

Prilog I.

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačine veterinarsko-medicinskih proizvoda, životinjskih vrsta, putova primjene, nositelja odobrenja za stavljanje veterinarsko-medicinskih proizvoda u promet u državama članicama

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Austrija	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A- 1210 Wien Österreich	Valbazen 100 mg/ml- Suspension zum Eingeben für Rinder	albendazol	100 mg/ml	Oralna suspenzija	Goveda	Peroralna primjena
Austrija	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol-aniMedica 100 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder	albendazol	100 mg/ml	Oralna suspenzija	Goveda	Peroralna primjena
Austrija	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	Oralna suspenzija	Goveda	Peroralna primjena
Belgija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	albendazol	100 mg/ml	Oralna suspenzija	Goveda	Peroralna primjena
Belgija	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	Oralna suspenzija	Goveda	Peroralna primjena
Bugarska	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	Oralna suspenzija	Goveda, ovce	Peroralna primjena
Bugarska	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	Oralna suspenzija	Goveda, ovce	Peroralna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Hrvatska	Mount Trade d.o.o., Industrijska cesta 13, 43280 Garešnica Croatia	Albix 100 mg/ml, oralna suspencija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	Oralna suspencija	Goveda, ovce	Peroralna primjena
Francuska	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	Valbazen dix	albendazol	100 mg/ml	Oralna suspencija	Goveda	Peroralna primjena
Francuska	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	Oralna suspencija	Goveda	Peroralna primjena
Njemačka	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Germany	Valbazen 10%	albendazol	100 mg/ml	Oralna suspencija	Goveda	Peroralna primjena
Njemačka	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	Oralna suspencija	Goveda	Peroralna primjena
Grčka	Provet S.A. 77, Posidonos Avenue 174 55 Alimos, Attiki Greece	Albendazole/Provet, πόσιμο εναιώρημα 10% w/v	albendazol	100 mg/ml	Oralna suspencija	Telad, ovce, koze	Peroralna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Grčka	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	Oralna suspenzija	Goveda, ovce, koze	Peroralna primjena
Irska	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	Oralna suspenzija	Goveda, ovce	Peroralna primjena
Irska	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	Oralna suspenzija	Goveda	Peroralna primjena
Italija	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	Oralna suspenzija	Goveda, ovce	Peroralna primjena
Italija	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	Oralna suspenzija	Goveda, ovce	Peroralna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Italija	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	Oralna suspenzija	Goveda	Peroralna primjena
Luksemburg	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	albendazol	100 mg/ml	Oralna suspenzija	Goveda	Peroralna primjena
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10	albendazol	100 mg/ml	Oralna suspenzija	Goveda, ovce	Peroralna primjena
Poljska	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	Oralna suspenzija	Goveda	Peroralna primjena
Poljska	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	Oralna suspenzija	Goveda, ovce	Peroralna primjena

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelji odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Poljska	C&H Generics Limited c/o Michael McEvoy and Co Seville House New Dock Street H91CKV0 Galway Ireland	Albex 10%	albendazol	100 mg/ml	Oralna suspenzija	Goveda, ovce	Peroralna primjena
Rumunjska	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	Oralna suspenzija	Goveda	Peroralna primjena
Nizozemska	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	Oralna suspenzija	Goveda	Peroralna primjena

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a

Cjelokupni sažetak znanstvene procjene za veterinarsko-medicinski proizvod Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer oralnu suspenziju i pridružene nazive, uključujući njegove generičke/hibridne proizvode (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Albendazol je višenamjenski anthelmintik širokog spektra koji se primjenjuje za liječenje gastrointestinalnih zaraza oblicima, plućnim glistama i trakavicama te odraslim metilijima *Fasciola hepatica*.

Valbazen i pridruženi nazivi, njegovi generički i hibridni proizvodi oralne su suspenzije koje sadrže 100 mg ili 200 mg albendazola po mililitru. Albendazol kao oralna suspenzija primjenjuje se u goveda najčešće u obliku jednokratne peroralne primjene u preporučenim dozama u rasponu od 7,5 do 15 mg albendazola po kilogramu tjelesne težine.

Zahtjev za „hibridni“ proizvod (zbog razlika u jačini proizvoda) podnesen je na temelju članka 13. stavka 3. Direktive 2001/82/EZ za odobrenje za stavljanje u promet na temelju postupka uzajamnog priznavanja (IE/V/0637/001/MR) za veterinarsko-medicinski proizvod „Albex Gold 200 mg/ml oralna suspenzija za goveda“, s Irskom kao referentnom državom članicom. Referentni veterinarsko-medicinski proizvod je Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer oralna suspenzija (u daljnjem tekstu: Valbazen), koji u promet stavlja Zoetis Belgium S.A. i odobren je u Irskoj od 1994.

Nakon što je pregledala dostupne podatke o reziduama za referentni proizvod Valbazen kako je odobren u Irskoj, Njemačka nije uspjela potvrditi da su trenutačno odobrene karencije od 14 dana za goveđe meso i iznutrice te 72 sata za goveđe mlijeko sigurne za potrošača.

Osim toga, primijećeno je da je Valbazen odobren i u drugim državama članicama te da postoje razlike između utvrđenih karencija za goveda (mlijeko, meso i iznutrice) diljem Europske unije, odnosno između 5 i 28 dana za jestiva tkiva te između 72 i 120 sati za mlijeko. Njemačka je stoga smatrala da je predmet potrebno uputiti Odboru za veterinarsko-medicinske proizvode (CVMP) u interesu zaštite sigurnosti potrošača u Uniji.

Njemačka je od CVMP-a zatražila da pregleda sve dostupne podatke o depleciji rezidua za Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer oralnu suspenziju i pridružene nazive, uključujući njegove generičke/hibridne proizvode, te da preporuči odgovarajuće karencije za liječena goveda.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Kvalitativni i kvantitativni sastav

Pružene informacije za veterinarsko-medicinske proizvode Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer oralnu suspenziju, Albex Gold 200 mg/ml oralnu suspenziju za goveda, Albex 100 mg/ml oralnu suspenziju za goveda, Valbazen 10 % te Cribendazol 100 mg / ml oralnu suspenziju pokazale su da im je sastav u osnovi sličan ili je dokazana bioekvivalencija.

Drugi veterinarsko-medicinski proizvodi obuhvaćeni ovim postupkom upućivanja generički su proizvodi VMP-a Valbazen ili su odobreni kao zahtjevi za „informirani pristanak“ s VMP-om Valbazen kao matičnim proizvodom, za koje se očekuje bioekvivalencija budući da je to utvrđeno u okviru odgovarajućih postupaka odobrenja za stavljanje u promet.

Stoga je CVMP zaključio da se na veterinarsko-medicinske proizvode obuhvaćene ovim postupkom upućivanja može primijeniti zajednička karencija.

Deplecija rezidua

Deplecija rezidua u mesu i iznutricama goveda

Odboru su ustupljena dva ispitivanja deplecije rezidua provedena 2002./2003. odnosno 2007.

Međutim, samo se jedno ispitivanje usklađeno s dobrom laboratorijskom praksom o depleciji rezidua provedeno s VMP-om Valbazen smatralo relevantnim za ovaj postupak te je korišteno za određivanje karencije.

Dvadeset i četiri muška i ženska goveda raspoređena su u šest skupina ($n = 4$). Ispitivani proizvod (Valbazen) primijenjen je s komercijalno dostupnim oralnim pištoljem za raspršivanje u ciljanoj razini doze od 15 mg albendazola po kilogramu tjelesne težine.

Faza ispitivanja na životinjama u načelu se provodi u skladu s VICH GL48¹, s iznimkom tjelesne težine životinja (138 – 224 kg, pri početku aklimatizacije) koja je ispod razine preporučenog raspona tjelesne težine u prethodno navedenim smjernicama (odnosno, ~ 250 do 400 kg za goveda).

Životinje su zaklane 1, 2, 3, 4, 5 i 7 dana nakon liječenja. Uzorci tkiva (jetra, bubrezi, mišići (otprilike 500 g) i mast (otprilike 500 g)) prikupljeni su i pohranjeni na temperaturi nižoj od -20 °C prije analize.

Analiza biljega (markera) rezidua (albendazol sulfoksid, albendazol sulfon i albendazol 2-aminosulfon) provedena je postupkom tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti s detekcijom fluorescencije, a granice kvantifikacije (LOQ) za svaki metabolit bile su 15 µg/kg, osim za albendazol sulfoksid u bubregu, kojem je LOQ imao vrijednost od 80 µg/kg. Istraživanje je provedeno bez dodavanja internog standarda i s pomoću stare analitičke metode, što bi moglo dovesti do nesigurnosti u kvantifikaciji uzoraka.

Rezidue iznad najveće dopuštene količine (NDK) izmjerene su u svim tkivima 1. i 2. dan. Nakon korekcije za stabilnost 3. dan samo je jedna vrijednost rezidua u jetri bila iznad NDK-a.

Stoga se jetra smatrala odlučujućim tkivom za izračunavanje karencije. Ako se koriste sve vrijednosti, statistički pristup nije primjenjiv jer nije uspostavljena linearnost. Međutim, ako se izuzmu određene podatkovne točke (što je u skladu sa smjernicama CVMP-a o određivanju karencija za jestiva tkiva (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev.1)²), zadovoljene su statističke pretpostavke. Ipak, čini se da osim male tjelesne težine životinja i nekih nedostataka u podacima o stabilnosti u smrznutom stanju, postoje još nesigurnosti u pogledu analitičke metode koje je potrebno uzeti u obzir kako bi se izmjerene vrijednosti ispravile i/ili primijenio dostatan faktor sigurnosti.

Odbor smatra da je za određivanje karencije potrebno uzeti u obzir prethodno navedene nesigurnosti pod uvjetom da analitičke nesigurnosti proporcionalno utječu na sve rezidue.

Stoga je CVMP zaključio da je na statistički određenu 5-dnevnu karenciju potrebno primijeniti faktor sigurnosti od 30 %, što bi rezultiralo karencijom od 7 dana (na temelju statistički određene karencije od 5 dana + 30 % faktora sigurnosti).

Podatci o depleciji rezidua u mlijeku goveda

Odboru su ustupljena dva ispitivanja deplecije rezidua provedena 2002. odnosno 2007. Međutim, samo se jedno ispitivanje usklađeno s dobrom laboratorijskom praksom odnosno koje je osiguravalo kvalitetu ispitivanja provedenog na VMP-u Valbazen smatralo relevantnim za ovaj postupak.

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](#)

U ispitivanje je uključeno 20 Holstein Friesian krava u laktaciji (s tjelesnom težinom 470 – 736 kg pri početku aklimatizacije, različite faze laktacije). Životinje su liječene ispitivanim proizvodom (Valbazen) upotrebom komercijalno dostupnog oralnog pištolja za raspršivanje u ciljanoj razini doze od 15 mg albendazola po kilogramu tjelesne težine.

Uzorci mlijeka (poduzorci od 250 ml od ukupnog izmuzenog mlijeka svake krave) prikupljeni su od životinja na dan -1 prije primjene te 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 i 168 sati nakon primjene. Osim toga, uzorci tkiva (cijela jetra, oba bubrega, mišići [cca 500 g mišića slabina], mast [cca 500 g omentalne i bubrežne masti]) prikupljeni su od četiri životinje, žrtvovane 168 sati nakon primjene.

Rezidue albendazola (kao albendazol sulfoksid, albendazol sulfon i amino-albendazol sulfon) kvantificirane su validiranim testom tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti s detekcijom fluorescencije, s LOQ od 15 µg/kg za svaki metabolit. Istraživanje je provedeno bez dodavanja internog standarda, s pomoću stare analitičke metode. To može dovesti do nesigurnosti u kvantifikaciji uzoraka.

Rezidue iznad razine NDK-a izmjerene su u mlijeku do 60 sati nakon primjene.

Na temelju statističkog pristupa, razmotrena je karenција od 75 sati za mlijeko liječenih životinja ali, u skladu s napomenom CVMP-a za smjernice o određivanju karenција za mlijeko (EMA/CVMP/473/1998)³, karenciju je potrebno zaokružiti na sljedeći 12-satni interval mužnje.

Stoga je Odbor zaključio da bi karenција za mlijeko trebala biti 84 sata (statistički pristup zaokružen na sljedeći 12-satni interval mužnje).

3. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

Od CVMP-a zatraženo je da pregleda sve dostupne podatke o depleciji rezidua za veterinarsko-medicinski proizvod Valbazen i pridružene nazive, uključujući njegove generičke/hibridne proizvode i da preporuči odgovarajuće karencije za mlijeko, meso i iznutrice dobivene od liječenih goveda.

Procjena koristi

Budući da djelotvornost predmetnih veterinarsko-medicinskih proizvoda u goveda nije posebno procijenjena u okviru ovog postupka upućivanja, veterinarsko-medicinski proizvodi koji se procjenjuju smatraju se učinkovitim u goveda za liječenje gastrointestinalnih zaraza oblicima, plućnim glistama i trakavicama te odraslim metiljima *Fasciola hepatica*. Preporučena doza je u rasponu od 7,5 do 15 mg albendazola po kilogramu tjelesne težine.

Procjena rizika

Kvaliteta, sigurnost ciljne životinje, sigurnost potrošača i rizik za okoliš za predmetne VMP-ove nisu procijenjeni u ovom postupku upućivanja. Nadalje, bioekvivalencija nije procijenjena za generičke i hibridne proizvode (uključujući proizvode s različitom koncentracijom djelatne tvari u usporedbi s referentnim proizvodom) jer je to učinjeno u odgovarajućim postupcima odobrenja za stavljanje u promet.

Utvrđen je rizik u vezi s različitim duljinama odobrenih karenција za goveda (mlijeko, meso i iznutrice) u različitim državama članicama, što za neke veterinarsko-medicinske proizvode može biti nedovoljno kako bi koncentracije markera rezidua albendazola pale ispod odgovarajućih NDK-ova u jestivim

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

tkivima i mlijeku, te time predstavljaju rizik za potrošače nakon peroralnog unosa prehrambenih proizvoda od goveda liječenih tim proizvodima.

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

Na temelju dostupnih podataka utvrđene su revidirane karencije za Valbazen i pridružene nazive, uključujući njegove generičke/hibridne proizvode:

Goveda

Meso i iznutrice: 7 dana

Mlijeko: 84 sata

Te karencije smatraju se primjerenima za osiguravanje sigurnosti potrošača.

Ocjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

Uzimajući u obzir razloge za postupak upućivanja i dostupne podatke, CVMP smatra da je karencije za goveda potrebno izmijeniti kako je predloženo kako bi se zajamčila sigurnost potrošača.

Budući da je bioekvivalencija generičkih i hibridnih proizvoda (uključujući proizvode s različitim koncentracijama djelatne tvari) utvrđena u okviru postupaka odobrenja za stavljanje u promet tih proizvoda, Odbor smatra da su karencije primjenjive na sve proizvode na koje se odnosi ovaj postupak upućivanja

Ukupni omjer koristi i rizika za veterinarsko-medicinski proizvod Valbazen i pridružene nazive te njegove generičke/hibridne proizvode ostaje pozitivan uz preporučene izmjene informacija o VMP-u.

Razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a, označavanja i upute o VMP-u

Budući da:

- na temelju dostupnih podataka o depleciji rezidua CVMP smatra da bi karencije za mlijeko, meso i iznutrice liječenih goveda trebalo izmijeniti kako bi se zajamčila sigurnost potrošača;
- CVMP smatra da ukupni omjer koristi i rizika za VMP-ove u okviru ovog postupka ostaje pozitivan uz izmjene informacija o VMP-u;

CVMP preporučuje izmjenu odobrenja za stavljanje u promet Valbazen 100 mg/ml oralne suspenzije i pridruženih naziva, uključujući njegove generičke/hibridne proizvode, kako su navedeni u Prilogu I., za koje su sažetak opisa svojstava, označavanje i uputa o VMP-u navedeni u Prilogu III.

Prilog III.

Izmjene odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava, označavanja i upute o VMP-u

Sažetak opisa svojstava VMP-a

4.11 Karencija(e)

Goveda:

Meso i iznutrice: 7 dana

Mlijeko: 84 sata

Označavanje

8. KARENCIJA(E)

Goveda:

Meso i iznutrice: 7 dana

Mlijeko: 84 sata

Uputa o VMP-u

10. KARENCIJA(E)

Goveda:

Meso i iznutrice: 7 dana

Mlijeko: 84 sata