

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkten van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningsweg en houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Oostenrijk	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A- 1210 Wien Österreich	Valbazen 100 mg/ml- Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
Oostenrijk	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol-aniMedica 100 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
Oostenrijk	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	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
België	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
België	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	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
Bulgarije	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxtmeer The Netherlands	Gardal 10%	Albendazol	100 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal gebruik
Bulgarije	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	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Kroatië	Mount Trade d.o.o., Industrijska cesta 13, 43280 Garešnica Croatia	Albix 100 mg/ml, oralna suspensija za goveda i ovce	Albendazol	100 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal gebruik
Frankrijk	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	Valbazen dix	Albendazol	100 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
Frankrijk	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	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
Duitsland	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Germany	Valbazen 10%	Albendazol	100 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
Duitsland	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	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
Griekenland	Provet S.A. 77, Posidonos Avenue 174 55 Alimos, Attiki Greece	Albendazole/Provet, πόσιμο εναιώρημα 10% w/v	Albendazol	100 mg/ml	Orale suspensie	Kalveren, schapen, geiten	Oraal gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Griekenland	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	Orale suspensie	Runderen, schapen, geiten	Oraal gebruik
Ierland	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	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal gebruik
Ierland	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	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
Italië	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	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal gebruik
Italië	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	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Italië	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	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
Luxemburg	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10	Albendazol	100 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal gebruik
Polen	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	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
Polen	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	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal gebruik

EU-/EER-lidstaat	Houders van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Polen	C&H Generics Limited c/o Michael McEvoy and Co Seville House New Dock Street H91CKV0 Galway Ireland	Albex 10%	Albendazol	100 mg/ml	Orale suspensie	Runderen, schapen	Oraal gebruik
Roemenië	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	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik
Nederland	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	Orale suspensie	Runderen	Oraal gebruik

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer orale suspensie en verwante namen, met inbegrip van de generieke/hybride vormen ervan (zie bijlage I)

1. Inleiding

Albendazol is een breedspectrum multifunctioneel anthelminthicum dat wordt gebruikt voor de behandeling van gastro-intestinale infestaties met rondwormen, longwormen en lintwormen en volwassen leverbotten (*Fasciola hepatica*).

Valbazen en verwante namen en de generieke/hybride vormen ervan zijn orale suspensies die 100 mg of 200 mg albendazol per ml bevatten. Albendazol als orale suspensie wordt bij runderen meestal gebruikt voor eenmalige orale toediening in de aanbevolen dosering variërend van 7,5 tot 15 mg albendazol per kg lichaamsgewicht.

Er werd een 'hybride' aanvraag (vanwege verschillen in sterkte van het geneesmiddel) krachtens artikel 13, lid 3, van Richtlijn 2001/82/EG ingediend voor een vergunning voor het in de handel brengen via de procedure van wederzijdse erkenning (IE/V/0637/001/MR) voor het geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik 'Albex Gold 200 mg/ml orale suspensie voor runderen', met Ierland als rapporterende lidstaat. Het referentiediergeneesmiddel is Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer orale suspensie (hierna Valbazen genoemd) dat door Zoetis Belgium S.A. in de handel wordt gebracht en sinds 1994 in Ierland is goedgekeurd.

Na beoordeling van de beschikbare residugegevens voor het referentiegeneesmiddel 'Valbazen' zoals dat werd goedgekeurd in Ierland, kon Duitsland niet bevestigen dat de momenteel goedgekeurde wachttijden van 14 dagen voor (orgaan)vlees van runderen en 72 uur voor melk van runderen veilig zijn voor de consument.

Bovendien werd opgemerkt dat 'Valbazen' ook in andere lidstaten is goedgekeurd en dat er verschillen bestonden tussen de in de lidstaten vastgestelde wachttijden voor runderen (melk en (orgaan)vlees), dat wil zeggen tussen 5 en 28 dagen voor eetbare weefsels en tussen 72 en 120 uur voor melk. Duitsland was derhalve van oordeel dat de zaak in het belang van de bescherming van de veiligheid van de consument in de Unie moest worden verwezen naar het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP).

Duitsland verzocht het CVMP alle beschikbare residuepleetiegegevens voor Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer orale suspensie en verwante namen, met inbegrip van de generieke/hybride vormen ervan, te beoordelen en passende wachttijden voor behandelde runderen aan te bevelen.

2. Bespreking van de beschikbare gegevens

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Uit de overgelegde informatie voor Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer orale suspensie, Albex 200 mg/ml orale suspensie voor runderen, Albex 100 mg/ml orale suspensie voor runderen, Valbazen 10% en Cribendazol 100 mg/ml orale suspensie bleek dat de samenstelling in wezen vergelijkbaar is of dat de bio-equivalentie bewezen is.

Andere in deze verwijzing opgenomen geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik zijn generieke vormen van Valbazen of zijn goedgekeurd als aanvragen op basis van 'geïnformeerde toestemming' met Valbazen als oorspronkelijk product, waarvoor bio-equivalentie verwacht wordt, aangezien die

binnen de respectieve procedures voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen werd aangetoond.

Daarom concludeerde het CVMP dat een gemeenschappelijke wachttijd kan worden toegepast voor alle geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft.

Residuepletie

Residuepletie in (orgaan)vlees van runderen

Er werden twee residuepletieonderzoeken, die in respectievelijk 2002/2003 en 2007 waren uitgevoerd, ter beschikking gesteld van het Comité. Slechts één residuepletieonderzoek dat conform goede laboratoriumpraktijken was uitgevoerd met Valbazen, werd echter relevant geacht voor deze procedure en gebruikt voor het bepalen van de wachttijd.

Vierentwintig mannelijke en vrouwelijke vleesrunderen werden ingedeeld in zes groepen (n=4). Het onderzoeksmiddel (Valbazen) werd toegediend met een commercieel beschikbare orale drench-gun met een streefdosis van 15 mg albendazol per kg lichaamsgewicht.

De dierfase van het onderzoek wordt in principe overeenkomstig VICH GL48¹ uitgevoerd, met uitzondering van het lichaamsgewicht van de dieren (138-224 kg, bij aanvang van de acclimatisatie), dat onder het in het bovengenoemde richtsnoer aanbevolen lichaamsgewichtsbereik ligt (dat wil zeggen ~250 tot 400 kg voor vleesrunderen).

De dieren werden 1, 2, 3, 4, 5 en 7 dagen na toediening geslacht. Er werden weefselmonsters (lever, nieren, spieren (ca. 500 g) en vet (ca. 500 g)) verzameld en deze werden voorafgaand aan de analyse bewaard onder -20°C.

Er werd een analyse van het markerresidu (albendazolsulfoxide, albendazolsulfon en albendazol-2-aminosulfon) uitgevoerd door middel van hogedrukvlloeistofchromatografie met fluorescentiedetectie met een bepalingsgrens (LOQ) van 15 µg/kg voor elke metabooliet, behalve albendazolsulfoxide in de nieren, waarvoor de LOQ 80 µg/kg was. Het onderzoek werd uitgevoerd zonder toevoeging van een interne norm en volgens een oude analysemethode, wat kan leiden tot onzekerheden bij de kwantificering van de monsters.

Op dag 1 en 2 werden in alle weefsels residuen boven de maximumwaarden voor residuen (MRL's) gemeten. Na correctie voor stabiliteit op dag 3 was slechts één residuwaarde in de lever hoger dan de MRL.

De lever werd derhalve beschouwd als het voor de berekening van de wachttijd bepalende weefsel. Als alle waarden worden gebruikt, is de statistische benadering niet van toepassing omdat er geen sprake is van lineariteit. Als echter enkele gegevenspunten worden uitgesloten (wat in overeenstemming is met het CVMP-richtsnoer inzake de bepaling van wachttijden voor eetbare weefsels (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev.1)²), wordt voldaan aan de statistische aannames. Desalniettemin lijkt het erop dat er naast het lage lichaamsgewicht van de dieren en enkele tekortkomingen met betrekking tot de gegevens over de stabiliteit in bevroren toestand meer onzekerheden bestaan in verband met de analytische methode die geacht zou moeten worden de gemeten waarden te corrigeren en/of te voorzien in een toereikende veiligheidsfactor.

Het Comité was van oordeel dat bij de bepaling van de wachttijd rekening dient te worden gehouden met de hierboven vermelde onzekerheden, mits de analytische onzekerheden een evenredig effect hebben op alle residuen.

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](#)

Daarom concludeerde het CVMP dat een veiligheidsfactor van 30% moet worden toegepast op de statistisch vastgestelde wachttijd van 5 dagen, resulterend in een wachttijd van 7 dagen (op basis van de statistisch vastgestelde wachttijd van 5 dagen + 30% veiligheidsfactor).

Residuepletie in melk van runderen

Er werden twee residuepletieonderzoeken, die in respectievelijk 2002 en 2007 waren uitgevoerd, ter beschikking gesteld van het Comité. Slechts één onderzoek dat conform goede laboratoriumpraktijken/kwaliteitsgarantie was uitgevoerd met Valbazen, werd echter relevant geacht voor deze procedure.

Er werden twintig lacterende Holstein-Friesian-koeien (met een lichaamsgewichtsbereik van 470-736 kg bij aanvang van de acclimatisatie, verschillend lactatiestadium) in het onderzoek opgenomen. De dieren werden met het onderzoeksgeneesmiddel (Valbazen) behandeld met behulp van een commercieel beschikbare orale drench-gun met een streefdosis van 15 mg albendazol per kg lichaamsgewicht.

Er werden melkmonsters (submonsters van 250 ml van de totale melkbeurt van elke koe) bij de dieren afgenomen op dag -1 vóór toediening en 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 en 168 uur na toediening. Daarnaast werden er na de slacht 168 uur na toediening van vier dieren monsters van weefsel (hele lever, beide nieren, spieren [ca. 500 g lendenspier], vet [ca. 500 g omentaal en niervet] verzameld.

De residuen van albendazol (als albendazolsulfoxide, albendazolsulfon en amino-albendazolsulfon) werden gekwantificeerd door middel van een gevalideerde hogedrukvlloeistofchromatografie-analyse met fluorescentiedetectie, met een LOQ van 15 µg/kg voor elke metabooliet. Het onderzoek werd uitgevoerd zonder toevoeging van een interne norm, volgens een oude analysemethode. Dit kan leiden tot onzekerheden wat betreft de kwantificering van de monsters.

Tot 60 uur na toediening werden er in melk residuen boven de MRL gemeten.

Op basis van de statistische benadering werd een wachttijd van 75 uur voor melk van behandelde dieren overwogen, maar volgens het CVMP-richtsnoer inzake de bepaling van wachttijden voor melk (EMA/CVMP/473/1998)³ moet de wachttijd worden afgerond naar het eerstvolgende melkinterval van 12 uur.

Daarom concludeerde het Comité dat de wachttijd voor melk 84 uur dient te zijn (statistische benadering afgerond naar het eerstvolgende melkinterval van 12 uur).

3. Baten-risicobeoordeling

Inleiding

Het CVMP werd verzocht om alle beschikbare residuepletiegegevens voor Valbazen en verwante namen, met inbegrip van de generieke/hybride vormen ervan, te beoordelen en passende wachttijden voor melk en (orgaan)vlees afkomstig van behandelde runderen aan te bevelen.

Beoordeling van de voordelen

Hoewel de werkzaamheid van de betrokken producten bij runderen in het kader van deze verwijzingsprocedure niet specifiek is beoordeeld, worden de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die hier worden beoordeeld werkzaam geacht bij runderen voor de behandeling van gastro-intestinale infestaties met rondwormen, longwormen en lintwormen en volwassen leverbotten (*Fasciola hepatica*). De aanbevolen dosis varieert van 7,5 tot 15 mg albendazol per kg lichaamsgewicht.

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

Risicobeoordeling

In deze verwijzingsprocedure zijn de kwaliteit, de doeldiergeveiligheid, de veiligheid voor de gebruiker en het milieurisico voor de betrokken geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik niet beoordeeld. Bovendien werd de bio-equivalentie voor generieke en hybride producten (waaronder producten met andere concentraties van de werkzame stof dan het referentiegeneesmiddel) niet beoordeeld, aangezien dit was gedaan binnen de respectieve procedures voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen.

Er is een risico vastgesteld met betrekking tot de verschillende goedgekeurde wachttijden voor runderen (melk en (orgaan)vlees) in verschillende lidstaten, die voor sommige geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik mogelijk niet toereikend zijn om residuen van het markerresidu van albendazol in eetbare weefsels en melk te laten dalen tot onder de respectieve MRL's, waardoor de consument na orale inname van voedingsmiddelen afkomstig van runderen die met deze producten werden behandeld, aan een risico wordt blootgesteld.

Risicobeheer of risicobeperkende maatregelen

Op basis van de beschikbare gegevens zijn herziene wachttijden vastgesteld voor Valbazen en verwante namen, met inbegrip van de generieke/hybride vormen ervan:

Runderen

(Orgaan)vlees: 7 dagen

Melk: 84 uur

Deze wachttijden worden toereikend geacht om de veiligheid voor de consument te garanderen.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Na de redenen voor deze verwijzing en de beschikbare gegevens te hebben overwogen, heeft het CVMP geconcludeerd dat de wachttijden voor runderen dienen te worden gewijzigd zoals aanbevolen om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

Aangezien bio-equivalentie van de generieke en hybride producten (waaronder producten met andere concentraties van de werkzame stof) werd aangetoond binnen de procedures voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen van deze producten, was het Comité van oordeel dat de wachttijden van toepassing zijn op alle producten waarop deze verwijzing betrekking heeft.

De algehele baten-risicoverhouding voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik Valbazen en verwante namen, met inbegrip van de generieke/hybride vormen ervan, blijft positief, mits de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie worden opgenomen.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende hetgeen volgt:

- op grond van de beschikbare residuepletiegegevens was het CVMP van oordeel dat de wachttijden voor melk en (orgaan)vlees afkomstig van behandelde runderen dienen te worden gewijzigd om de veiligheid voor de consument te waarborgen;
- het CVMP oordeelde dat de algehele baten-risicoverhouding voor de aan deze procedure onderworpen producten positief blijft, op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer orale suspensie en verwante namen, met inbegrip van de generieke/hybride vormen ervan (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

Bijlage III

Wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Samenvatting van de productkenmerken

4.11 Wachttime(en)

Runderen:

(Orgaan)vlees: 7 dagen

Melk: 84 uur

Etikettering

8. WACHTTIJD(EN)

Runderen:

(Orgaan)vlees: 7 dagen

Melk: 84 uur

Bijsluiter

10. WACHTTIJD(EN)

Runderen:

(Orgaan)vlees: 7 dagen

Melk: 84 uur