

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsveje og indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelf orm	Dyrearte r	Administration svej
Østrig	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A- 1210 Wien Österreich	Valbazen 100 mg/ml- Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse
Østrig	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol-aniMedica 100 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse
Østrig	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Albendazol	200 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse
Belgien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse
Belgien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex 200 mg/ml oral suspension for cattle	Albendazol	200 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse
Bulgarien	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Gardal 10%	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral anvendelse
Bulgarien	Asklep-Pharma Ltd., Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Bulgaria	Albex BG 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administration svej
Kroatien	Mount Trade d.o.o., Industrijska cesta 13, 43280 Garešnica Croatia	Albix 100 mg/ml, oralna suspenzija za goveda i ovce	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral anvendelse
Frankrig	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	Valbazen dix	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse
Frankrig	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml suspension buvable pour bovins	Albendazol	200 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Germany	Valbazen 10%	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse
Tyskland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Albendazol	200 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse
Grækenland	Provet S.A. 77, Posidonos Avenue 174 55 Alimos, Attiki Greece	Albendazole/Provet, πόσιμο εναιώρημα 10% w/v	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kalve, får, geder	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administration svej
Grækenland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Πόσιμο εναιώρημα 10% w/v/	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får, geder	Oral anvendelse
Irland	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10, Cherrywood Business Park, Loughlinstown, Co Dublin, Ireland	Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral anvendelse
Irland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml oral suspension for cattle	Albendazol	200 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse
Italien	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria 41M 00192 Roma Italy	Valbazen 100 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral anvendelse
Italien	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral anvendelse
Italien	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml sospensione orale per bovini	Albendazol	200 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administration svej
Luxembourg	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral anvendelse
Polen	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml oral suspension for cattle	Albendazol	200 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse
Polen	ZoetisPolska Sp. z.o.o Postępu 17B, 02-676 Warszawa Poland	Valbazen 10%, 10 g/100 ml zawiesina doustna dla bydla i owiec	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral anvendelse
Polen	C&H Generics Limited c/o Michael McEvoy and Co Seville House New Dock Street H91CKV0 Galway Ireland	Albex 10%	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg, får	Oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehavere af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelf orm	Dyrearte r	Administration svej
Rumænien	Crida Pharm S.R.L., Str. Intrarea Vagonetului, Nr.2 Bl 101, Ap. 47, Sector 6, RO-061151 Bucharest, Romania	Cribendazol 10%, 100 mg/ml	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse
Nederlandene	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml, orale suspensie voor runderen	Albendazol	200 mg/ml	Oral suspension	Kvæg	Oral anvendelse

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresuméet

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer, oral suspension, og relaterede navne, herunder dets generiske lægemidler/hybridlægemidler (se bilag I)

1. Indledning

Albendazol er et bredspektret multi-anthelmintikum, der anvendes til behandling af gastrointestinale infektioner med rundorm, lungeorm og bændelorm samt voksne leverikter (*Fasciola hepatica*).

Valbazen og relaterede navne, dets generiske lægemidler og hybridlægemidler er orale suspensioner, der indeholder 100 mg eller 200 mg albendazol pr. ml. Albendazol som oral suspension administreres hos kvæg primært som en oral enkeltdosis i en anbefalet dosering på 7,5-15 mg albendazol pr. kg legemsvægt.

En hybridansøgning (på grund af forskelle i produktstyrken) blev indsendt i henhold til artikel 13, stk. 3, i direktiv 2001/82/EF med henblik på markedsføringstilladelse i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure (IE/0637/001/MR) for veterinærlægemidlet "Albex Gold 200 mg/ml, oral suspension til kvæg" med Irland som referencemedlemsstat. Referenceveterinærlægemidlet er Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer, oral suspension (herefter benævnt Valbazen), der markedsføres af Zoetis Belgium S.A. og har været godkendt i Irland siden 1994.

Tyskland var efter gennemgang af de foreliggende restkoncentrationsdata for Valbazen (som godkendt i Irland) ikke i stand til at bekræfte, at de aktuelt godkendte tilbageholdelsestider på 14 dage for kød og indmad fra kvæg og 72 timer for komælk er sikre for forbrugerne.

Desuden blev det bemærket, at Valbazen også er godkendt i andre medlemsstater, og at der er forskelle i de fastlagte tilbageholdelsestider for kvæg (mælk, kød og indmad) i EU, dvs. 5-28 dage for spiselige væv og 72-120 timer for mælk. Tyskland fandt det derfor nødvendigt at indbringe sagen for Udvalget for Veterinærlægemidler (CVMP) af hensyn til forbrugersikkerheden i EU.

Tyskland anmodede CVMP om at gennemgå alle foreliggende restkoncentrationsdata for Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer, oral suspension, og relaterede navne, herunder dets generiske lægemidler og hybridlægemidler, og anbefale passende tilbageholdelsestider for behandlet kvæg.

2. Diskussion af de foreliggende data

Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

De fremlagte oplysninger for Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer, oral suspension, Albex Gold 200 mg/ml, oral suspension til kvæg, Albex 100 mg/ml, oral suspension til kvæg, Valbazen 10 % samt Cribendazol 100 mg/ml, oral suspension, viste, at sammensætningen stort set er ens, eller at bioækvivalens er påvist.

Andre veterinærlægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure, er generiske lægemidler af Valbazen eller produkter, som er godkendt som ansøgninger baseret på informeret samtykke med Valbazen som referenceveterinærlægemiddel, og for hvilke der forventes bioækvivalens, da denne blev påvist i forbindelse med de respektive godkendelsesprocedurer.

Derfor konkluderede CVMP, at en fælles tilbageholdelsestid kunne gælde for alle de veterinærlægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure.

Nedbrydning af restkoncentrationer

Nedbrydning af restkoncentrationer i kød og indmad fra kvæg

To restkoncentrationsstudier, der blev gennemført i hhv. 2002/2003 og 2007, blev fremlagt for udvalget. Der er imidlertid kun gennemført ét restkoncentrationsstudie med Valbazen i overensstemmelse med god laboratoriepraksis, som anses som relevant for denne procedure, og som blev brugt til bestemmelse af tilbageholdelsestiden.

24 stykker han- og hunkødkvæg blev inddelt i seks grupper (n = 4). Det undersøgte produkt (Valbazen) blev administreret med en kommercielt tilgængelig oral doseringspistol i et måldosisniveau på 15 mg albendazol pr. kg legemsvægt.

Dyrefasen i studiet blev i princippet gennemført i overensstemmelse med VICH GL48¹, undtagen hvad angår dyrenes legemsvægt (138-224 kg ved starten af akklimatiseringen), som lå under det interval, der anbefales i ovennævnte retningslinjer (dvs. ca. 250-400 kg for kødkvæg).

Dyrene blev slagtet 1, 2, 3, 4, 5 og 7 dage efter behandling. Vævsprøver af lever, nyre og muskel (ca. 500 g) samt fedt (ca. 500 g) blev indsamlet og opbevaret under -20 °C før analyse.

Analyse af restmarkøren (albendazolsulfoxid, albendazolsulfon og albendazol 2-aminosulfon) blev gennemført ved hjælp af højtryksvæskekromatografi med fluorescensdetektion og en kvantificeringsgrænse (LOQ) på 15 µg/kg for hver metabolit, på nær albendazolsulfoxid i nyrevæv, der havde en LOQ på 80 µg/kg. Studiet blev gennemført uden tilføjelse af en intern standard og med en gammel analysemetode, der kan medføre usikkerheder ved kvantificeringen af prøverne.

Restkoncentrationer over maksimalgrænseværdierne for restkoncentrationer (MRL) blev målt i alle væv på dag 1 og 2. Efter korrektion for stabilitet på dag 3 blev der kun fundet én restkoncentrationsværdi i lever, som var over MRL.

Lever blev derfor anset som det bestemmende væv for beregning af tilbageholdelsestiden. Hvis alle værdier anvendes, er den statistiske tilgang ikke anvendelig, da linearitet ikke er angivet. Hvis nogle datapunkter imidlertid udelukkes (i overensstemmelse med CVMP-retningslinjerne for bestemmelse af tilbageholdelsestider for spiselige væv (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev.1)²), opfyldes de statistiske antagelser. Ikke desto mindre ser det ud til, at der ud over dyrenes lave legemsvægt og en række mangler ved stabilitetsdataene for frosne prøver er flere usikkerheder ved analysemetoden, som bør overvejes i forhold til at korrigere de målte værdier og/eller anvende en tilstrækkelig sikkerhedsfaktor.

Udvalget vurderer, at der ved bestemmelsen af tilbageholdelsestiden bør tages hensyn til de førnævnte usikkerheder, forudsat at alle restkoncentrationer er proportionalt berørt af analyseusikkerhederne.

Derfor konkluderer CVMP, at der bør lægges en sikkerhedsfaktor på 30 % til den statistisk beregnede 5-dages tilbageholdelsestid, hvilket medfører en tilbageholdelsestid på 7 dage (baseret på den statistisk beregnede tilbageholdelsestid på 5 dage + 30 % sikkerhedsfaktor).

Nedbrydning af restkoncentrationer i komælk

To restkoncentrationsstudier, der blev gennemført i hhv. 2002 og 2007, blev fremlagt for udvalget. Imidlertid blev der kun gennemført ét studie af Valbazen, der var i overensstemmelse med god laboratoriepraksis/kvalitetssikring, og som blev anset som relevant for denne procedure.

20 diegivende friske køer (med en legemsvægt på 470-736 kg ved starten af akklimatiseringen, forskellige diegivningsstadier) blev inkluderet. Dyrene blev behandlet med det undersøgte produkt

¹ VICH topic GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) – [link](#)

² CVMP guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev. 1) – [link](#)

(Valbazen) ved hjælp af en kommercielt tilgængelig oral doseringspistol i et måldosisniveau på 15 mg albendazol pr. kg legemsvægt.

Mælkeprøver (250 ml-delprøver fra den samlede mængde mælk fra hver ko) blev indsamlet fra dyrene på dag -1 før administration samt 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 og 168 timer efter administration. Derudover blev der indsamlet vævsprøver (hele leveren, begge nyrer, muskelfæv [ca. 500 g lændemuskel], fedt [ca. 500 g netfedt og nyrefedt]) fra fire dyr efter slagtning 168 timer efter administration.

Restkoncentrationerne af albendazol (som albendazolsulfoxid, albendazolsulfon og aminoalbendazolsulfon) blev kvantificeret med en valideret højtryksvæskekromatografi-test med fluorescensdetektion og en LOQ på 15 µg/kg for hver metabolit. Studiet blev udført uden tilføjelse af en intern standard og med en gammel analysemetode. Dette kan medføre usikkerheder i kvantificeringen af prøverne.

Restkoncentrationer over MRL blev målt i mælk indtil 60 timer efter administration.

Baseret på den statistiske tilgang blev en tilbageholdelsestid på 75 timer for mælk fra behandlede dyr overvejet, men i overensstemmelse med CVMP-vejledningen om bestemmelse af tilbageholdelsestider for mælk (EMA/CVMP/473/1998)³ bør tilbageholdelsestiden rundes op til næste 12-timers malkeinterval.

Derfor konkluderer udvalget, at tilbageholdelsestiden for mælk bør være 84 timer (statistisk tilgang rundet op til næste 12-timers malkeinterval).

3. Vurdering af fordele og risici

Indledning

CVMP blev anmodet om at gennemgå alle foreliggende restkoncentrationsdata for Valbazen og relaterede navne, herunder dets generiske lægemidler/hybridlægemidler, og anbefale passende tilbageholdelsestider for mælk, kød og indmad fra behandlet kvæg.

Vurdering af fordele

De berørte produkters virkning hos kvæg er ikke specifikt vurderet som led i denne indbringelsesprocedure, men de anses for at være effektive hos kvæg til behandling af gastrointestinale infektioner med rundorm, lungeorm og bændelorm og voksne leverikter (*Fasciola hepatica*). Den anbefalede dosis er 7,5-15 mg albendazol pr. kg legemsvægt.

Vurdering af risici

Denne indbringelsesprocedure omfatter ikke kvalitet, sikkerhed for måldyreaten, brugersikkerhed eller miljørisiko for de omhandlede veterinærlægemidler. Derudover blev bioækvivalensen for generiske lægemidler og hybridlægemidler (herunder produkter med forskellig koncentration af det aktive stof i forhold til referencelægemidlet) ikke vurderet, da dette er gjort i forbindelse med de respektive godkendelsesprocedurer.

Der er identificeret en risiko, hvad angår forskelle i de godkendte tilbageholdelsestider for kvæg (mælk, kød og indmad) i forskellige medlemsstater, som for nogle veterinærlægemidlers vedkommende kan være utilstrækkelige til at sikre, at restkoncentrationen af restmarkøren for albendazol falder til under de respektive MRL-værdier i spiselige væv og mælk, hvilket udgør en risiko for forbrugere efter oralt indtag af fødevarer fra kvæg, der er blevet behandlet med disse produkter.

³ CVMP note for guidance on determination of withdrawal periods for milk (EMA/CVMP/473/1998) – [link](#)

Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

Baseret på de foreliggende data er der fastlagt reviderede tilbageholdelsestider for Valbazen og relaterede navne, herunder dets generiske lægemidler/hybridlægemidler:

Kvæg

Kød og indmad: 7 dage

Mælk: 84 timer

Disse tilbageholdelsestider vurderes at være tilstrækkelige til at sikre forbrugersikkerheden.

Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Efter at have gennemgået begrundelserne for indbringelsen og de foreliggende data vurderer CVMP, at tilbageholdelsestiderne for kvæg bør ændres som anbefalet af hensyn til forbrugersikkerheden.

Da bioækvivalens for de generiske lægemidler og hybridlægemidlerne (herunder produkter med forskellige koncentrationer af det aktive stof) blev påvist i forbindelse med godkendelsesprocedurerne for disse produkter, finder udvalget, at tilbageholdelsestiderne gælder alle produkter, der er berørt af denne indbringelsesprocedure.

Det samlede benefit/risk-forhold for veterinærlægemidlerne Valbazen og relaterede navne, herunder dets generiske lægemidler/hybridlægemidler, er fortsat positivt under forudsætning af, at de anbefalede ændringer indføres i produktinformationen.

Begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- På baggrund af de foreliggende restkoncentrationsdata vurderer CVMP, at tilbageholdelsestiderne for mælk, kød og indmad fra behandlet kvæg bør ændres af hensyn til forbrugersikkerheden.
- CVMP vurderer, at det overordnede benefit/risk-forhold for de produkter, der er omfattet af denne procedure, fortsat er positivt, forudsat at der indføres ændringer i produktinformationen.

CVMP anbefaler ændring af markedsføringstilladelserne for Valbazen 100 mg/ml, oral suspension, og relaterede navne, herunder dets generiske lægemidler/hybridlægemidler, jf. bilag I. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel for disse fremgår af bilag III.

Bilag III

Ændringer i de relevante punkter i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Produktresumé

4.11 Tilbageholdelsestid

Kvæg:

Kød og indmad: 7 dage

Mælk: 84 timer

Etikettering

8. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

Kvæg:

Kød og indmad: 7 dage

Mælk: 84 timer

Indlægsseddel

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Kvæg:

Kød og indmad: 7 dage

Mælk: 84 timer