avaliação do envenenamento secundário mostrou que os valores do quociente de risco (QR) para predadores terrestres e aquáticos eram <1 e não eram necessárias mais avaliações.

A deltametrina demonstrou ter uma semivida no solo de 72 dias com base em dados publicados aceitáveis. A adsorção/dessorção da deltametrina foi determinada pelo método de HPLC que revelou que se prevê que a deltametrina seja não móvel no solo. O elevado coeficiente de adsorção no solo (K_{OC} , expresso como $\log K_{OC}$) de $>4,2$ sugere que qualquer deltametrina que seja introduzida no meio aquático irá mover-se para os sedimentos. Não é necessária uma taxa de degradação para a deltametrina nos sedimentos para completar a ARA, mas alguma informação na literatura publicada sugere que nalguns sedimentos a degradação ocorre com uma semivida no solo de cerca de 10 dias (Åkerblom *et al.* 2008)⁴. Contudo, foi considerado que a informação sobre a possível acumulação de deltametrina nos sedimentos deverá ser comunicada aos utilizadores na informação do medicamento.

Foi efetuado um novo estudo sobre minhocas de acordo com a diretriz recomendada da OCDE e foi derivada uma concentração sem efeito previsível (CSEP) utilizando o fator de avaliação aceite (10). A comparação do valor de concentração ambiental prevista (CAP) para o solo com a CSEP mostrou que o QR para o compartimento solo era <1 e não era necessária nenhuma avaliação adicional. Dado que a CAP_{águas subterrâneas} era inferior a 0,1 µg/l não era necessária nenhuma avaliação adicional para o compartimento água.

Foram fornecidos dados aceitáveis sobre a toxicidade aguda da deltametrina para as larvas das moscas do estrume e escaravelhos adultos do estrume, que indicaram que os valores do QR para insetos do estrume eram da ordem de 90 – 10000. Os dados publicados de um estudo de campo com utilização de um medicamento de unção contínua de deltametrina indicaram que os efeitos da deltametrina podem persistir durante várias semanas e têm o potencial para afetar as populações de insetos do estrume nalgumas circunstâncias. Não foram efetuados estudos

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

adicionais para refinar melhor o risco pois não está presentemente disponível nenhuma diretriz nesta área. Consequentemente, para minimizar o risco para os insetos do estrume foram incluídas MMR no RCM nas secções 4.5.iii e 5 (Propriedades ambientais).

Foram efetuados novos estudos agudos da OCDE em organismos aquáticos seguidos por um estudo crónico da OCDE com dáfnias. Recorrendo a estes dados foram derivadas CSEP utilizando os fatores de avaliação apropriados. Estas CSEP foram comparadas com os valores de CAP (calculados recorrendo a métodos acordados) para águas superficiais expostas via drenagem pelo solo, via excreção direta por bovinos e via perdas a partir dos pelos dos ovinos. Os valores do QR para a água superficial foram <1 para todos os tipos de animais alvo. Com base em dados publicados aceitáveis para espécies associadas aos sedimentos o QR para os sedimentos foi <1 . Não foram necessárias avaliações adicionais dos riscos para as águas superficiais e para os sedimentos e não foram necessárias MMR.

3. Avaliação risco-benefício

Benefício terapêutico direto

O benefício destes medicamentos é que o tratamento e a prevenção de infestações por piolhos e pulgas em bovinos; carraças, piolhos, malófagos dos ovinos e infestações estabelecidas de moscas varejeiras em ovinos e piolhos e carraças nos cordeiros podem ser efetuados utilizando estes medicamentos. A eficácia de Deltanil foi demonstrada de acordo com as regras atuais durante o procedimento descentralizado. A eficácia não foi avaliada neste processo de arbitragem.

Avaliação do Risco

A qualidade, a segurança para os animais alvo, a segurança para os utilizadores e os resíduos não foram avaliados neste processo de arbitragem, pois não foi notificada nenhuma preocupação pelo Estado-Membro de referência.

Risco ambiental

Foi fornecida uma ARA em conformidade com as diretrizes da VICH e do CVMP a qual continha uma mistura de estudos publicados e feitos à medida do requerente e respondeu a todos os aspetos do risco ambiental. Não se prevê que o uso destes medicamentos coloque um risco para o solo, as águas subterrâneas e as águas superficiais. Foi identificado um risco para os insetos do estrume através da ARA e foram propostas MMR para resolver esse risco.

Medidas de gestão ou minimização dos riscos

As MMR e as advertências no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e no folheto informativo respondem ao risco para os insetos do estrume através de aconselhamento relativo à frequência de tratamentos e à duração da excreção de deltametrina. As advertências são apropriadas. Em consequência desta arbitragem foi considerado que devido ao elevado coeficiente de adsorção (K_{oc}) da deltametrina a seguinte informação ambiental deverá também ser adicionada à frase de advertência anteriormente acordada no RCM (secção 5 Propriedades ambientais) e no folheto informativo (secção 15 Propriedades Ambientais) "...e poderá acumular-se nos sedimentos".

Avaliação da relação risco-benefício

A relação risco-benefício é considerada positiva quer para Deltanil 10 mg/ml Solução para unção contínua para bovinos e ovinos, quer para Deltanil 100 mg Solução para unção punctiforme para bovinos.

Fundamentos para a concessão das autorizações de introdução no mercado para Deltanil 10 mg/ml Solução para unção contínua para bovinos e ovinos e Deltanil 100 mg Solução para unção punctiforme para bovinos

Tendo considerado todos os dados submetidos por escrito no seu conjunto, o CVMP concluiu que a ARA para os medicamentos Deltanil unção contínua e unção punctiforme mostra que não é previsível que os mesmos coloquem um risco para o ambiente quando utilizados como recomendado na informação do medicamento incluindo as MMR recomendadas. A relação risco-benefício para estes medicamentos pode ser considerada positiva.

Por conseguinte, o CVMP recomendou a concessão das autorizações de introdução no mercado para Deltanil 10 mg/ml Solução para unção contínua para bovinos e ovinos e Deltanil 100 mg Solução para unção punctiforme para bovinos com alteração dos Resumos das Características dos Medicamentos e dos folhetos informativos do Estado-Membro de referência. Os Resumos das Características dos Medicamentos e os folhetos informativos alterados do Estado-Membro de referência são apresentados no Anexo III.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e nos folhetos informativos

As versões válidas do Resumo das Características do Medicamento, rótulo e folheto informativo são as versões finais alcançadas durante o procedimento do Grupo de Coordenação com as seguintes alterações:

Incluir o seguinte texto nas secções relevantes da informação do produto:

Resumo das Características do Medicamento

5 Precauções Ambientais

.....

Incluir, quando aplicável, “Deltametrina é tóxica para os organismos aquáticos e para as abelhas e pode acumular-se nos sedimentos.”

.....

Folheto informativo:

15. PRECAUÇÕES AMBIENTAIS

.....

Incluir, quando aplicável, “Deltametrina é tóxica para os organismos aquáticos e para as abelhas e pode acumular-se nos sedimentos.”

.....