

## **Příloha I**

**Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, způsobů podání a držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech**

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitelé rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druh zvířete</b>	<b>Způsob podání</b>
Rakousko	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A- 1210 Wien Österreich	Valbazen 100 mg/ml- Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání
Rakousko	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol-aniMedica 100 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání
Rakousko	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	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání
Belgie	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání
Belgie	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	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání
Bulharsko	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Gardal 10%	Albendazol	100 mg/ml	Perorální suspenze	Skot, ovce	Perorální podání
Bulharsko	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	Perorální suspenze	Skot, ovce	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitelé rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Chorvatsko	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	Perorální suspenze	Skot, ovce	Perorální podání
Francie	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	Valbazen dix	Albendazol	100 mg/ml	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání
Francie	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	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání
Německo	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Germany	Valbazen 10%	Albendazol	100 mg/ml	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání
Německo	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	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání
Řecko	Provet S.A. 77, Posidonos Avenue 174 55 Alimos, Attiki Greece	Albendazole/Provet, πόσιμο εναιώρημα 10% w/v	Albendazol	100 mg/ml	Perorální suspenze	Telata, ovce, kozy	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitelé rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Řecko	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	Perorální suspenze	Skot, ovce, kozy	Perorální podání
Irsko	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	Perorální suspenze	Skot, ovce	Perorální podání
Irsko	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	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání
Itálie	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	Perorální suspenze	Skot, ovce	Perorální podání
Itálie	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	Perorální suspenze	Skot, ovce	Perorální podání
Itálie	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	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitelé rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druh zvířete</b>	<b>Způsob podání</b>
Lucembursko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10	Albendazol	100 mg/ml	Perorální suspenze	Skot, ovce	Perorální podání
Polsko	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	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání
Polsko	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	Perorální suspenze	Skot, ovce	Perorální podání
Polsko	C&H Generics Limited c/o Michael McEvoy and Co Seville House New Dock Street H91CKV0 Galway Ireland	Albex 10%	Albendazol	100 mg/ml	Perorální suspenze	Skot, ovce	Perorální podání

<b>Členský stát EU/EHP</b>	<b>Držitelé rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název</b>	<b>INN</b>	<b>Síla</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Druh zvířete</b>	<b>Způsob podání</b>
Rumunsko	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	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání
Nizozemsko	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	Perorální suspenze	Skot	Perorální podání

## **Příloha II**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku**

# **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer perorální suspenze a souvisejících názvů, včetně jeho generických/hybridních přípravků (viz příloha I)**

## **1. Úvod**

Albendazol je širokospektré víceúčelové antihelmintikum používané k léčbě gastrointestinálních infestací škrkavkami, plicivkami, tasemnicemi a dospělými motolicemi druhu *Fasciola hepatica*.

Přípravek Valbazen a související názvy, jeho generické a hybridní léčivé přípravky jsou perorální suspenze, které obsahují 100 mg nebo 200 mg albendazolu na ml. Albendazol jako perorální suspenze se používá u skotu nejčastěji formou jednorázového perorálního podání v doporučeném dávkování, které se pohybuje v rozmezí od 7,5 do 15 mg albendazolu na kg živé hmotnosti.

Podle čl. 13 odst. 3 směrnice 2001/82/ES byla předložena „hybridní“ žádost (kvůli rozdílům v síle přípravku) o registraci veterinárního léčivého přípravku „Albex Gold 200 mg/ml perorální suspenze pro skot“ v rámci postupu vzájemného uznávání (IE/V/0637/001/MR) s Irskem jako referenčním členským státem. Referenční léčivý přípravek je Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer perorální suspenze (dále „Valbazen“), který na trh dodává společnost Zoetis Belgium S.A. a v Irsku je registrován od roku 1994.

Po přezkoumání dostupných údajů o reziduích pro referenční přípravek „Valbazen“, jak je registrován v Irsku, nebylo Německo schopno potvrdit, že stávající schválené ochranné lhůty 14 dní pro maso a vnitřnosti skotu a 72 hodin pro mléko skotu jsou pro spotřebitele bezpečné.

Kromě toho bylo poukázáno na fakt, že přípravek „Valbazen“ je rovněž registrován v dalších členských státech a ochranné lhůty pro skot (mléko, maso a vnitřnosti) se v rámci Evropské unie liší, tj. pohybují se v rozmezí od 5 do 28 dnů pro jedlé tkáně a od 72 do 120 hodin pro mléko. Německo proto usoudilo, že je nezbytné postoupit tuto záležitost bezpečné Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) v zájmu ochrany bezpečnosti spotřebitelů v Unii.

Německo požádalo výbor CVMP, aby přezkoumal všechny dostupné údaje o depleci reziduí pro přípravek Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer perorální suspenze a související názvy, včetně jeho generických/hybridních léčivých přípravků, a aby doporučil vhodné ochranné lhůty pro ošetřený skot.

## **2. Diskuse týkající se dostupných údajů**

### **Kvalitativní a kvantitativní složení**

Předložené informace pro přípravek Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer perorální suspenze, Albex Gold 200 mg/ml perorální suspenze pro skot, Albex 100 mg/ml perorální suspenze pro skot, Valbazen 10 % a rovněž Cribendazol 100 mg/ml perorální suspenze ukázaly, že jejich složení je v podstatě podobné, neboli byla prokázána bioekvivalence.

Další veterinární léčivé přípravky zahrnuté v tomto postupu přezkoumání jsou generika přípravku Valbazen nebo byly schváleny jako žádosti s „informovaným souhlasem“ s přípravkem Valbazen jako mateřským přípravkem a očekává se u nich bioekvivalence, neboť to bylo prokázáno v rámci příslušných postupů registrace.

Výbor CVMP proto usoudil, že by bylo možné použít stejnou ochrannou lhůtu pro veterinární léčivé přípravky, kterých se tento postup přezkoumání týká.



## Deplece reziduí

### Deplece reziduí v mase a vnitřnostech skotu

Výbor dostal k dispozici dvě studie deplece reziduí provedené v letech 2002/2003 a 2007. Nicméně pouze jedna studie deplece reziduí splňující zásady správné laboratorní praxe provedená s přípravkem Valbazen se považovala za relevantní pro tento postup a byla použita ke stanovení ochranné lhůty.

Dvacet čtyři samců a samic hovězího dobytka bylo rozděleno do šesti skupin ( $n = 4$ ). Testovaný přípravek (Valbazen) byl zvířatům podán komerčně dostupným perorálním aplikačním nástrojem v cílové dávce 15 mg albendazolu na kg živé hmotnosti.

Fáze studie prováděná na zvířatech je v zásadě vedena podle pokynů VICH GL48<sup>1</sup> s výjimkou živé hmotnosti zvířat (138–224 kg na počátku aklimatizace), která je nižší než hmotnostní rozmezí doporučené ve výše uvedených pokynech (tj. ~250 až 400 kg pro hovězí skot).

Zvířata byla poražena 1, 2, 3, 4, 5 a 7 dnů po podání přípravku. Byly odebrány vzorky tkání (játra, ledviny, svalovina (cca 500 g) a tuková tkáň (cca 500 g)) a před analýzou uchovávány při teplotě nižší než -20 °C.

Analýza markerových reziduí (albendazol sulfoxid, albendazol sulfon a albendazol 2-aminosulfon) byla provedena pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie s fluorescenční detekcí s limitem kvantifikace (limit of quantification, LOQ) 15 µg/kg pro každý metabolit vyjma albendazol sulfoxidu v ledvinách, který měl LOQ 80 µg/kg. Studie byla provedena bez přidání interního standardu a starou analytickou metodou, což mohlo vést k nejasnostem v kvantifikaci vzorků.

V den 1 a 2 byla ve všech tkáních naměřena rezidua nacházející se nad maximálními limity reziduí (MLR). Po provedení korekce na stabilitu v den 3 se pouze jedna hodnota rezidua v játrech nacházela nad hodnotou MLR.

Z toho důvodu se játra považovala za určující tkáň pro výpočet ochranné lhůty. Pokud se použijí všechny hodnoty, není použitelný statistický přístup, neboť není dána linearita. Pokud se však některé datové body vyloučí (což je v souladu s pokyny výboru CVMP pro stanovení ochranných lhůt pro jedlé tkáně (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev.1)<sup>2</sup>), jsou statistické předpoklady splněny. Zdá se však, že kromě nízké živé hmotnosti zvířat a určitých nedostatků v údajích o stabilitě ve zmrazeném stavu existují další nejasnosti ohledně analytické metody, které je třeba vzít v úvahu při korekci naměřených hodnot a/nebo aplikovat dostatečný bezpečnostní faktor.

Výbor usoudil, že výše zmiňované nejasnosti (pod podmínkou, že jsou analytickými nejasnostmi úměrně ovlivněna všechna rezidua) by se vzít v úvahu při stanovení ochranné lhůty.

Proto výbor CVMP usoudil, že na statisticky stanovenou ochrannou lhůtu 5 dnů je nutné aplikovat bezpečnostní faktor 30 %, což vede k ochranné lhůtě v délce 7 dní (na základě statisticky stanovené ochranné lhůty 5 dní + 30% bezpečnostní faktor).

### Deplece reziduí v kravském mléce

Výbor dostal k dispozici dvě studie deplece reziduí provedené v letech 2002 a 2007. Nicméně pouze jedna studie splňující zásady správné laboratorní praxe / zajištění kvality provedená s přípravkem Valbazen, byla považována za relevantní pro tento postup.

Do této studie bylo zahrnuto dvacet laktujících krav holštýnsko-fríského plemene (s rozmezím živé hmotnosti 470–736 kg na počátku aklimatizace, různé stadium laktace). Zvířata byla ošetřena

<sup>1</sup> 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](#)

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

testovaným přípravkem (Valbazen) v cílové dávce 15 mg albendazolu na kg živé hmotnosti pomocí komerčně dostupného perorálního aplikačního nástroje.

Vzorky mléka (250ml dílčí vzorky z celkového nadojeného objemu od každé krávy) byly zvířatům odebrány v den -1 před podáním a 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 a 168 hodin po podání. Dále byly čtyřem zvířatům po porážce 168 hodin po podání přípravku odebrány vzorky tkání (celá játra, obě ledviny, svalovina [cca 500 g bederní svaloviny], tuková tkáň [cca 500 g omentálního a perirenálního tuku]).

Rezidua albendazolu (jako albendazol sulfoxid, albendazol sulfon a amino-albendazol-sulfon) byla kvantifikována validovaným stanovením pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie s fluorescenční detekcí, s LOQ o hodnotě 15 µg/kg pro každý metabolit. Studie byla provedena bez přidání interního standardu starou analytickou metodou. To může vést k neurčitostem v kvantifikaci vzorků.

Rezidua v množství přesahujícím MLR byla v mléce měřena až do 60 hodin po podání.

Na základě statistického přístupu byla zvažována ochranná lhůta 75 hodin pro mléko ošetřených zvířat, avšak podle pokynů výboru CVMP pro stanovení ochranných lhůt pro mléko (EMA/CVMP/473/1998)<sup>3</sup> by se měla ochranná lhůta zaokrouhlit nahoru na další 12hodinový interval dojení.

Výbor proto usoudil, že ochranná lhůta pro mléko by měla být 84 hodin (statistický přístup zaokrouhlený nahoru na další 12hodinový interval dojení).

### 3. Vyhodnocení přínosů a rizik

#### Úvod

Výbor CVMP byl požádán, aby přezkoumal všechny dostupné údaje o depleci reziduí pro přípravek Valbazen a související názvy a jeho generické/hybridní přípravky a aby doporučil vhodné ochranné lhůty pro mléko, maso a vnitřnosti z ošetřeného skotu.

#### Vyhodnocení přínosů

Přestože účinnost dotčených přípravků u skotu nebyla v rámci tohoto přezkoumání specificky hodnocena, jsou hodnocené veterinární léčivé přípravky považovány za účinné u skotu při léčbě gastrointestinálních infestací škrkavkami, plicnivkami, tasemnicemi a dospělými motolicemi druhu *Fasciola hepatica*. Doporučené rozmezí dávek je od 7,5 do 15 mg albendazolu na kg živé hmotnosti.

#### Hodnocení rizik

V rámci tohoto postupu přezkoumání nebyly hodnoceny kvalita, bezpečnost pro cílové druhy zvířat, bezpečnost pro uživatele a riziko pro životní prostředí dotčených veterinárních léčivých přípravků. Dále nebyla u generických a hybridních léčivých přípravků (včetně přípravků s odlišnou koncentrací léčivé látky v porovnání s referenčním přípravkem) hodnocena bioekvivalence, neboť toto hodnocení bylo provedeno v rámci příslušných postupů registrace.

Bylo identifikováno riziko týkající se různých délek schválených ochranných lhůt pro skot (mléko, maso a vnitřnosti) v různých členských státech, které mohou být u některých veterinárních léčivých přípravků nedostačující k tomu, aby mohla markerová rezidua albendazolu klesnout pod příslušné hodnoty MLR v jedlých tkáních a mléce, čímž představují riziko pro spotřebitele po ústním požití potravin ze skotu ošetřeného těmito přípravky.

---

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

### **Opatření k řízení nebo zmírnění rizik**

Na základě dostupných údajů byly stanoveny revidované ochranné lhůty pro přípravek Valbazen a související názvy, včetně jeho generických a hybridních léčivých přípravků:

#### Skot

Maso a vnitřnosti: 7 dnů

Mléko: 84 hodin

Tyto ochranné lhůty jsou považovány za dostatečné k tomu, aby byla zajištěna bezpečnost uživatele.

### **Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik**

Po zvážení důvodů tohoto přezkoumání a dostupných údajů výbor CVMP dospěl k závěru, že ochranné lhůty pro skot je třeba upravit dle doporučení, aby byla zajištěna bezpečnost spotřebitelů.

Vzhledem k tomu, že bioekvivalence generických a hybridních léčivých přípravků (včetně přípravků s odlišnými koncentracemi léčivé látky) byla prokázána v rámci registračních postupů, usoudil výbor, že tyto ochranné lhůty lze uplatnit u všech přípravků dotčených tímto postupem přezkoumání.

Celkový poměr přínosů a rizik pro veterinární léčivé přípravky Valbazen a související názvy, včetně jeho generických/hybridních přípravků, zůstává příznivý pod podmínkou provedení doporučovaných změn v informacích o přípravku.

## **Zdůvodnění změn v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci**

Vzhledem k tomu, že:

- na základě dostupných údajů o depleci reziduí měl výbor CVMP za to, že ochranné lhůty pro mléko, maso a droby z ošetřeného skotu je třeba pozměnit, aby byla zajištěna bezpečnost spotřebitelů,
- výbor CVMP usoudil, že celkový poměr přínosů a rizik je u přípravků zahrnutých do tohoto postupu i nadále příznivý pod podmínkou, že budou provedeny změny v informacích o přípravku,

výbor CVMP doporučil změnu registrací pro přípravky Valbazen 100 mg/ml perorální suspenze a související názvy, včetně jeho generických/hybridních přípravků uvedených v příloze I, jejichž souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

## Příloha III

### Změny odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace

#### Souhrn údajů o přípravku

##### 4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Skot:

Maso a vnitřnosti: 7 dnů

Mléko: 84 hodin

#### Označení na obalu

<b>8. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)</b>
--------------------------------

Skot:

Maso a vnitřnosti: 7 dnů

Mléko: 84 hodin

#### Příbalová informace

##### 10. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

Skot:

Maso a vnitřnosti: 7 dnů

Mléko: 84 hodin