

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, forma farmaceutică, concentrațiile medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, căile de administrare, deținătorii autorizațiilor de de comercializare din statele membre

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A- 1210 Wien Österreich	Valbazen 100 mg/ml- Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine	administrare orală
Austria	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol-aniMedica 100 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine	administrare orală
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	Albendazol	200 mg/ml	suspensie orală	bovine	administrare orală
Belgia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine	administrare orală
Belgia	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	suspensie orală	bovine	administrare orală
Bulgaria	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Gardal 10%	Albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, ovine	administrare orală
Bulgaria	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	suspensie orală	bovine, ovine	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Croația	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	suspensie orală	bovine, ovine	administrare orală
Franța	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	Valbazen dix	Albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine	administrare orală
Franța	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	suspensie orală	bovine	administrare orală
Germania	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Germany	Valbazen 10%	Albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine	administrare orală
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	Albendazol	200 mg/ml	suspensie orală	bovine	administrare orală
Grecia	Provet S.A. 77, Posidonos Avenue 174 55 Alimos, Attiki Greece	Albendazole/Provet, πόσιμο εναιώρημα 10% w/v	Albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, ovine, caprine	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Grecia	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	suspensie orală	bovine, ovine, caprine	administrare orală
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	suspensie orală	bovine, ovine	administrare orală
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	suspensie orală	bovine	administrare orală
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	Albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, ovine	administrare orală
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	Albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, ovine	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
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	Albendazol	200 mg/ml	suspensie orală	bovine	administrare orală
Luxemburg	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine	administrare orală
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10	Albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, ovine	administrare orală
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	Albendazol	200 mg/ml	suspensie orală	bovine	administrare orală
Polonia	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	suspensie orală	bovine, ovine	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorii autorizației de de comercializare	Denumirea	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Polonia	C&H Generics Limited c/o Michael McEvoy and Co Seville House New Dock Street H91CKV0 Galway Ireland	Albex 10%	Albendazol	100 mg/ml	suspensie orală	bovine, ovine	administrare orală
România	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	suspensie orală	bovine	administrare orală
Țările de Jos	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	suspensie orală	bovine	administrare orală

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului

Rezumat general al evaluării științifice pentru Valbazen 100 mg/ml antihelmintic cu spectru larg, suspensie orală, și denumirile asociate, inclusiv produsele generice/hibride ale acestuia (vezi anexa I)

1. Introducere

Albendazol este un antihelmintic polivalent cu spectru larg, utilizat pentru tratamentul infestațiilor cu nematode intestinale și pulmonare, platelminți și forme adulte ale *Fasciola hepatica*.

Valbazen și denumirile asociate, produsele generice și hibride ale acestuia sunt suspensii orale care conțin 100 mg sau 200 mg albendazol per mililitru. Albendazol sub formă de suspensie orală este utilizat la bovine, adesea sub forma unui doze unice, în intervalul de doză recomandat 7,5 – 15 mg albendazol per kg greutate corporală.

A fost depusă o cerere „hibridă” (din cauza diferențelor de concentrație a produsului), în temeiul articolului 13 alineatul (3) din Directiva 2001/82/CE, pentru o cerere de autorizare a comercializării prin procedura de recunoaștere mutuală (IE/V/0637/001/MR), pentru medicamentul de uz veterinar „Albex Gold 200 mg/ml suspensie orală pentru bovine”, statul membru de referință fiind Irlanda. Medicamentul de uz veterinar de referință este Valbazen 100 mg/ml antihelmintic cu spectru larg, suspensie orală (numit în cele ce urmează Valbazen), pus pe piață de Zoetis Belgium S.A. și autorizat în Irlanda din 1994.

În urma revizuirii datelor disponibile privind reziduurile pentru produsul de referință „Valbazen” autorizat în Irlanda, Germania nu a putut confirma că perioadele de așteptare autorizate în prezent, de 14 zile pentru carne și organe provenite de la bovine și de 72 de ore pentru laptele de vacă, sunt sigure pentru consumator.

În plus, s-a constatat că „Valbazen” este autorizat și în alte state membre și că există diferențe între perioadele de așteptare stabilite pentru bovine (lapte, carne și organe) în Uniunea Europeană, și anume 5-28 de zile pentru țesuturile comestibile și 72-120 de ore pentru lapte. Prin urmare, Germania a considerat că este necesar să transmită chestiunea Comitetului pentru medicamente de uz veterinar (CVMP), în interesul protecției siguranței consumatorului în Uniune.

Germania a solicitat ca CVMP să reevalueze toate datele disponibile privind depleția reziduurilor pentru Valbazen 100 mg/ml antihelmintic cu spectru larg, suspensie orală și denumirile asociate, inclusiv produsele generice/hibride ale acestuia, și să recomande perioade de așteptare adecvate pentru bovinele tratate.

2. Discutarea datelor disponibile

Compoziția calitativă și cantitativă

Informațiile furnizate pentru Valbazen 100 mg/ml antihelmintic cu spectru larg, suspensie orală, Albex Gold 200 mg/ml suspensie orală pentru bovine, Albex Gold 100 mg/ml suspensie orală pentru bovine, Valbazen 10 %, precum și Cribendazol 100 mg/ml suspensie orală, au arătat că compoziția este în esență similară sau a fost dovedită bioechivalența.

Alte medicamente de uz veterinar care fac obiectul acestei sesizări sunt produse generice ale Valbazen sau care au fost autorizate în urma cererilor cu „consimțământ informat” având Valbazen drept produs părinte și pentru care este anticipată bioechivalența, deoarece aceasta a fost demonstrată în cadrul procedurilor respective de autorizare a comercializării.

În consecință, CVMP a concluzionat că se poate aplica o perioadă de așteptare comună pentru medicamentele de uz veterinar vizate de această procedură de sesizare.

Depleția reziduurilor

Depleția reziduurilor asociată cărnii și organelor de bovine

Comitetul a avut la dispoziție două studii privind depleția reziduurilor, efectuate în 2002/2003 și respectiv 2007. Cu toate acestea, un singur studiu privind depleția reziduurilor conform cu bunele practici de laborator efectuat cu Valbazen a fost considerat relevant pentru această procedură și a fost utilizat pentru stabilirea perioadei de așteptare.

Douăzeci și patru de bovine, masculi și femele, au fost împărțite în șase grupuri (n=4). Produsul de test (Valbazen) a fost administrat cu un pistol pneumatic pentru administrare orală, disponibil pe piață, într-o doză țintă de albendazol 15 mg per kg greutate corporală.

Faza la animale a studiului este efectuată, în principiu, în conformitate cu VICH GL48¹, cu excepția greutății corporale a animalelor (138-224 kg, la începerea aclimatizării), care este sub intervalul de greutate corporală recomandat în orientarea menționată mai sus (adică între aproximativ 250 și 400 kg pentru bovine).

Animalele au fost sacrificate la 1, 2, 3, 4, 5 și 7 zile de la tratament. Au fost recoltate probe de țesut [ficat, rinichi, mușchi (aprox. 500 g) și grăsime (aprox. 500 g)] și au fost depozitate la -20 °C înainte de analiză.

Analiza reziduuului marcator (albendazol sulfoxid, albendazol sulfonă și albendazol 2-aminosulfonă) a fost efectuată prin procedura cromatografiei în fază lichidă de înaltă performanță, cu detectarea prin fluorescență cu o limită de cuantificare (LOQ) de 15 µg/kg pentru fiecare metabolit, cu excepția albendazol sulfoxidului la nivelul rinichilor, care a avut o LOQ de 80 µg/kg. Studiul a fost efectuat fără adăugarea unui standard intern și cu o metodă analitică veche, ceea ce poate duce la incertitudini cu privire la cuantificarea probelor.

Reziduurile cu valori peste limita maximă de reziduuri (LMR) au fost măsurate în toate țesuturile în ziua 1 și ziua 2. După corecția pentru stabilitate în ziua 3, o singură valoare a reziduurilor în ficat a fost peste LMR.

Prin urmare, ficatul a fost considerat ca fiind țesutul determinat pentru calcularea perioadei de așteptare. Dacă se utilizează toate valorile, abordarea statistică nu se poate aplica, deoarece nu se precizează liniaritatea. Cu toate acestea, dacă se exclud unele puncte de date [ceea ce este în conformitate cu Ghidul CVMP privind stabilirea perioadelor de așteptare pentru țesuturile comestibile (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev.1)²], ipotezele statistice sunt îndeplinite. Cu toate acestea, se pare că, pe lângă greutatea corporală scăzută a animalelor și unele deficiențe ale datelor privind stabilitatea în stare congelată, există mai multe incertitudini cu privire la metoda analitică de luat în considerare pentru a corecta valorile măsurate și/sau a aplica un factor de siguranță suficient.

Comitetul a considerat că incertitudinile menționate mai sus trebuie luate în considerare pentru stabilirea perioadei de așteptare, cu condiția ca toate reziduurile să fie afectate în mod proporțional de incertitudinile analitice.

Prin urmare, CVMP a concluzionat că trebuie să se aplice un factor de siguranță de 30% la perioada de așteptare de 5 zile stabilită statistic, determinând o perioadă de așteptare de 7 zile (pe baza perioadei de așteptare determinate statistic de 5 zile + factorul de siguranță de 30 %).

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](#)

Depleția reziduurilor asociată laptelui de vacă

Comitetul a avut la dispoziție două studii privind depleția reziduurilor, efectuate în 2002 și respectiv 2007. Cu toate acestea, un singur studiu conform cu bunele practici de laborator/asigurarea calității efectuat cu Valbazen a fost considerat relevant pentru această procedură.

Au fost incluse douăzeci de vaci din rasa Holstein-Friză în lactație (cu greutate corporală între 470 și 736 kg la începerea aclimatizării, stadiu de lactație diferit). Animalele au fost tratate cu produsul de test (Valbazen), utilizând un pistol pneumatic pentru administrare orală, disponibil pe piață, într-o doză țintă de 15 mg albendazol per kg greutate corporală.

Au fost recoltate probe de lapte (sub-probe de 250 ml din lactația totală a fiecărei vaci) de la animale în ziua -1 înainte de administrare, la 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 și 168 ore de la administrare. Suplimentar, au fost recoltate probe de țesut [ficat integral, ambii rinichi, mușchi (aprox. 500 g de mușchi filé), grăsime (aprox. 500 g de grăsime din peretele abdominal anterior și grăsime renală)] de la patru animale, după sacrificare, la 168 de ore de la administrare.

Reziduurile de albendazol (sub formă de albendazol sulfoxid, albendazol sulfonă și albendazol aminosulfonă) au fost cuantificate utilizând o metodă validată de cromatografie în fază lichidă de înaltă performanță, cu detectarea prin fluorescență, cu o LOQ de 15 µg/kg pentru fiecare metabolit. Studiul a fost efectuat fără adăugarea unui standard intern, cu o metodă analitică veche. Acest lucru poate duce la incertitudini în cuantificarea probelor.

Reziduurile peste LMR au fost măsurate în lapte timp de maximum 60 de ore de la administrare.

Pe baza abordării statistice, s-a luat în considerare o perioadă de așteptare de 75 de ore pentru laptele provenit de la animale tratate, însă, conform îndrumării CVMP privind stabilirea perioadelor de așteptare pentru lapte (EMA/CVMP/473/1998)³, perioada de așteptare trebuie rotunjită la următorul interval de muls de 12 ore.

Prin urmare, comitetul a concluzionat că perioada de așteptare pentru lapte trebuie să fie de 84 de ore (abordare statistică rotunjită la următorul interval de muls de 12 ore).

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

S-a solicitat CVMP să reevalueze toate datele disponibile privind depleția reziduurilor pentru Valbazen și denumirile asociate, inclusiv produsele generice/hibride ale acestuia, și să recomande perioade de așteptare adecvate pentru laptele, carnea și organele provenite de la bovinele tratate.

Evaluarea beneficiului

Deși eficacitatea la bovine a medicamentelor vizate nu a fost evaluată în mod specific în cadrul acestei sesizări, medicamentele de uz veterinar evaluate sunt considerate eficace la bovine pentru tratamentul infestațiilor cu nematode intestinale și pulmonare, platelminți și forme adulte ale *Fasciola hepatica*. Intervalul de doză recomandat este între 7,5 și 15 mg albendazol per kg greutate corporală.

Evaluarea riscurilor

Calitatea, siguranța animalului țintă, siguranța utilizatorului și riscul de mediu asociate medicamentelor de uz veterinar vizate nu au fost evaluate în această procedură de sesizare. De asemenea, pentru produsele generice și hibride (inclusiv produse cu concentrații diferite de substanță activă comparativ

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

cu produsul de referință) nu a fost evaluată bioechivalența, deoarece acest lucru a fost deja efectuat în cadrul procedurilor respective de autorizare a comercializării.

A fost identificat un risc cu privire la durata diferită a perioadelor de așteptare autorizate pentru bovine (lapte, carne, și organe) în diferite state membre, care pentru unele medicamente de uz veterinar s-ar putea să fie insuficiente pentru a permite scăderea reziduurilor marcatoare de albendazol sub LMR respective în țesuturile comestibile și lapte, reprezentând astfel un risc pentru consumatori după ingerarea orală de alimente provenite de la bovine tratate cu medicamentele respective.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Pe baza datelor disponibile, au fost stabilite perioade de așteptare revizuite pentru Valbazen și denumirile asociate, inclusiv produsele generice/hibride ale acestuia:

Bovine

Carne și organe: 7 zile

Lapte: 84 de ore

Aceste perioade de așteptare sunt considerate adecvate pentru a garanta siguranța consumatorului.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

După evaluarea motivelor sesizării și a datelor disponibile, CVMP a concluzionat că perioadele de așteptare pentru bovine trebuie modificate conform recomandărilor, pentru a garanta siguranța consumatorului.

Deoarece bioechivalența produselor generice și hibride (inclusiv produsele cu diferite concentrații ale substanței active) a fost demonstrată în cadrul procedurilor de autorizare a comercializării pentru produsele respective, comitetul a considerat că perioadele de așteptare sunt valabile pentru toate produsele vizate de această sesizare.

Raportul general beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar Valbazen și denumirile asociate, inclusiv produsele generice/hibride ale acestuia, continuă să fie pozitiv, sub rezerva introducerii modificărilor recomandate în textul informațiilor referitoare la produs.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului

Întrucât

- pe baza datelor disponibile privind depleția reziduurilor, CVMP a considerat că perioadele de așteptare pentru laptele, carnea și organele provenite de la bovinele tratate trebuie modificate, pentru a se garanta siguranța consumatorului;
- CVMP a considerat că raportul general beneficiu-risc rămâne pozitiv pentru medicamentele din cadrul acestei proceduri, sub rezerva introducerii modificărilor în informațiile referitoare la produs;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de comercializare pentru Valbazen 100 mg/ml suspensie orală și denumirile asociate, inclusiv produsele generice/hibride ale acestuia, conform Anexei I, pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III.

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.11 Timp (timpi) de așteptare

Bovine:

Carne și organe: 7 zile

Lapte: 84 de ore

Etichetare

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Bovine:

Carne și organe: 7 zile

Lapte: 84 de ore

Prospectul

10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Bovine:

Carne și organe: 7 zile

Lapte: 84 de ore