

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku,
druhy zvierat, cesta podania, držiteľia rozhodnutia
o registrácii v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľia rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rakúsko	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A- 1210 Wien Österreich	Valbazen 100 mg/ml- Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok	perorálne použitie
Rakúsko	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol-aniMedica 100 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok	perorálne použitie
Rakúsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok	perorálne použitie
Belgicko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok	perorálne použitie
Belgicko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok	perorálne použitie
Bulharsko	Intervet International BV Wim de Kórverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Gardal 10%	Albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľia rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Bulharsko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Chorvátsko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Francúzsko	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	Valbazen dix	Albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok	perorálne použitie
Francúzsko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok	perorálne použitie
Nemecko	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Germany	Valbazen 10%	Albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok	perorálne použitie
Nemecko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľia rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Grécko	Provet S.A. 77, Posidonos Avenue 174 55 Alimos, Attiki Greece	Albendazole/Provet, πόσιμο εναιώρημα 10% w/v	Albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenzia	Teľatá, ovce, kozy	perorálne použitie
Grécko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce, kozy	perorálne použitie
Írsko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Írsko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok	perorálne použitie
Taliansko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Taliansko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľia rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Taliansko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok	perorálne použitie
Luxembursko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok	perorálne použitie
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10	Albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Poľsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok	perorálne použitie
Poľsko	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	perorálna suspenszia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľia rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Poľsko	C&H Generics Limited c/o Michael McEvoy and Co Seville House New Dock Street H91CKV0 Galway Ireland	Albex 10%	Albendazol	100 mg/ml	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok, ovce	perorálne použitie
Rumunsko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok	perorálne použitie
Holandsko	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	perorálna suspenzia	hovädzí dobytok	perorálne použitie

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku

Celkové zhrnutie vedeckého vyhodnotenia lieku Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer perorálna suspenzia a súvisiace názvy vrátane generických/hybridných liekov (pozri prílohu I)

1. Úvod

Albendazol je širokospektrálne viacúčelové antihelmintikum používané na liečbu gastrointestinálnych infestácií škrkavkami, pľúcnymi červami, cestódami a dospelými motolicami *Fasciola hepatica*.

Valbazen a súvisiace názvy, jeho generiká a hybridné lieky sú perorálne suspenzie, ktoré obsahujú 100 mg alebo 200 mg albendazolu na ml. Albendazol ako perorálna suspenzia sa používa u hovädzieho dobytká najčastejšie ako jednorazové perorálne použitie v odporúčaných dávkach od 7,5 mg do 15 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti.

Podľa článku 13 ods. 3 smernice 2001/82/ES bola predložená tzv. hybridná žiadosť (z dôvodu rozdielov v sile lieku) o povolenie na uvedenie na trh v rámci postupu vzájomného uznávania (IE/V/0637/001/MR) pre veterinárny liek Albex Gold 200 mg/ml perorálna suspenzia pre hovädzí dobytok a referenčným štátom bolo Írsko. Referenčný veterinárny liek je Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer perorálna suspenzia (ďalej len „Valbazen“), ktorý uvádza na trh spoločnosť Zoetis Belgium S.A. a je povolený v Írsku od roku 1994.

Po preskúmaní dostupných údajov o rezíduách pre referenčný liek Valbazen povolený v Írsku nebolo Nemecko schopné potvrdiť, že povolené ochranné lehoty (14 dní pre hovädzie mäso a vnútornosti a 72 hodín pre kravské mlieko) sú pre spotrebiteľa bezpečné.

Okrem toho sa konštatovalo, že liek Valbazen je povolený aj v iných členských štátoch a medzi stanovenými ochrannými lehotami pre hovädzí dobytok (mlieko, mäso a vnútornosti) v celej Európskej únii sú rozdiely, t. j. od 5 do 28 dní pre jedlé tkanivá a od 72 do 120 hodín pre mlieko. V záujme ochrany bezpečnosti spotrebiteľov v Únii preto Nemecko považovalo za potrebné predložiť vec Výboru pre lieky na veterinárne použitie (CVMP).

Nemecko požiadalo výbor CVMP, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí lieku Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer perorálna suspenzia a súvisiace názvy vrátane jeho generických/hybridných liekov, a aby odporučil príslušné ochranné lehoty pre liečený hovädzí dobytok.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Poskytnuté informácie o liekoch Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer perorálna suspenzia, Albex Gold 200 mg/ml perorálna suspenzia pre hovädzí dobytok, Albex 100 mg/ml perorálna suspenzia pre hovädzí dobytok, Valbazen 10 %, ako aj Cribendazol 100 mg/ml perorálna suspenzia preukázali, že ich zloženie je v podstate podobné, alebo sa preukázala biologická rovnocennosť.

Ďalšími veterinárnymi liekmi, ktoré sú súčasťou tohto postúpenia veci, sú generiká lieku Valbazen alebo lieky, ktoré boli povolené v rámci žiadosti o tzv. informovaný súhlas týkajúce sa lieku Valbazen ako hlavného lieku, u ktorých sa očakáva biologická rovnocennosť, keďže sa to preukázalo v rámci príslušných postupov povolenia na uvedenie na trh.

Výbor CVMP preto dospel k záveru, že by bolo možné uplatniť jednotnú ochrannú lehotu pre všetky príslušné veterinárne lieky, ktorých sa týka toto konanie o postúpenej veci.

Odbúravanie rezíduí

Odbúravanie rezíduí v mäse a vnútornostiach hovädzieho dobytku

Výboru boli sprístupnené dve štúdie o odbúravaní rezíduí, ktoré sa uskutočnili v rokoch 2002/2003 a 2007. Pre tento postup sa však považovala za relevantnú iba jedna štúdia o odbúravaní rezíduí lieku Valbazen, ktorá je v súlade so správnou laboratórnou praxou, a bola použitá na stanovenie ochrannej lehoty.

Dvadsaťštyri samcov a samíc hovädzieho dobytku bolo rozdelených do šiestich skupín ($n = 4$).

Testovaný liek (Valbazen) sa podával komerčne dostupnou perorálnou vstrekovacou pištoľou v cieľovej dávkovej hladine 15 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti.

Fáza štúdie na zvieratách sa v zásade uskutočnila v súlade s usmernením VICH GL48¹, pričom výnimku tvorila telesná hmotnosť zvierat (138 – 224 kg na začiatku aklimatizácie), ktorá je nižšia ako rozsah telesnej hmotnosti odporúčaný v uvedenom usmernení (t. j. ~ 250 až 400 kg pre hovädzí dobytok).

Zvieratá boli zabitú na 1., 2., 3., 4., 5. a 7. deň po liečbe. Pred analýzou sa odobrali vzorky tkanív [pečeň, obličky, sval (asi 500 g) a tuk (asi 500 g)] a uchovávali sa pri teplote neprevyšujúcej -20 °C.

Analýza markerového rezídua (albendazolsulfoxid, albendazolsulfón a albendazol-2-aminosulfón) sa vykonala pomocou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie s fluorescenčnou detekciou s limitom kvantifikácie (LOQ) 15 µg/kg pre každý metabolit, s výnimkou albendazolsulfoxidu v obličke s hodnotou LOQ 80 µg/kg. Štúdia sa uskutočnila bez pridania interného štandardu a starou analytickou metódou, čo by mohlo viesť k neistotám pri kvantifikácii vzoriek.

Rezíduá nad maximálnymi limitmi rezíduí (MRL) sa merali vo všetkých tkanivách na 1. a 2. deň. Po korekcii z hľadiska stability na 3. deň bola iba jedna hodnota rezíduí v pečeni vyššia ako MRL.

Pečeň sa preto považovala za určujúce tkanivo pre výpočet ochrannej lehoty. Ak sa použijú všetky hodnoty, štatistický prístup nie je použiteľný, pretože nie je uvedená linearita. Ak sú však niektoré údaje vylúčené (čo je v súlade s usmernením výboru CVMP pre určovanie ochranných lehôt pre jedlé tkanivá (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev.1)²), štatistické predpoklady sú splnené. Zdá sa však, že okrem nízkej telesnej hmotnosti zvierat a určitých nedostatkov v údajoch o stabilite v zmrazenom stave existuje viac neistôt týkajúcich sa analytickej metódy, čo je potrebné vziať na vedomie pri korekcii nameraných hodnôt a/alebo aplikácii dostatočného bezpečnostného faktora.

Výbor usúdil, že pri stanovení ochrannej lehoty je potrebné zohľadniť vyššie uvedené neistoty za predpokladu, že všetky rezíduá sú úmerne ovplyvnené analytickými neistotami.

Výbor CVMP preto dospel k záveru, že na štatisticky stanovenú 5-dňovú ochrannú lehotu sa má použiť bezpečnostný faktor 30 %, čo vedie k ochrannej lehote 7 dní (na základe štatisticky stanovenej ochrannej lehoty 5 dní + 30 % bezpečnostný faktor).

Odbúravanie rezíduí v kravskom mlieku

Výboru boli sprístupnené dve štúdie o odbúravaní rezíduí, ktoré sa uskutočnili v rokoch 2002 a 2007. Pre tento postup sa však považovala za relevantnú iba jedna štúdia vykonaná s liekom Valbazen, ktorá je v súlade so správnou laboratórnou praxou/zabezpečením kvality.

Štúdia zahŕňala dvadsať laktujúcich holštajnsko-frízskych kráv (s telesnou hmotnosťou v rozsahu 470 – 736 kg na začiatku aklimatizácie, v odlišnom štádiu laktácie). Zvieratá boli liečené testovaným liekom (Valbazen) pomocou komerčne dostupnej perorálnej vstrekovacej pištole v cieľovej dávkovej hladine 15 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti.

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](#)

Vzorky mlieka (250 ml čiastkových vzoriek z celkového dojenja každej kravy) sa odobrali zvieratám v - 1. deň pred podaním, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 a 168 hodín po podaní. Okrem toho boli zo štyroch zvierat usmrtených 168 hodín po podaní odobraté vzorky tkaniva [celá pečeň, obe obličky, sval (asi 500 g bedrového svalu), tuk (asi 500 g omentálneho a obličkového tuku)].

Rezíduá albendazolu (ako albendazolsulfoxid, albendazolsulfón a aminoalbendazolsulfón) sa kvantifikovali validovanou vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou s detekciou fluorescencie s hodnotou LOQ 15 µg/kg pre každý metabolit. Štúdia sa uskutočnila bez pridania interného štandardu pomocou starej analytickej metódy. To môže viesť k neistote pri kvantifikácii vzoriek.

Rezíduá vyššie ako MRL sa merali v mlieku do 60 hodín po podaní.

Na základe štatistického prístupu sa pre mlieko liečených zvierat zvažila ochranná lehota 75 hodín, no podľa poznámky výboru CVMP k pokynom na stanovenie ochranných lehôt pre mlieko (EMA/CVMP/473/1998)³ sa má ochranná lehota zaokrúhliť nahor na ďalší 12-hodinový interval dojenja.

Výbor preto dospel k záveru, že ochranná lehota pre mlieko má byť 84 hodín (štatistický prístup zaokrúhlený nahor na ďalší 12-hodinový interval dojenja).

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal všetky dostupné údaje o odbúravaní rezíduí lieku Valbazen a súvisiace názvy vrátane jeho generických/hybridných liekov, a aby odporučil primerané ochranné lehoty pre mlieko, mäso a vnútornosti liečeného hovädzieho dobytku.

Posúdenie prínosu

Hoci sa v rámci tohto postúpenia veci neposudzovala konkrétne účinnosť dotknutých liekov u hovädzieho dobytku, veterinárne lieky, ktoré sú predmetom posúdenia, sa považujú za účinné pri liečbe gastrointestinálnych infekcií škrkavkami, pľúcnyimi červami, cestódami a dospelými motolicami *Fasciola hepatica*. Odporúčaná dávka sa pohybuje v rozsahu od 7,5 do 15 mg albendazolu na kg telesnej hmotnosti.

Posúdenie rizík

V tomto konaní o postúpenej veci sa neposudzovala kvalita, bezpečnosť cieľových zvierat, bezpečnosť používateľov ani riziko pre životné prostredie v súvislosti s dotknutými veterinárnymi liekmi. V prípade generických a hybridných liekov (vrátane liekov s rozdielnou koncentráciou liečiva v porovnaní s referenčným liekom) sa okrem toho nehodnotila biologická rovnocennosť, pretože sa tak stalo v rámci príslušných postupov povolenia na uvedenie na trh.

V rôznych členských štátoch sa zistilo riziko týkajúce sa odlišnej dĺžky povolených ochranných lehôt pre hovädzí dobytok (mlieko, mäso a vnútornosti), ktoré v prípade niektorých veterinárných liekov nemusia byť dostatočné na to, aby umožnili markerovému rezíduu albendazolu klesnúť pod príslušné hodnoty MRL v jedlých tkanivách a mlieku, čo predstavuje riziko pre spotrebiteľov po perorálnom príjme potravín z hovädzieho dobytku liečeného týmito liekmi.

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

Opatrenia na riadenie alebo zmiernenie rizík

Na základe dostupných údajov boli stanovené revidované ochranné lehoty pre Valbazen a súvisiace názvy vrátane jeho generických/hybridných liekov:

Hovädzí dobytok

Mäso a vnútornosti: 7 dní

Mlieko: 84 hodín

Tieto ochranné lehoty sa považujú za primerané na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov.

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Na základe preskúmania odôvodnenia postúpenia veci a dostupných údajov dospel výbor CVMP k záveru, že ochranné lehoty pre hovädzí dobytok sa majú zmeniť v súlade s odporúčaniami na zaistenie bezpečnosti spotrebiteľov.

Keďže v rámci postupov povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky sa preukázala biologická rovnocennosť generických a hybridných liekov (vrátane liekov s rôznymi koncentráciami liečiva), výbor usúdil, že ochranné lehoty sa uplatňujú na všetky lieky, ktorých sa týka toto postúpenie veci.

Celkový pomer prínosu a rizika veterinárneho lieku Valbazen a súvisiace názvy vrátane jeho generických/hybridných liekov zostáva pozitívny s podmienkou odporúčaných zmien v informáciách o lieku.

Odôvodnenie zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov

Keďže

- výbor CVMP na základe dostupných údajov o odbúravaní rezíduí usúdil, že ochranné lehoty pre mlieko, mäso a vnútornosti liečeného hovädzieho dobytka sa majú zmeniť s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov,
- výbor CVMP usúdil, že celkový pomer prínosu a rizika pre lieky, ktorých sa toto konanie týka, zostáva pozitívny s podmienkou zmien v informáciách o lieku,

výbor CVMP odporučil zmenu povoleniach na uvedenie na trh pre liek Valbazen 100 mg/ml perorálna suspenzia a súvisiace názvy vrátane jeho generických/hybridných liekov uvedených v prílohe I, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III.

Príloha III

Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.11 Ochranná lehota(-y)

Hovädzí dobytok:

Mäso a vnútornosti: 7 dní

Mlieko: 84 hodín

Označenie obalu

8. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

Hovädzí dobytok:

Mäso a vnútornosti: 7 dní

Mlieko: 84 hodín

Písomná informácia pre používateľov

10. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

Hovädzí dobytok:

Mäso a vnútornosti: 7 dní

Mlieko: 84 hodín