

Приложение I

Списък на наименованията, фармацевтичната форма, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, животинските видове, начина на приложение, притежателите на лиценз за употреба в държавите членки

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежатели на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Австрия	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A- 1210 Wien Österreich	Valbazen 100 mg/ml- Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение
Австрия	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol-aniMedica 100 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение
Австрия	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Albendazole	200 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение
Белгия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение
Белгия	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex 200 mg/ml oral suspension for cattle	Albendazole	200 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение
България	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Gardal 10%	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда, овце	Перорално приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежатели на лиценза за употреба	Наименование за употреба	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
България	Asklep-Pharma Ltd., Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Bulgaria	Albex BG 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда, овце	Перорално приложение
Хърватия	Mount Trade d.o.o., Industrijska cesta 13, 43280 Garešnica Croatia	Albix 100 mg/ml, oralna suspencija za goveda i ovce	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда, овце	Перорално приложение
Франция	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	Valbazen dix	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение
Франция	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml suspension buvable pour bovins	Albendazole	200 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение
Германия	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Germany	Valbazen 10%	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение
Германия	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Albendazole	200 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежатели на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Гърция	Provet S.A. 77, Posidonos Avenue 174 55 Alimos, Attiki Greece	Albendazole/Provet, πόσιμο εναιώρημα 10% w/v	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда, овце, кози	Перорално приложение
Гърция	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Πόσιμο εναιώρημα 10% w/v/	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда, овце, кози	Перорално приложение
Ирландия	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10, Cherrywood Business Park, Loughlinstown, Co Dublin, Ireland	Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда, овце	Перорално приложение
Ирландия	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml oral suspension for cattle	Albendazole	200 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение
Италия	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria 41M 00192 Roma Italy	Valbazen 100 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда, овце	Перорално приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежатели на лиценза за употреба	Наименование за употреба	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Италия	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда, овце	Перорално приложение
Италия	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml sospensione orale per bovini	Albendazole	200 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение
Люксембург	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение
Малта	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда, овце	Перорално приложение
Полша	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml oral suspension for cattle	Albendazole	200 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежатели на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Полша	ZoetisPolska Sp. z.o.o Postępu 17B, 02-676 Warszawa Poland	Valbazen 10%, 10 g/100 ml zawiesina doustna dla bydla i owiec	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда, овце	Перорално приложение
Полша	C&H Generics Limited c/o Michael McEvoy and Co Seville House New Dock Street H91CKV0 Galway Ireland	Albex 10%	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда, овце	Перорално приложение
Румъния	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	Albendazole	100 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение
Нидерландия	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml, orale suspensie voor runderen	Albendazole	200 mg/ml	Перорална суспензия	Говеда	Перорално приложение

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта

Цялостно обобщение на научната оценка на Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer перорална суспензия и свързани с него имена, включително неговите генерични/хибридни продукти (вж. Приложение I)

1. Въведение

Албендазол е широкоспектърен многоцелеви антихелминтик, който се използва за лечение на стомашно-чревни инфестации с кръгли червеи, белодробни червеи и тении и възрастни чернодробни метили на *Fasciola hepatica*.

Valbazen и свързаните с него имена, неговите генерични продукти и хибридни продукти са перорални суспензии, съдържащи 100 mg или 200 mg албендазол на милилитър. Албендазол под формата на перорална суспензия се използва при говеда най-често като еднократна перорална употреба в препоръчвани дози, вариращи от 7,5 до 15 mg албендазол на килограм телесно тегло.

Заявление за „хибрид“ (поради различия в концентрацията на продукта) беше подадено съгласно член 13, параграф 3 от Директива 2001/82/ЕО за издаване на лиценза за употреба съгласно процедурата за взаимно признаване (IE/V/0637/001/MR) за ветеринарномедицински продукт „Albex Gold 200 mg/ml перорална суспензия за говеда“, като Ирландия е референтна държава членка. Референтният ветеринарномедицински продукт е Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer перорална суспензия (наричан по-нататък Valbazen), който се предлага на пазара от Zoetis Belgium S.A. и е разрешен за употреба в Ирландия от 1994 г. насам.

След като разгледа наличните данни относно остатъчните вещества за референтния продукт Valbazen, разрешен за употреба в Ирландия, Германия не можа да потвърди, че понастоящем разрешените карентни срокове от 14 дни за месо и вътрешни органи от говеда и 72 часа за мляко от говеда са безопасни за потребителите.

Освен това се отбелязва, че „Valbazen“ е одобрен и в други държави членки, като има разлики между установените карентни срокове за говеда (мляко, месо и вътрешни органи) в Европейския съюз, т.е. между 5 и 28 дни за ядливи тъкани и между 72 до 120 часа за мляко. Следователно Германия счете, че е необходимо въпросът да се отнесе до Комитета по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP), за да се защити безопасността на потребителите в Съюза.

Германия поиска от CVMP да преразгледа всички налични данни за изчерпване на остатъчните вещества за Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer перорална суспензия и свързани с него имена, включително неговите генерични/хибридни продукти, и да препоръча подходящи карентни срокове за третираните говеда.

2. Обсъждане на наличните данни

Качествен и количествен състав

Предоставената информация за Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer перорална суспензия, Albex Gold 200 mg/ml перорална суспензия за говеда, Albex 100 mg/ml перорална суспензия за говеда, Valbazen 10 %, както и Cribendazol 100 mg/ml перорална суспензия за говеда, показва, че съставът е по същество сходен или биоеквивалентността е доказана.

Други ветеринарномедицински продукти, включени в това сезиране, са генерични продукти на Valbazen или са разрешени за употреба като заявления за „информирано съгласие“ с Valbazen

като основен продукт и за които се очаква биоеквивалентност, тъй като това е демонстрирано в рамките на съответните процедури за издаване на лиценз за употреба.

В резултат CVMP стигна до заключението, че сходен карентен срок може да бъде приложим за всички ветеринарномедицински продукти, засегнати от тази процедура по сезиране.

Елиминирание на остатъчните вещества

Елиминирание на остатъчните вещества в говеждо месо и вътрешни органи

На Комитета бяха предоставени на разположение две проучвания за елиминирание на остатъчните вещества, проведени съответно през 2002/2003 г. и 2007 г. Само едно проучване за елиминирание на остатъчните вещества, съвместимо с добрата лабораторна практика, проведено с Valbazen, обаче е сметено за подходящо за тази процедура и е използвано за определяне на карентен срок.

Двадесет и четири мъжки и женски говеда са разпределени в шест групи (n=4). Изпитваният продукт (Valbazen) е приложен с налична на пазара спринцовка за перорално напояване в прицелна доза от 15 mg албендазол на килограм телесно тегло.

Фазата на изпитване при животни по принцип се провежда в съответствие с VICH GL48¹, с изключение на телесното тегло на животните (138—224 kg, в началото на аклиматизацията), което е под диапазона на телесното тегло, препоръчван в гореспоменатите насоки (т.е. ~250 до 400 kg за говеда).

Животните са заклани 1, 2, 3, 4, 5 и 7 дни след приложението. Преди анализа са събрани и съхранявани под -20 °C тъканни проби (черен дроб, бъбреци, мускули (около 500 g) и мастни тъкани (около 500 g)).

Анализът на маркерните остатъчни вещества (албендазол сулфоксид, албендазол сулфон и албендазол 2-аминосулфон) е извършен чрез процедура за високоефективна течна хроматография с откриване на флуоресценция с граница на количествено определяне (LOQ) от 15 µg/kg за всеки метаболит, с изключение на албендазол сулфоксид в бъбреците, който има LOQ от 80 µg/kg. Проучването е извършено без добавяне на вътрешен стандарт и със стар аналитичен метод, което може да доведе до неясноти в определянето на пробите.

Остатъчни вещества над максимално допустимите граници на остатъчни вещества (МДГОВ) са измерени във всички тъкани на 1-ия и 2-ия ден. След корекция на стабилността в ден 3 само една стойност на остатъчните вещества в черния дроб е над МДГОВ.

Следователно при изчисляване на карентния срок черният дроб се счита за определящата тъкан. Ако се използват всички стойности, статистическият подход не е приложим, тъй като не е дадена линейност. Ако обаче са изключени някои точки от данните (което е в съответствие с указанието на CVMP за определяне на карентни срокове за ядливи тъкани (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev.1)²), статистическите предположения са изпълнени. Независимо от това изглежда, че освен ниската телесна маса на животните и някои недостатъци на замразените данни за стабилност, изглежда има още неясноти относно аналитичния метод, който трябва да се вземе предвид за коригиране на измерените стойности и/или прилагане на достатъчен фактор за безопасност.

Комитетът счита, че при определянето на карентния срок трябва да се вземат предвид посочените по-горе неясноти, стига всички остатъчни вещества да бъдат пропорционално засегнати от аналитичните неясноти.

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](#)

Следователно CVMP стигна до заключението, че към статистически определения 5-дневен карентен период трябва да се приложи коефициент на безопасност от 30 %, водещ до карентен срок от 7 дни (въз основа на статистически определения карентен срок от 5 дни + 30 % фактор на безопасност).

Данни за елиминиране на остатъчните вещества в мляко от говеда

На Комитета бяха предоставени на разположение две проучвания за елиминиране на остатъчните вещества, проведени съответно през 2002 г. и 2007 г. Но само едно проучване, отговарящо на изискванията за добра лабораторна практика/осигуряване на качеството, проведено с Valbazen, е сметено за подходящо за тази процедура.

Включени са двадесет лактиращи крави от Холщайн-фризийската порода (с диапазон на телесното тегло между 470 и 736 kg в началото на аклиматизацията, в различен етап на лактация). Животните са третирани с изпитвания продукт (Valbazen), като се използва налична на пазара спринцовка за перорално напояване в прицелна доза от 15 mg албендазол на килограм телесно тегло.

Проби мляко (250 ml подпроби от общото доене на всяка крави) са взети от животните в ден -1 преди приложението, на 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 и 168 часа след приложението. В допълнение, тъканни проби (цял черен дроб, двата бъбрека, мускулите [около 500 g от лумбалния мускул], мастни тъкани [около 500 g оментални и бъбречни мазнини]) са събрани от четири животни след умъртвяване в рамките на 168 часа след приложението.

Остатъчните вещества албендазол (под формата на албендазол сулфоксид, албендазол сулфон и amino албендазол сулфон) са измерени с валидиран високопроизводителен течен хроматографски анализ с откриване на флуоресценция, с LOQ от 15 µg/kg за всеки метаболит. Проучването е извършено без добавяне на вътрешен стандарт със стар метод за анализ. Това може да доведе до неясноти по отношение на количествено определяне на пробите.

Остатъчни вещества над МДГОВ са измервани в млякото до 60 часа след приложението.

Въз основа на статистическия подход е разгледан карентен срок от 75 часа за мляко на третирани животни, но съгласно бележката на CVMP за насоки относно определянето на карентни срокове за мляко (ЕМЕА/CVMP/473/1998)³, карентният срок за мляко трябва да се закръгли до следващия 12-часов интервал на доене.

Поради това Комитетът заключава, че карентният срок за мляко трябва да е 84 часа (статистически подход, който се закръгля до следващия 12-часов интервал на доене).

3. Оценка на съотношението полза/риск

Въведение

От CVMP бе поискано да прегледа всички налични данни за елиминиране на остатъчните вещества за Valbazen и свързаните с него имена, включително неговите генерични/хибридни продукти, и да препоръча карентни срокове за мляко, месо и вътрешни органи, получавани от третирани говеда, овце и кози.

Оценка на ползите

Въпреки че ефикасността на съответните продукти при говеда не е конкретно оценявана като част от настоящото сезиране, оценяваните ветеринарномедицински продукти се считат за ефективни при говеда за лечение на стомашно-чревни инфестации с кръгли червеи, белодробни

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

червеи и тении и възрастни чернодробни метили на *Fasciola hepatica*. Препоръчителната доза варира от 7,5 до 15 mg албендазол на килограм телесно тегло.

Оценка на риска

Качеството, безопасността на целевите видове, безопасността на потребителите и екологичният риск за съответните ветеринарномедицински продукти не са оценявани в настоящата процедура по сезиране. Освен това за генерични и хибридни продукти (включително продукти с различна концентрация на активно вещество в сравнение с референтния продукт) не е оценена биоеквивалентността, тъй като това е направено в рамките на съответните процедури за издаване на лиценз за употреба.

Установен е риск по отношение на различните разрешени карентни срокове за говеда (мляко, месо и вътрешни органи) в различни държави членки, които за някои ветеринарномедицински продукти може да са недостатъчни, за да позволят остатъчните количества на маркерното остатъчно вещество албендазол да паднат под съответните МДГОВ за ядливи тъкани и мляко, като по този начин представляват риск за потребителите след перорален прием на хранителни продукти от говеда, третирани с тези продукти.

Управление на риска или мерки за намаляването му

Въз основа на наличните данни са установени ревизирани карентни срокове за Valbazen и свързани с него имена, включително неговите генерични/хибридни продукти:

Говеда

Месо и вътрешни органи: 7 дни

Мляко: 84 часа

Счита се, че тези карентни срокове са подходящи за осигуряване на безопасността на потребителите.

Оценка и заключения за съотношението полза/риск

Като се вземат предвид основанията за сезиране и наличните данни, заключението на CVMP е, че за гарантиране на безопасността на потребителите, карентните срокове за говеда трябва да бъдат изменени съгласно препоръките.

Тъй като биоеквивалентността на генеричните и хибридните продукти (включително продукти с различни концентрации на активно вещество) е демонстрирана в рамките на процедурите за издаване на лиценз за употреба на тези продукти, Комитетът счита, че карентните срокове са приложими за всички продукти, засегнати от това сезиране.

Цялостното съотношение полза/риск за ветеринарномедицинските продукти Valbazen и свързаните с него имена, включително неговите генерични/хибридни продукти остава положително с препоръчителните промени в продуктовата информация.

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Като се има предвид, че:

- въз основа на наличните данни за елиминиране на остатъчни вещества, CVMP счита, че карентните срокове за месо и вътрешни органи, получени от третирани говеда, трябва да бъдат изменени, за да се гарантира безопасността на потребителите;
- CVMP счита, че цялостното съотношение полза/риск за продуктите по тази процедура остава положително съгласно измененията в продуктовата информация;

CVMP е препоръчал изменение на лицензите за употреба за Valbazen 100 mg/ml перорална суспензия и свързаните с него имена, включително неговите генерични/хибридни продукти, посочени в Приложение I, за които кратката характеристика на продукта, етикета и листовката са определени в Приложение III.

Приложение III

Изменения в съответните точки на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Кратка характеристика на продукта

4.11 Карентен срок/карентни срокове

Говеда:

Месо и вътрешни органи: 7 дни

Мляко: 84 часа

Етикет

8. КАРЕНТЕН СРОК/КАРЕНТНИ СРОКОВЕ
--

Говеда:

Месо и вътрешни органи: 7 дни

Мляко: 84 часа

Листовка

10. КАРЕНТЕН СРОК/КАРЕНТНИ СРОКОВЕ

Говеда:

Месо и вътрешни органи: 7 дни

Мляко: 84 часа