

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, via de administração, titulares das autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Áustria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A- 1210 Wien Österreich	Valbazen 100 mg/ml- Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Via oral
Áustria	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol-aniMedica 100 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Via oral
Áustria	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	Suspensão oral	Bovinos	Via oral
Bélgica	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Via oral
Bélgica	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	Suspensão oral	Bovinos	Via oral
Bulgária	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Gardal 10%	Albendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Bulgária	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	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Via oral
Croácia	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	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Via oral
França	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	Valbazen dix	Albendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Via oral
França	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	Suspensão oral	Bovinos	Via oral
Alemanha	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Germany	Valbazen 10%	Albendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Alemanha	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	Suspensão oral	Bovinos	Via oral
Grécia	Provet S.A. 77, Posidonos Avenue 174 55 Alimos, Attiki Greece	Albendazole/Provet, πόσιμο εναιώρημα 10% w/v	Albendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	Vitelos, ovinos, caprinos	Via oral
Grécia	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	Suspensão oral	Bovinos, ovinos, caprinos	Via oral
Irlanda	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	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Via oral
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	Albendazol	200 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Via oral
Itália	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	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Itália	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	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Via oral
Itália	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	Suspensão oral	Bovinos	Via oral
Luxemburgo	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos	Via oral
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10	Albendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Via oral
Polónia	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	Suspensão oral	Bovinos	Via oral
Polónia	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	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titulares das autorizações de introdução no mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Polónia	C&H Generics Limited c/o Michael McEvoy and Co Seville House New Dock Street H91CKV0 Galway Ireland	Albex 10%	Albendazol	100 mg/ml	Suspensão oral	Bovinos, ovinos	Via oral
Roménia	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	Suspensão oral	Bovinos	Via oral
Países Baixos	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	Suspensão oral	Bovinos	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento

Resumo da avaliação científica de Valbazen 100 mg/ml anti-helmíntico de largo espectro suspensão oral e nomes associados, incluindo os seus medicamentos genéricos/híbridos (ver Anexo I)

1. Introdução

O albendazol é um anti-helmíntico multifuncional de largo espectro utilizado no tratamento de infestações gastrointestinais por nemátodos, vermes pulmonares, céstodos e tremátodos da espécie *Fasciola hepatica* (adultos).

Valbazen e nomes associados, os seus medicamentos genéricos e híbridos, são suspensões orais que contêm 100 mg ou 200 mg de albendazol por ml. O albendazol em suspensão oral é utilizado em bovinos na maioria das vezes como administração oral única em dosagens recomendadas que variam entre 7,5 e 15 mg de albendazol por kg de peso corporal.

Foi apresentado um pedido «híbrido» (devido a diferenças na dosagem do medicamento), nos termos do artigo 13.º, n.º 3 da Diretiva 2001/82/CE, para uma autorização de introdução no mercado ao abrigo do procedimento de reconhecimento mútuo (IE/V/0637/001/MR) para o medicamento veterinário «Albex Gold 200 mg/ml suspensão oral para bovinos», com a Irlanda como Estado-Membro de referência. O medicamento veterinário de referência é o Valbazen 100 mg/ml anti-helmíntico de largo espectro suspensão oral (doravante designado Valbazen), comercializado pela Zoetis Belgium S.A. e autorizado na Irlanda desde 1994.

Após a revisão dos dados de resíduos disponíveis para o medicamento de referência «Valbazen», conforme autorizado na Irlanda, não foi possível à Alemanha confirmar que os intervalos de segurança atualmente autorizados de 14 dias para carne e vísceras de bovinos e de 72 horas para o leite de bovinos são seguros para o consumidor.

Além disso, constatou-se que «Valbazen» também está autorizado noutros Estados-Membros e que existiam diferenças entre os intervalos de segurança estabelecidos para bovinos (leite, carne e vísceras) em toda a União Europeia, ou seja, entre 5 e 28 dias para os tecidos comestíveis e entre 72 e 120 horas para o leite. Por conseguinte, a Alemanha considerou ser necessário remeter a questão para o Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CVMP), a fim de proteger a segurança dos consumidores na União Europeia.

A Alemanha solicitou ao CVMP que revisse todos os dados disponíveis sobre depleção de resíduos relativamente a Valbazen 100 mg/ml anti-helmíntico de largo espectro suspensão oral e nomes associados, incluindo os seus medicamentos genéricos/híbridos, e que recomendasse intervalos de segurança adequados para os bovinos tratados.

2. Análise dos dados disponíveis

Composição qualitativa e quantitativa

A informação fornecida relativa a Valbazen 100 mg/ml anti-helmíntico de largo espectro suspensão oral, Albex Gold 200 mg/ml suspensão oral para bovinos, Albex 100 mg/ml suspensão oral para bovinos, Valbazen 10%, bem como Cribendazol 100 mg/ml suspensão oral, demonstrou que a composição é essencialmente semelhante ou que a bioequivalência foi comprovada.

Outros medicamentos veterinários incluídos neste procedimento de consulta são medicamentos genéricos de Valbazen ou que foram autorizados como pedidos de «consentimento informado» com

Valbazen como medicamento original, e para os quais se espera bioequivalência já que esta foi demonstrada no âmbito dos respetivos procedimentos de autorização de introdução no mercado.

Consequentemente, o CVMP considerou que poderia ser aplicado um intervalo de segurança comum aos medicamentos veterinários abrangidos por este procedimento de consulta.

Depleção de resíduos

Depleção de resíduos na carne e nas vísceras de bovinos

Foram disponibilizados ao Comité dois estudos de depleção de resíduos realizados em 2002/2003 e 2007, respetivamente. No entanto, apenas um estudo da depleção de resíduos em conformidade com as boas práticas de laboratório conduzido com Valbazen foi considerado relevante para este procedimento e foi utilizado para determinação do intervalo de segurança.

Vinte e quatro bovinos machos e fêmeas para carne foram distribuídos por seis grupos (n=4). O medicamento experimental (Valbazen) foi administrado com uma pistola doseadora oral disponível no mercado a um nível de dose alvo de 15 mg de albendazol por kg de peso corporal.

A fase animal do estudo tinha sido, em princípio, realizada em conformidade com as orientações VICH GL48¹, excetuando o peso corporal dos animais (138-224 kg, no início da aclimação) que se situa abaixo do intervalo de peso corporal recomendado nas orientações supramencionadas (ou seja, ~ 250 a 400 kg para bovinos para carne).

Os animais foram abatidos nos dias 1, 2, 3, 4, 5 e 7 após o tratamento. Foram colhidas amostras de tecidos (fígado, rim, músculo (aprox. 500 g) e gordura (aprox. 500 g)), as quais foram armazenadas a uma temperatura inferior a -20 °C antes da análise.

A análise do resíduo marcador (sulfóxido de albendazol, albendazol sulfona e albendazol 2-amino-sulfona) foi realizada através de um procedimento de cromatografia líquida de alto desempenho com deteção de fluorescência, com um limite de quantificação (LQ) de 15 µg/kg para cada metabolito, à exceção do sulfóxido de albendazol no rim, que apresentou um LQ de 80 µg/kg. O estudo foi realizado sem adição de padrão interno e com um método analítico antigo, o que pode gerar incertezas na quantificação das amostras.

Os resíduos acima dos limites máximos de resíduos (LMR) foram medidos em todos os tecidos nos dias 1 e 2. Após a correção para a estabilidade no dia 3, apenas um valor de resíduos no fígado se situou acima do LMR.

Por conseguinte, o fígado foi considerado o tecido determinante para o cálculo do intervalo de segurança. Se forem utilizados todos os valores, a abordagem estatística não é aplicável, pois não existe indicação de linearidade. Contudo, se forem excluídos alguns pontos de dados (o que está em consonância com a norma orientadora do CVMP relativa à determinação dos intervalos de segurança para os tecidos comestíveis (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev.1)²), são cumpridos os pressupostos estatísticos. No entanto, parece que, além do baixo peso corporal dos animais e de algumas deficiências nos dados de estabilidade do congelamento, existem outras incertezas relativamente ao método analítico que devem ser consideradas para corrigir os valores medidos e/ou aplicar um fator de segurança suficiente.

O Comité considerou que as incertezas supramencionadas devem ser consideradas para a determinação do intervalo de segurança, contanto que todos os resíduos sejam proporcionalmente afetados pelas incertezas analíticas.

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](#)

Por conseguinte, o CVMP concluiu ser necessário aplicar um fator de segurança de 30 % ao intervalo de segurança estatisticamente determinado de 5 dias, resultando num intervalo de segurança de 7 dias (com base no intervalo de segurança estatístico determinado de 5 dias + fator de segurança de 30 %).

Depleção de resíduos no leite de bovinos

Foram disponibilizados ao Comité dois estudos de depleção de resíduos realizados em 2002 e 2007, respetivamente. No entanto, apenas um estudo de conformidade com as boas práticas de laboratório/garantia de qualidade conduzido com Valbazen foi considerado relevante para este procedimento.

Foram incluídas vinte vacas Holstein Friesian em lactação (com peso corporal entre 470 e 736 kg no início da aclimação, fase de lactação diferente). Os animais foram tratados com o medicamento experimental (Valbazen) com recurso a uma pistola doseadora oral disponível no mercado a um nível de dose alvo de 15 mg de albendazol por kg de peso corporal.

Foram colhidas amostras de leite (subamostras de 250 ml da ordenha total de cada vaca) dos animais no dia -1 antes da administração e às 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 e 168 horas após a administração. Além disso, foram colhidas amostras de tecidos (fígado inteiro, ambos os rins, músculo [aprox. 500 g de músculo do lombo], gordura [aprox. 500 g de gordura omental e renal]) de quatro animais após o abate, às 168 horas após a administração.

Os resíduos de albendazol (sulfóxido de albendazol, albendazol sulfona e albendazol amino-sulfona) foram quantificados através de um ensaio de cromatografia líquida de alta eficiência validado com deteção de fluorescência, com um LQ de 15 µg/kg para cada metabolito. O estudo foi realizado sem adição de um padrão interno, com um método de análise anterior, o que é suscetível de causar incertezas na quantificação das amostras.

Os resíduos acima do LMR foram medidos no leite até 60 horas após a administração.

Com base na abordagem estatística, foi considerado um intervalo de segurança de 75 horas para o leite de animais tratados. Porém, de acordo com a nota explicativa do CVMP relativa à determinação dos intervalos de segurança para o leite (EMA/CVMP/473/1998)³, o intervalo de segurança deve ser arredondado para o intervalo de ordenha de 12 horas seguinte.

Por conseguinte, o Comité concluiu que o intervalo de segurança do leite deve ser de 84 horas (abordagem estatística arredondada para o intervalo de ordenha de 12 horas seguinte).

3. Avaliação risco-benefício

Introdução

Foi pedido ao CVMP que revisse todos os dados disponíveis sobre a depleção de resíduos para Valbazen e nomes associados, incluindo os seus medicamentos genéricos/híbridos, e que recomendasse intervalos de segurança adequados para o leite, a carne e as vísceras dos bovinos tratados.

Avaliação dos benefícios

Apesar de a eficácia dos medicamentos em questão nos bovinos não ter sido especificamente avaliada no âmbito deste procedimento de consulta, os medicamentos veterinários em apreço são considerados eficazes em bovinos para o tratamento de infestações gastrointestinais por nemátodos, vermes pulmonares, céstodos e tremátodos da espécie *Fasciola hepatica* (adultos). A dose recomendada varia entre 7,5 e 15 mg de albendazol por kg de peso corporal.

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

Avaliação dos riscos

A qualidade, a segurança nas espécies-alvo, a segurança dos utilizadores e o risco ambiental relativos aos medicamentos veterinários em apreço não foram objeto de avaliação neste procedimento de consulta. Além disso, no caso dos medicamentos genéricos e híbridos (incluindo medicamentos com uma concentração diferente do princípio ativo em comparação com o medicamento de referência), a bioequivalência não foi avaliada, dado que essa avaliação foi feita no âmbito dos respetivos procedimentos de autorização de introdução no mercado.

Foi identificado um risco relativo aos diferentes intervalos de segurança autorizados para os bovinos (leite, carne e vísceras) em diferentes Estados-Membros, o que, para alguns medicamentos veterinários, pode ser insuficiente para permitir que os resíduos do resíduo marcador do albendazol desçam abaixo dos respetivos LMR em tecidos comestíveis e no leite, constituindo assim um risco para os consumidores após a ingestão oral de alimentos provenientes de bovinos tratados com estes medicamentos.

Medidas de gestão ou mitigação de riscos

Com base nos dados disponíveis, foram estabelecidos intervalos de segurança revistos para Valbazen e nomes associados, incluindo os seus medicamentos genéricos/híbridos:

Bovinos

Carne e vísceras: 7 dias

Leite: 84 horas

Considera-se que estes intervalos de segurança são adequados para garantir a segurança dos consumidores.

Avaliação e conclusões sobre a relação risco-benefício

Após considerar os fundamentos para o procedimento de consulta e os dados disponíveis, o CVMP concluiu que os intervalos de segurança para os bovinos tratados devem ser alterados conforme recomendado para garantir a segurança dos consumidores.

Considerando que a bioequivalência dos medicamentos genéricos e híbridos (incluindo medicamentos com diferentes concentrações do princípio ativo) foi demonstrada no âmbito dos procedimentos de autorização de introdução no mercado desses medicamentos, o Comité considerou que os intervalos de segurança são aplicáveis a todos os medicamentos abrangidos por este procedimento de consulta.

A relação risco-benefício global para os medicamentos veterinários Valbazen e nomes associados, incluindo os seus medicamentos genéricos/híbridos, permanece positiva sob reserva das alterações recomendadas na Informação do Medicamento.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que

- Com base nos dados de depleção de resíduos disponíveis, o CVMP considerou que os intervalos de segurança para o leite, a carne e as vísceras de bovinos tratados devem ser alterados para garantir a segurança do consumidor;
- O CVMP avaliou como positiva a relação risco-benefício global para os medicamentos abrangidos por este procedimento, sob reserva das alterações na Informação do Medicamento;

O CVMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado de Valbazen 100 mg/ml suspensão oral e nomes associados, incluindo os seus medicamentos genéricos/híbridos, conforme referido no Anexo I, para os quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Resumo das Características do Medicamento

4.11 Intervalo(s) de segurança

Bovinos:

Carne e vísceras: 7 dias

Leite: 84 horas

Rotulagem

8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Bovinos:

Carne e vísceras: 7 dias

Leite: 84 horas

Folheto informativo

10. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Bovinos:

Carne e vísceras: 7 dias

Leite: 84 horas