

Annexe I

Liste des noms, formes pharmaceutiques, dosages des médicaments vétérinaires, espèces animales, voies d'administration et titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

État membre UE/EEE	Titulaires des autorisations de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceuti que	Espèces animales	Voie d'administratio n
Autriche	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A- 1210 Wien Österreich	Valbazen 100 mg/ml- Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazole	100 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Autriche	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol-aniMedica 100 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazole	100 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Autriche	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	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Belgique	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazole	100 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Belgique	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	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Bulgarie	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Gardal 10%	Albendazole	100 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaires des autorisations de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceuti que	Espèces animales	Voie d'administratio n
Bulgarie	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	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Croatie	Mount Trade d.o.o., Industrijska cesta 13, 43280 Garešnica Croatia	Albix 100 mg/ml, oralna suspenzija za goveda i ovce	Albendazole	100 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
France	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	Valbazen dix	Albendazole	100 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
France	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	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Germany	Valbazen 10%	Albendazole	100 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaires des autorisations de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceuti que	Espèces animales	Voie d'administratio n
Allemagne	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	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Grèce	Provet S.A. 77, Posidonos Avenue 174 55 Alimos, Attiki Greece	Albendazole/Provet, πόσιμο εναιώρημα 10% w/v	Albendazole	100 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins, caprins	Voie orale
Grèce	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	Suspension orale	Bovins, ovins, caprins	Voie orale
Irlande	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	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Irlande	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	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Italie	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	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaires des autorisations de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceuti que	Espèces animales	Voie d'administratio n
Italie	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	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Italie	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml suspension orale per bovini	Albendazole	200 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Luxembourg	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazole	100 mg/ml	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Malte	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10	Albendazole	100 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Pologne	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	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Pologne	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	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaires des autorisations de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceuti que	Espèces animales	Voie d'administratio n
Pologne	C&H Generics Limited c/o Michael McEvoy and Co Seville House New Dock Street H91CKV0 Galway Ireland	Albex 10%	Albendazole	100 mg/ml	Suspension orale	Bovins, ovins	Voie orale
Roumanie	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	Suspension orale	Bovins	Voie orale
Pays-Bas	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	Suspension orale	Bovins	Voie orale

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit

Résumé global de l'évaluation scientifique de la suspension orale Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer et dénominations associées, y compris ses produits génériques/hybrides (voir annexe I)

1. Introduction

L'albendazole est un anthelminthique polyvalent à large spectre utilisé pour le traitement des infestations gastro-intestinales causées par les nématodes, les strongles pulmonaires, les cestodes et les douves adultes de *Fasciola hepatica*.

Valbazen et noms associés, ses produits génériques et hybrides sont des suspensions orales qui contiennent 100 mg ou 200 mg d'albendazole par ml. L'albendazole en suspension orale est utilisé chez les bovins le plus souvent en usage unique par voie orale à des posologies recommandées allant de 7,5 à 15 mg d'albendazole par kg de poids vif.

Une demande «hybride» (en raison de différences dans le dosage du produit) a été soumise au titre de l'article 13, paragraphe 3, de la directive 2001/82/CE pour une autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle (IE/V/0637/001/MR) pour le médicament vétérinaire «Albex Gold 200 mg/ml suspension orale pour bovins», avec l'Irlande comme État membre de référence. Le médicament vétérinaire de référence est la suspension orale «Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer» (ci-après dénommée Valbazen), commercialisée par Zoetis Belgium S.A. et autorisée en Irlande depuis 1994.

Après avoir examiné les données disponibles relatives aux résidus du produit de référence «Valbazen» tel qu'autorisé en Irlande, l'Allemagne n'a pas été en mesure de confirmer que les temps d'attente actuellement autorisés de 14 jours pour la viande et les abats de bovins et de 72 heures pour le lait de bovins sont sans danger pour le consommateur.

En outre, il a été noté que «Valbazen» est également autorisé dans d'autres États membres et qu'il existe des différences entre les temps d'attente établis pour les bovins (lait, viande et abats) dans l'Union européenne, à savoir entre 5 et 28 jours pour les tissus comestibles et entre 72 et 120 heures pour le lait. Par conséquent, l'Allemagne a estimé qu'il était nécessaire de soumettre la question au comité des médicaments à usage vétérinaire (CMVP) dans l'intérêt de la protection de la sécurité des consommateurs dans l'Union.

L'Allemagne a demandé au CMVP d'examiner toutes les données disponibles concernant la déplétion des résidus pour la suspension orale Valbazen 100 mg/ml et noms associés, y compris ses produits génériques/hybrides, et de recommander des temps d'attente appropriés pour les bovins traités.

2. Discussion relative aux données disponibles

Composition qualitative et quantitative

Les informations fournies concernant la suspension orale Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer, la suspension orale Albex Gold 200 mg/ml pour bovins, la suspension orale Albex 100 mg/ml pour bovins, Valbazen 10 % ainsi que la suspension orale Cribendazol 100 mg/ml ont montré que la composition est pratiquement similaire, ou que la bioéquivalence a été prouvée.

Les autres médicaments vétérinaires concernés par cette saisine sont des produits génériques de Valbazen ou ont été autorisés dans le cadre de demandes de «consentement éclairé» avec Valbazen

comme produit parent, et pour lesquels la bioéquivalence est attendue, puisqu'elle a été démontrée dans le cadre des procédures d'autorisation de mise sur le marché respectives.

En conséquence, le CMVP a considéré qu'un temps d'attente commun pourrait être appliqué aux médicaments vétérinaires concernés par cette procédure de saisine.

Déplétion des résidus

Déplétion des résidus dans la viande et les abats bovins

Deux études de déplétion des résidus, menées respectivement en 2002/2003 et 2007, ont été mises à la disposition du comité. Toutefois, seule une étude de déplétion des résidus conforme aux bonnes pratiques de laboratoire, réalisée avec Valbazen, a été jugée pertinente pour cette procédure et a été utilisée pour la détermination du temps d'attente.

Vingt-quatre bovins mâles et femelles ont été répartis en six groupes (n=4). Le produit à l'essai (Valbazen) a été administré à l'aide d'un pistolet drogueur pour administration orale disponible dans le commerce à une posologie cible de 15 mg d'albendazole par kg de poids vif.

La phase animale de l'étude est en principe menée conformément au VICH GL48¹, à l'exception du poids corporel des animaux (138-224 kg, au début de l'acclimatation) qui est inférieur à la fourchette de poids corporel recommandée dans la directive susmentionnée (c'est-à-dire ~250 à 400 kg pour les bovins de boucherie).

Les animaux ont été abattus 1, 2, 3, 4, 5 et 7 jours après le traitement. Des échantillons de tissus [foie, rein, muscle (environ 500 g) et graisse (environ 500 g)] ont été prélevés et conservés à une température inférieure à -20°C avant l'analyse.

L'analyse du résidu marqueur (albendazole sulfoxyde, albendazole sulfone et albendazole 2-aminosulfone) a été réalisée par chromatographie liquide haute performance avec détection par fluorescence avec une limite de quantification (LOQ) de 15 µg/kg pour chaque métabolite, sauf pour l'albendazole sulfoxyde dans le rein, qui avait une LOQ de 80 µg/kg. L'étude a été réalisée sans l'ajout d'un étalon interne et à l'aide d'une ancienne méthode d'analyse, ce qui pourrait conduire à des incertitudes dans la quantification des échantillons.

Des résidus se trouvant en quantité supérieure aux limites maximales de résidus (LMR) ont été mesurés dans tous les tissus aux jours 1 et 2. Après correction de la stabilité au jour 3, une seule valeur de résidu dans le foie était supérieure à la LMR.

Par conséquent, le foie a été considéré comme le tissu déterminant pour le calcul du temps d'attente. Si toutes les valeurs sont utilisées, l'approche statistique n'est pas valable, car la linéarité n'est pas déterminée. Toutefois, si certains points de données sont exclus (ce qui est conforme à la ligne directrice du CMV relative à la détermination des temps d'attente pour les tissus comestibles (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev.1)²), les hypothèses statistiques sont satisfaites. Néanmoins, il semble qu'outre le faible poids corporel des animaux et certaines lacunes des données de stabilité à l'état congelé, il existe davantage d'incertitudes concernant la méthode d'analyse qui devrait être envisagée pour corriger les valeurs mesurées et/ou appliquer un facteur de sécurité suffisant.

Le comité a estimé que les incertitudes mentionnées ci-dessus, à condition que tous les résidus soient proportionnellement affectés par les incertitudes analytiques, devraient être prises en compte pour la détermination du temps d'attente.

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](#)

Par conséquent, le CMVP a conclu qu'un facteur de sécurité de 30 % doit être appliqué au temps d'attente de 5 jours déterminé statistiquement, aboutissant à un temps d'attente de 7 jours (sur la base de la période d'attente de 5 jours déterminée statistiquement + 30 % de facteur de sécurité).

Déplétion des résidus dans le lait de bovins

Deux études de déplétion des résidus, menées respectivement en 2002 et 2007, ont été mises à la disposition du comité. Toutefois, seule une étude conforme aux bonnes pratiques de laboratoire/Assurance qualité, réalisée avec Valbazen, a été jugée pertinente pour cette procédure.

Vingt vaches de race Holstein Friesian en période de lactation (avec un poids corporel compris entre 470 et 736 kg au début de l'acclimatation, à différents stades de lactation) ont été incluses. Les animaux ont été traités avec le produit à l'essai (Valbazen) à l'aide d'un pistolet drogueur pour administration orale disponible dans le commerce à une posologie cible de 15 mg d'albendazole par kg de poids vif.

Des échantillons de lait (sous-échantillons de 250 ml provenant de la traite totale de chaque vache) ont été prélevés sur les animaux 1 jour avant l'administration, puis 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 et 168 heures après l'administration. En outre, des échantillons de tissus [foie entier, les deux reins, muscle (environ 500 g de muscle de longe), graisse (environ 500 g de graisse omentale et rénale)] ont été prélevés sur quatre animaux après l'abatage, 168 heures après l'administration.

Les résidus d'albendazole (sous forme d'albendazole sulfoxyde, d'albendazole sulfone et d'aminosalicylate d'albendazole sulfone) ont été quantifiés par une méthode de dosage validée de chromatographie liquide haute performance avec détection par fluorescence, avec une LOQ de 15 µg/kg pour chaque métabolite. L'étude a été réalisée sans l'ajout d'un étalon interne, avec une méthode d'analyse ancienne. Cela peut conduire à des incertitudes dans la quantification des échantillons.

Les résidus supérieurs à la LMR ont été mesurés dans le lait jusqu'à 60 heures après l'administration.

Sur la base de l'approche statistique, un temps d'attente de 75 heures pour le lait des animaux traités a été envisagé, mais selon la note du CMVP concernant les orientations sur la détermination des temps d'attente pour le lait (EMA/CVMP/473/1998)³, le temps d'attente doit être arrondi à l'intervalle de traite de 12 heures suivant.

Par conséquent, le comité a conclu que le temps d'attente pour le lait devait être de 84 heures (approche statistique arrondie à l'intervalle de traite de 12 heures suivant).

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Introduction

Le CMVP a été invité à examiner toutes les données disponibles relatives à la déplétion des résidus pour Valbazen et noms associés, y compris ses produits génériques/hybrides, et à recommander des temps d'attente appropriés pour le lait, la viande et les abats provenant de bovins traités.

Évaluation des bénéfices

Tandis que l'efficacité des médicaments concernés chez les bovins n'a pas été évaluée spécifiquement dans le cadre de cette saisine, les médicaments à usage vétérinaire soumis à l'évaluation ont été considérés comme étant efficaces chez les bovins dans le traitement des infestations gastro-intestinales par les nématodes, les strongles pulmonaires, les cestodes et les douves adultes de

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

Fasciola hepatica . La posologie recommandée varie entre 7,5 et 15 mg d'albendazole par kg de poids vif.

Évaluation des risques

La qualité, la sécurité pour l'animal cible, la sécurité pour l'utilisateur et le risque pour l'environnement des médicaments vétérinaires concernés n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans la présente procédure de saisine. En outre, pour les produits génériques et hybrides (y compris les produits ayant une concentration de substance active différente de celle du produit princeps), la bioéquivalence n'a pas été évaluée puisque cela a été fait dans le cadre des procédures d'autorisation de mise sur le marché respectives.

Un risque a été identifié concernant les différentes durées des temps d'attente autorisés pour les bovins (lait, viande et abats) dans les différents États membres. Pour certains médicaments vétérinaires, ces délais peuvent être insuffisants pour permettre aux résidus du résidu marqueur de l'albendazole de diminuer en dessous des LMR respectives dans les tissus comestibles et le lait, ce qui présente un risque pour les consommateurs après l'ingestion orale de denrées alimentaires provenant de bovins traités avec ces produits.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Sur la base des données disponibles, des temps d'attente révisés ont été établis pour Valbazen et noms associés, y compris ses produits génériques/hybrides :

Bovins

Viande et abats: 7 jours

Lait: 84 heures

Ces temps d'attente sont jugés adéquats pour garantir la sécurité du consommateur.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice/risque

Après avoir examiné les motifs de la saisine et les données disponibles, le CVMP a estimé que les temps d'attente pour les bovins doivent être modifiés de la manière recommandée de façon à garantir la sécurité du consommateur.

La bioéquivalence des produits génériques et hybrides (y compris les produits ayant des concentrations différentes de substance active) ayant été démontrée dans le cadre des procédures d'autorisation de mise sur le marché de ces produits, le comité a estimé que les temps d'attente sont applicables à tous les produits concernés par cette saisine.

Le rapport bénéfice/risque global pour les médicaments à usage vétérinaire Valbazen et noms associés, ainsi que pour ses produits génériques/hybrides, reste positif sous réserve des changements recommandés dans les informations sur le produit.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant ce qui suit :

- sur la base des données disponibles relatives à la déplétion des résidus, le CVMP a estimé que les temps d'attente pour le lait, la viande et les abats dérivés de bovins traités doivent être modifiés de façon à garantir la sécurité des consommateurs;

- le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque global des produits faisant l'objet de cette procédure demeure positif, sous réserve des modifications des informations sur le produit ;

le CVMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour Valbazen 100 mg/mL suspension orale et noms associés, ainsi que de ses produits génériques/hybrides figurant à l'Annexe I, pour lesquels le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'Annexe III.

Annexe III

Modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé des caractéristiques du produit

4.11 TEMPS D'ATTENTE

Bovins:

Viande et abats: 7 jours

Lait: 84 heures

Étiquetage

8. TEMPS D'ATTENTE

Bovins:

Viande et abats: 7 jours

Lait: 84 heures

Notice

10. TEMPS D'ATTENTE

Bovins:

Viande et abats: 7 jours

Lait: 84 heures