

Aneks I

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy
weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt,
dróg podania, podmiotów odpowiedzialnych w państwach
członkowskich**

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A- 1210 Wien Österreich	Valbazen 100 mg/ml- Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Austria	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol-aniMedica 100 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Austria	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	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Belgia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Belgia	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	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Bułgaria	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Gardal 10%	Albendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Bułgaria	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	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Chorwacja	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	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Francja	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	Valbazen dix	Albendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Francja	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	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Germany	Valbazen 10%	Albendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Niemcy	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	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Grecja	Provet S.A. 77, Posidonos Avenue 174 55 Alimos, Attiki Greece	Albendazole/Provet, πόσιμο εναιώρημα 10% w/v	Albendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Cielęta, owce, kozy	Podanie doustne
Grecja	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	Zawiesina doustna	Bydło, owce, kozy	Podanie doustne
Irlandia	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	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Irlandia	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	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Włochy	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	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Włochy	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	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Włochy	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	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Luksemburg	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10	Albendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Polska	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	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmioty odpowiedzialne	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Polska	ZoetisPolska Sp. z.o.o Postępu 17B, 02-676 Warszawa Poland	Valbazen 10%, 10 g/100 ml zawiesina doustna dla bydła i owiec	Albendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Polska	C&H Generics Limited c/o Michael McEvoy and Co Seville House New Dock Street H91CKV0 Galway Ireland	Albex 10%	Albendazol	100 mg/ml	Zawiesina doustna	Bydło, owce	Podanie doustne
Rumunia	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	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne
Niderlandy	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	Zawiesina doustna	Bydło	Podanie doustne

Aneks II

Wnioski naukowe i uzasadnienie zmiany charakterystyki produktu leczniczego

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer zawiesina doustna i nazw produktów związanych, w tym ich produktów generycznych/hybrydowych (zob. Aneks I)

1. Wprowadzenie

Albendazol jest lekiem przeciworobaczym o szerokim spektrum działania i wielu zastosowaniach, używanym w leczeniu zakażeń pasożytniczych przewodu pokarmowego robakami obłymi, nicieniami płucnymi i tasiemcami oraz dorosłymi przywrami *Fasciola hepatica*.

Valbazen i nazwy produktów związanych oraz ich produkty generyczne i hybrydowe mają postać zawiesin doustnych zawierających 100 albo 200 mg albendazolu na ml. Albendazol w postaci zawiesiny doustnej jest stosowany u bydła najczęściej w pojedynczym podaniu doustnym w zalecanej dawce 7,5–15 mg substancji na kg mc.

Na mocy art. 13 ust. 3 dyrektywy 2001/82/WE złożono wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu hybrydowego (ze względu na różnice w mocy produktu) w ramach procedury wzajemnego uznania (IE/V/0637/001/MR) w odniesieniu do weterynaryjnego produktu leczniczego Albex Gold 200 mg/ml zawiesina doustna dla bydła; Irlandia pełniła funkcję referencyjnego państwa członkowskiego. Referencyjnym weterynaryjnym produktem leczniczym jest Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer zawiesina doustna (nazywany dalej „Valbazen”), wprowadzony na rynek przez Zoetis Belgium S.A. i dopuszczony do obrotu w Irlandii od 1994 r.

Po zapoznaniu się z dostępnymi danymi o pozostałościach produktu referencyjnego Valbazen zarejestrowanego w Irlandii Niemcy nie były w stanie potwierdzić, że obecnie dopuszczone okresy karencji, wynoszące 14 dni w przypadku mięsa i podrobów pochodzących od bydła i 72 godziny w przypadku mleka pochodzącego od bydła, są bezpieczne dla konsumentów.

Ponadto zwrócono uwagę, że produkt Valbazen jest także zarejestrowany w innych państwach członkowskich, a na terenie Unii Europejskiej występują różnice w ustalonych okresach karencji u bydła (dla mleka, mięsa i podrobów), tj. od 5 do 28 dni w przypadku tkanek jadalnych i od 72 do 120 godzin w przypadku mleka. W związku z tym Niemcy uznały, że z punktu widzenia bezpieczeństwa konsumentów w UE należy przekazać tę sprawę do Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (CVMP).

Niemcy zwrócili się do CVMP o dokonanie przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości produktu Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer zawiesina doustna i nazw produktów związanych, w tym ich produktów generycznych/hybrydowych, oraz o ustalenie zalecanych okresów karencji u leczonego bydła.

2. Omówienie dostępnych danych

Skład jakościowy i ilościowy

Według przekazanych informacji skład produktów Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer zawiesina doustna, Albex Gold 200 mg/ml zawiesina doustna dla bydła, Albex 100 mg/ml zawiesina doustna dla bydła, Valbazen 10%, a także Cribendazol 100 mg/ml zawiesina doustna jest zasadniczo podobny lub została udowodniona ich biorównoważność.

Inne weterynaryjne produkty lecznicze uwzględnione w tej procedurze arbitrażowej to produkty generyczne produktu Valbazen lub zarejestrowane w ramach wniosków świadomej zgody z nim jako

produktem macierzystym, a także w przypadku których oczekuje się biorównoważności, ponieważ została ona wykazana w ramach odpowiednich procedur udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W związku z tym CVMP uznał, że w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych ujętych w tej procedurze arbitrażowej może być zastosowany wspólny okres karencji.

Zanikanie pozostałości

Zanikanie pozostałości w mięsie i podrobach pochodzących od bydła

Komitetowi udostępniono wyniki dwóch badań zanikania pozostałości, przeprowadzonych odpowiednio na przełomie 2002 i 2003 r. oraz w 2007 r. W ramach tej procedury za istotne uznano jednak tylko jedno badanie zanikania pozostałości produktu Valbazen, przeprowadzone zgodnie z dobrą praktyką laboratoryjną, i wykorzystano je do określenia okresu karencji.

24 samce i samice bydła opasowego zostały przydzielone do 6 grup (n=4). Badany produkt (Valbazen) podawano za pomocą dostępnego komercyjnie doustnego dozownika w docelowej dawce 15 mg albandazolu na kg mc.

Faza badania z udziałem zwierząt co do zasady była prowadzona zgodnie z VICH GL48¹ — z odstępstwem dotyczącym masy ciała zwierząt (138–224 kg na początku aklimatyzacji), która była niższa i nie mieściła się w zakresie zalecanym w powyższych wytycznych (tj. ok. 250–400 kg w przypadku bydła opasowego).

Ubój zwierząt przeprowadzono po 1, 2, 3, 4, 5 i 7 dniach od zakończenia leczenia. Pobrano próbki tkanek (wątroba, nerki, mięśnie — ok. 500 g, tłuszcz — ok. 500 g), które przed analizą przechowywano w temperaturze poniżej -20°C.

Analizę pozostałości znacznikowej (sulfotlenek albandazolu, sulfon albandazolu i 2-aminosulfon albandazolu) przeprowadzono z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją fluorescencyjną i granicą oznaczalności (LoQ) wynoszącą 15 µg/kg w przypadku każdego metabolitu z wyjątkiem sulfotlenku albandazolu w nerkach, którego LoQ wynosiła 80 µg/kg. Oznaczanie prowadzono bez zastosowania wzorca wewnętrznego i z użyciem starej metody analitycznej, co może powodować niepewności wyników oznaczeń ilościowych prowadzonych na próbkach.

Pozostałości przekraczające maksymalny limit pozostałości (MRL) występowały we wszystkich tkankach w dniach 1 i 2. Po dokonaniu korekty ze względu na stabilność w dniu 3 jedynie pozostałości w wątrobie przekraczały MRL.

W związku z tym wątrobę uznano za tkankę wyznaczającą wyliczany okres karencji. W przypadku użycia wszystkich wartości podejście statystyczne nie ma zastosowania ze względu na brak liniowości. Po wykluczeniu jednak niektórych punktów danych (co jest zgodne z wytycznymi CVMP dotyczącymi wyznaczania okresów karencji dla tkanek jadalnych — EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev.1²) założenia statystyczne zostały spełnione. Niemniej wydaje się, że poza niską masą ciała zwierząt i pewnymi brakami danych na temat stabilności po zamrożeniu występuje więcej niepewności dotyczących doboru metody analitycznej w celu korekcji wartości oznaczeń lub zastosowania wystarczającego czynnika bezpieczeństwa.

Komitet uznał więc, że opisane powyżej niepewności — przy założeniu, że niepewności analityczne wpływają w proporcjonalny sposób na wszystkie pozostałości — należy uwzględnić w określaniu okresu karencji.

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](#)

W związku z tym CVMP stwierdził, że w przypadku wyznaczonego statystycznie 5-dniowego okresu karencji należy zastosować czynnik bezpieczeństwa na poziomie 30%, co daje okres karencji wynoszący 7 dni (na podstawie określonego statystycznie 5-dniowego okresu karencji i czynnika bezpieczeństwa na poziomie 30%).

Zanikanie pozostałości w mleku pochodzącym od bydła

Komitetowi udostępniono wyniki dwóch badań zanikania pozostałości, przeprowadzonych odpowiednio w 2002 i 2007 r. W ramach tej procedury za istotne uznano jednak tylko jedno badanie zanikania pozostałości produktu Valbazen, przeprowadzone zgodnie z dobrą praktyką laboratoryjną i metodyką zapewniania jakości.

Do badania włączono 20 mlecznych krów rasy holsztyńsko-fryzyjskiej (o masie ciała wynoszącej 470–736 kg w momencie aklimatyzacji; na różnych etapach laktacji). Zwierzętom podawano badany produkt (Valbazen) za pomocą dostępnego komercyjnie doustnego dozownika w docelowej dawce 15 mg alabendazolu na kg mc.

Próbki mleka (podpróbkę 250 ml z całego udoju u każdej krowy) pobierano od zwierząt w dniu -1 przed podaniem oraz po 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 i 168 godzinach od podania. Ponadto po uboju 4 zwierząt po 168 godzinach od podania pobrano próbki tkanek (cała wątroba, obie nerki, mięśnie — ok. 500 g mięśnia lędźwiowego, tłuszcz — ok. 500 g tłuszczu sieciowego i nerkowego).

Pozostałości alabendazolu (sulfotlenek alabendazolu, sulfon alabendazolu i aminosulfon alabendazolu) oznaczano ilościowo z zastosowaniem zwalidowanej wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją fluorescencyjną i LoQ wynoszącą 15 µg/kg w przypadku każdego metabolitu. Oznaczanie prowadzono bez zastosowania wzorca wewnętrznego, z użyciem starej metody analitycznej. Może to powodować niepewności wyników oznaczeń ilościowych prowadzonych na próbkach.

W przypadku mleka pozostałości przekraczające MRL stwierdzano do upływu 60 godzin po podaniu.

Na podstawie podejścia statystycznego rozważano 75-godzinny okres karencji dla mleka pochodzącego od leczonych zwierząt, ale zgodnie z notatką CVMP na temat wytycznych dotyczących wyznaczania okresów karencji dla mleka (EMA/CVMP/473/1998)³ okres karencji należy zaokrąglić w górę do następnego 12-godzinnego okresu udoju.

W związku z tym Komitet stwierdził, że okres karencji dla mleka powinien wynosić 84 godziny (podejście statystyczne z zaokrągleniem w górę do następnego 12-godzinnego okresu udoju).

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wprowadzenie

CVMP został poproszony o dokonanie przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości produktu Valbazen i nazw produktów związanych, w tym ich produktów generycznych/hybrydowych, oraz o ustalenie zalecanych okresów karencji dla mleka, mięsa i podrobów pochodzących od leczonego bydła.

Ocena korzyści

Choć w ramach tej procedury arbitrażowej nie prowadzono szczególnej oceny skuteczności rozpatrywanych produktów u bydła, to uznaje się, że oceniane weterynaryjne produkty lecznicze są skuteczne w przypadku bydła w leczeniu zakażeń pasożytniczych układu pokarmowego robakami

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

obłymi, nicieniami płucnymi i tasiemcami oraz dorosłymi przywrami *Fasciola hepatica*. Zalecany zakres dawek wynosi 7,5–15 mg albendazolu na kg mc.

Ocena ryzyka

W ramach tej procedury arbitrażowej nie dokonano oceny jakości, bezpieczeństwa stosowania u zwierząt docelowych, bezpieczeństwa dla użytkownika ani ryzyka środowiskowego w odniesieniu do rozpatrywanych weterynaryjnych produktów leczniczych. Ponadto w przypadku produktów generycznych i hybrydowych (w tym produktów zawierających inne stężenie substancji czynnej niż produkt referencyjny) nie oceniano biorównoważności, ponieważ dokonano tego w ramach odpowiednich procedur udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Rozpoznano ryzyko dotyczące różnej długości zatwierdzonych okresów karencji u bydła (dla mleka, mięsa i podrobów) w różnych państwach członkowskich. W przypadku niektórych weterynaryjnych produktów leczniczych zatwierdzone okresy karencji mogą nie wystarczać do tego, aby stężenie pozostałości znacznikowej albendazolu spadło w tkankach jadalnych i mleku poniżej odpowiednich MRL, co stanowi zagrożenie dla konsumentów w razie zjedzenia produktów spożywczych pochodzących od bydła leczonego wspomnianymi produktami.

Zarządzanie ryzykiem lub środki ograniczające ryzyko

Na podstawie dostępnych danych ustalono zmienione okresy karencji dotyczące produktu Valbazen i nazw produktów związanych, w tym ich produktów generycznych/hybrydowych:

Bydło

Mięso i podroby: 7 dni

Mleko: 84 godziny

Powyższe okresy karencji uznano za odpowiednie do zapewnienia konsumentom bezpieczeństwa.

Ocena i ustalenia dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Uwzględnivszy uzasadnienie wszczęcia procedury arbitrażowej i dostępne dane, CVMP uznał, że okresy karencji u bydła należy zmienić zgodnie z zaleceniami, aby zapewnić konsumentom bezpieczeństwo.

Ponieważ biorównoważność produktów generycznych i hybrydowych (w tym produktów zawierających inne stężenie substancji czynnej) wykazano w ramach procedur udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych produktów, Komitet stwierdził, że okresy karencji mają zastosowanie do wszystkich produktów objętych tą procedurą arbitrażową.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych Valbazen i nazw produktów związanych, w tym ich produktów generycznych/hybrydowych, pozostaje dodatni pod warunkiem wprowadzenia zalecanych zmian w drukach informacyjnych.

Podstawy zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Mając na uwadze, co następuje:

- Na podstawie dostępnych danych dotyczących zanikania pozostałości CVMP uznał, że okresy karencji dla mleka, mięsa i podrobów pochodzących od leczonego bydła powinny zostać zmienione w celu zapewnienia konsumentom bezpieczeństwa.
- CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów objętych niniejszą procedurą pozostaje dodatni pod warunkiem dokonania zmian w drukach informacyjnych.

CVMP zalecił wprowadzenie zmiany w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu produktu Valbazen 100 mg/ml zawiesina doustna i nazw produktów związanych, w tym ich produktów generycznych/hybrydowych, wymienionych w Aneksie I, których charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjne przedstawiono w Aneksie III.

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Charakterystyka produktu leczniczego

4.11 Okres(y) karencji

Bydło:

Mięso i podroby: 7 dni

Mleko: 84 godziny

Oznakowanie opakowań

8. OKRES(-Y) KARENCJI

Bydło:

Mięso i podroby: 7 dni

Mleko: 84 godziny

Ulotka informacyjna

10. OKRES(-Y) KARENCJI

Bydło:

Mięso i podroby: 7 dni

Mleko: 84 godziny