

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, della via di somministrazione e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A- 1210 Wien Österreich	Valbazen 100 mg/ml- Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale
Austria	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol-aniMedica 100 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale
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	Albendazolo	200 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale
Belgio	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale
Belgio	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex 200 mg/ml oral suspension for cattle	Albendazolo	200 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale
Bulgaria	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Gardal 10%	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Bulgaria	Asklep-Pharma Ltd., Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Bulgaria	Albex BG 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Uso orale
Croazia	Mount Trade d.o.o., Industrijska cesta 13, 43280 Garešnica Croatia	Albix 100 mg/ml, oralna suspenzija za goveda i ovce	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Uso orale
Francia	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	Valbazen dix	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale
Francia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml suspension buvable pour bovins	Albendazolo	200 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale
Germania	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Germany	Valbazen 10%	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Germania	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml Oral Suspension for Cattle	Albendazolo	200 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale
Grecia	Provet S.A. 77, Posidonos Avenue 174 55 Alimos, Attiki Greece	Albendazole/Provet, πόσιμο εναιώρημα 10% w/v	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Vitelli, ovini, caprini	Uso orale
Grecia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Πόσιμο εναιώρημα 10% w/v/	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini, caprini	Uso orale
Irlanda	Zoetis Belgium S.A. 2nd Floor, Building 10, Cherrywood Business Park, Loughlinstown, Co Dublin, Ireland	Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Uso orale
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml oral suspension for cattle	Albendazolo	200 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Italia	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria 41M 00192 Roma Italy	Valbazen 100 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Uso orale
Italia	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Uso orale
Italia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml sospensione orale per bovini	Albendazolo	200 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale
Lussemburgo	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Polonia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml oral suspension for cattle	Albendazolo	200 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale
Polonia	ZoetisPolska Sp. z.o.o Postępu 17B, 02-676 Warszawa Poland	Valbazen 10%, 10 g/100 ml zawiesina doustna dla bydla i owiec	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Uso orale
Polonia	C&H Generics Limited c/o Michael McEvoy and Co Seville House New Dock Street H91CKV0 Galway Ireland	Albex 10%	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini, ovini	Uso orale
Romania	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	Albendazolo	100 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Paesi Bassi	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd IDA Industrial Estate Dublin Road, Loughrea Co Galway H62 H771 Ireland	Albex Gold 200 mg/ml, orale suspensie voor runderen	Albendazolo	200 mg/ml	Sospensione orale	Bovini	Uso orale

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Sintesi generale della valutazione scientifica di Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer sospensione orale e denominazioni associate, compresi i relativi prodotti generici/ibridi (vedere allegato I)

1. Introduzione

Albendazolo è un antelmintico polivalente ad ampio spettro utilizzato nel trattamento di infestazioni gastrointestinali da nematodi, strongili polmonari, cestodi e trematodi nonché distomi adulti di *Fasciola hepatica*.

Valbazen e denominazioni associate, relativi prodotti generici e ibridi sono sospensioni orali che contengono 100 mg o 200 mg di albendazolo per ml. Albendazolo sotto forma di sospensione orale viene utilizzato nei bovini più spesso in singola somministrazione per bocca a dosaggi raccomandati compresi tra 7,5 e 15 mg per kg di peso corporeo.

Ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 3, della direttiva 2001/82/CE, è stata presentata una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio "ibrida" (dovuta alle differenze di dosaggio del prodotto) in forza della procedura di mutuo riconoscimento (IE/V/0637/001/MR) per il medicinale veterinario "Albex Gold 200 mg/ml sospensione orale per bovini", con l'Irlanda in qualità di Stato membro di riferimento. Il medicinale veterinario di riferimento è Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer sospensione orale (di seguito denominato Valbazen), commercializzato da Zoetis Belgium S.A. e autorizzato in Irlanda dal 1994.

Dopo aver riesaminato i dati disponibili sui residui per il prodotto di riferimento "Valbazen" autorizzato in Irlanda, la Germania non è stata in grado di confermare che i tempi di attesa attualmente autorizzati di 14 giorni per carne e visceri di bovini e di 72 ore per il latte vaccino siano sicuri per il consumatore.

Inoltre, è stato constatato che "Valbazen" è autorizzato anche in altri Stati membri e che vi erano differenze tra i tempi di attesa stabiliti per i bovini (latte, carne e visceri) in tutta l'Unione europea, ovvero tra 5 e 28 giorni per i tessuti edibili e tra 72 e 120 ore per il latte. Pertanto, la Germania ha ritenuto necessario deferire la questione al comitato per i medicinali veterinari (CVMP), nell'interesse della tutela della sicurezza dei consumatori nell'Unione.

La Germania ha chiesto al CVMP di riesaminare tutti i dati disponibili sulla deplezione dei residui per Valbazen Total Spectrum Wormer 100 mg/ml sospensione orale e denominazioni associate, compresi i relativi prodotti generici/ibridi, e di raccomandare tempi di attesa appropriati per i bovini trattati.

2. Discussione dei dati disponibili

Composizione qualitativa e quantitativa

In base rispettivamente alle informazioni e alle prove fornite, Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer sospensione orale, Albex Gold 200 mg/ml sospensione orale per bovini, Albex 100 mg/ml sospensione orale per bovini, Valbazen 10% e Cribendazol 100 mg/ml sospensione orale hanno una composizione essenzialmente simile o sono bioequivalenti.

Altri medicinali veterinari inclusi nel presente deferimento sono prodotti generici di Valbazen o sono stati autorizzati come domande di "consenso informato" con Valbazen come prodotto originario; per tali medicinali si prevede una bioequivalenza dato che è stata dimostrata nell'ambito delle rispettive procedure di autorizzazione all'immissione in commercio.

Di conseguenza, il CVMP ha ritenuto di poter applicare un tempo di attesa comune a tutti i medicinali veterinari interessati dalla presente procedura di deferimento.

Deplezione dei residui

Deplezione dei residui nella carne e nei visceri di bovini

Sono stati messi a disposizione del comitato due studi sulla deplezione dei residui condotti rispettivamente nel 2002/2003 e nel 2007. Tuttavia, solo uno studio sulla deplezione dei residui condotto su Valbazen e conforme alla buona pratica di laboratorio (BPL) è stato considerato rilevante ai fini della presente procedura ed è stato utilizzato per la determinazione del tempo di attesa.

Ventiquattro bovini maschi e femmine destinati alla macellazione sono stati assegnati a sei gruppi ($n = 4$). Il prodotto in esame (Valbazen) è stato somministrato con una pistola dosatrice per somministrazioni orali disponibile in commercio a un livello di dose di riferimento pari a 15 mg di albendazolo per kg di peso corporeo.

In linea di principio, la fase animale dello studio è condotta nel rispetto delle linee guida VICH GL48¹, ad eccezione del peso corporeo degli animali (138-224 kg, all'inizio del periodo di acclimatazione) che è inferiore all'intervallo di peso corporeo raccomandato nelle linee guida summenzionate (ossia ~ 250-400 kg per i bovini destinati alla macellazione).

Gli animali sono stati macellati 1, 2, 3, 4, 5 e 7 giorni dopo il trattamento. Sono stati prelevati campioni di tessuto [fegato, rene, muscolo (circa 500 g) e grasso (circa 500 g)], che sono stati conservati a temperatura inferiore a -20 °C fino al momento dell'analisi.

L'analisi dei residui marcatori (solfossido di albendazolo, solfone di albendazolo e albendazolo 2-amminosolfone) è stata effettuata mediante cromatografia liquida ad alte prestazioni per mezzo di un rivelatore a fluorescenza con un limite di quantificazione (LOQ) di 15 µg/kg per ciascun metabolita, ad eccezione del solfossido di albendazolo nel rene, che aveva un LOQ di 80 µg/kg. Lo studio è stato condotto senza l'aggiunta di uno standard interno e con un vecchio metodo analitico, fattore che potrebbe comportare incertezze nella quantificazione dei campioni.

Il giorno 1 e 2 sono stati rilevati residui al di sopra dei limiti massimi (LMR) in tutti i tessuti. Previa correzione della stabilità al giorno 3, solo un valore dei residui nel fegato è risultato al di sopra dei LMR.

Pertanto, il fegato è stato considerato il tessuto determinante per il calcolo del tempo di attesa. Se si utilizzano tutti i valori, l'approccio statistico non è applicabile perché non è indicata la linearità. Tuttavia, se si escludono alcuni punti di dati [in sintonia con le linee guida del CVMP sulla determinazione dei tempi di attesa per i tessuti commestibili (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev.1)²], le ipotesi statistiche sono soddisfatte. Malgrado ciò, sembra che per correggere i valori rilevati e/o applicare un fattore di sicurezza sufficiente, oltre al basso peso corporeo degli animali e ad alcune carenze relative ai dati di stabilità congelati, si dovrebbero prendere in considerazione ulteriori incertezze relative al metodo analitico.

Il comitato ha ritenuto che nel determinare il tempo di attesa si dovessero prendere in considerazione le incertezze summenzionate, a condizione che tutti i residui fossero influenzati in maniera proporzionale dalle incertezze analitiche.

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](#)

Pertanto, il CVMP ha concluso che occorre applicare un fattore di sicurezza del 30 % al tempo di attesa di 5 giorni determinato statisticamente, che si traduce in un tempo di attesa di 7 giorni (in base al tempo di attesa determinato statisticamente di 5 giorni + 30 % di sicurezza).

Deplezione dei residui nel latte vaccino

Sono stati messi a disposizione del comitato due studi sulla deplezione dei residui condotti rispettivamente nel 2002 e nel 2007. Tuttavia, solo uno studio condotto su Valbazen e conforme alla buona pratica di laboratorio/garanzia di qualità è stato considerato rilevante ai fini della presente procedura.

Sono state incluse venti vacche Holstein Friesian in allattamento (di peso corporeo compreso tra 470 e 736 kg all'inizio del periodo di acclimatazione, in diverse fasi di lattazione). Gli animali sono stati trattati con il prodotto in esame (Valbazen) usando una pistola dosatrice per somministrazioni orali disponibile in commercio a un livello di dose di riferimento pari a 15 mg di albendazolo per kg di peso corporeo.

Dagli animali sono stati prelevati campioni di latte (campioni compenetranti da 250 ml da tutte le mungiture di ciascuna vacca) il giorno -1 prima della somministrazione, e a 12, 24, 36, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156, 48 e 168 ore dopo la somministrazione. Inoltre, sono stati prelevati campioni di tessuto [fegato intero, entrambi i reni, muscoli (circa 500 g di muscolo lombare), e grasso (circa 500 g di grasso omentale e renale)] da quattro animali macellati 168 ore dopo la somministrazione.

I residui di albendazolo (come solfossido di albendazolo, solfone di albendazolo e albendazolo ammino solfone) sono stati quantificati mediante un saggio di cromatografia liquida ad alta prestazione convalidato per mezzo di un rivelatore a fluorescenza, con un LOQ di 15 µg/kg per ciascun metabolita. Lo studio è stato condotto senza aggiunta di uno standard interno, con un vecchio metodo analitico, fattore che può comportare incertezze nella quantificazione dei campioni.

Nel latte sono stati rilevati residui superiori al LMR fino a 60 ore dopo la somministrazione.

In base all'approccio statistico, è stato considerato un tempo di attesa di 75 ore per il latte di animali trattati che tuttavia, secondo la nota orientativa del CVMP sulla determinazione dei tempi di attesa per il latte (EMA/CVMP/473/1998)³, deve essere arrotondato all'intervallo di mungitura successivo di 12 ore.

Pertanto, il comitato ha concluso che il tempo di attesa per il latte deve essere di 84 ore (approccio statistico arrotondato al successivo intervallo di mungitura di 12 ore).

3. Valutazione rischio/beneficio

Introduzione

Al CVMP è stato richiesto di riesaminare tutti i dati disponibili sulla deplezione dei residui di Valbazen e denominazioni associate, compresi i relativi prodotti generici/ibridi, e di raccomandare tempi di attesa appropriati per latte, carne e visceri di bovini trattati.

Valutazione del beneficio

Sebbene l'efficacia dei prodotti in questione nei bovini non sia stata valutata in modo specifico nell'ambito del presente deferimento, si ritiene che i medicinali veterinari in esame siano efficaci nei bovini per il trattamento di infestazioni gastrointestinali da nematodi, strongili polmonari, cestodi e trematodi nonché distomi adulti di *Fasciola hepatica*. La dose raccomandata è compresa tra 7,5 e 15 mg di albendazolo per kg di peso corporeo.

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

Valutazione del rischio

La qualità, la sicurezza degli animali di destinazione, la sicurezza degli utilizzatori e il rischio ambientale per i medicinali veterinari interessati non sono stati valutati nella presente procedura di deferimento. Inoltre, per i prodotti generici e ibridi (inclusi i prodotti con concentrazione diversa di principio attivo rispetto al prodotto di riferimento), non è stata valutata la bioequivalenza poiché tale valutazione era già stata effettuata nell'ambito delle rispettive procedure di autorizzazione all'immissione in commercio.

È stato individuato un rischio relativo alla diversa durata dei tempi di attesa autorizzati per i bovini (latte, carne e visceri) nei vari Stati membri, che, per alcuni medicinali veterinari, potrebbero non essere sufficienti a consentire ai residui degli stessi marcatori di albendazolo di scendere al di sotto dei rispettivi LMR in tutti i tessuti edibili e nel latte, mettendo così a rischio i consumatori dopo l'assunzione orale di alimenti da bovini trattati con tali prodotti.

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Sulla base dei dati disponibili, sono stati stabiliti i seguenti tempi di attesa rivisti per Valbazen e denominazioni associate, compresi i relativi prodotti generici/ibridi:

bovini

carne e visceri: 7 giorni

latte: 84 ore

Questi tempi di attesa sono considerati adeguati a garantire la sicurezza dei consumatori.

Valutazione e conclusioni sul rapporto beneficio/rischio

Dopo aver esaminato i motivi del deferimento e i dati disponibili, il CVMP ha concluso che, per garantire la sicurezza dei consumatori, il tempo di attesa in riferimento ai bovini trattati debba essere modificato come da raccomandazione.

Poiché la bioequivalenza dei prodotti generici e ibridi (inclusi i prodotti con concentrazioni diverse di principio attivo) è stata dimostrata nell'ambito delle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio per tali prodotti, il comitato ha ritenuto che i tempi di attesa siano applicabili a tutti i medicinali interessati dal presente deferimento.

Il rapporto beneficio/rischio complessivo dei medicinali veterinari Valbazen e denominazioni associate, compresi i relativi prodotti generici/ibridi rimane favorevole, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto.

Motivi per la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

Considerando che

- sulla base dei dati disponibili sulla deplezione dei residui, il CVMP ha ritenuto che i tempi di attesa per latte, carne e visceri derivanti da bovini trattati debbano essere modificati per garantire la sicurezza dei consumatori;
- il CVMP ha ritenuto che il rapporto beneficio/rischio complessivo dei medicinali oggetto della presente procedura rimanga favorevole, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto;

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio di Valbazen 100 mg/ml sospensione orale e denominazioni associate, compresi i relativi prodotti generici/ibridi, di cui all'allegato I, per i quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo sono riportati nell'allegato III.

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.11 Tempo(i) di attesa

Bovini:

carne e visceri: 7 giorni

latte: 84 ore

Etichettatura

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Bovini:

carne e visceri: 7 giorni

latte: 84 ore

Foglietto illustrativo

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Bovini:

carne e visceri: 7 giorni

latte: 84 ore