

Priloga I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe, imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Avstrija	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A- 1210 Wien Österreich	Valbazen 100 mg/ml- Suspension zum Eingeben für Rinder	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Avstrija	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol-aniMedica 100 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Avstrija	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	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Belgija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Belgija	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	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Bolgarija	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralna uporaba
Bolgarija	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	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Hrvaška	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	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralna uporaba
Francija	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	Valbazen dix	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Francija	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	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Nemčija	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Germany	Valbazen 10%	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Nemčija	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	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Grčija	Provet S.A. 77, Posidonos Avenue 174 55 Alimos, Attiki Greece	Albendazole/Provet, πόσιμο εναιώρημα 10% w/v	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	teleta, ovce, koze	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Grčija	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	peroralna suspenzija	govedo, ovce, koze	peroralna uporaba
Irska	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	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralna uporaba
Irska	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	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Italija	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	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralna uporaba
Italija	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	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Italija	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	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Luksemburg	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralna uporaba
Poljska	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	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Poljska	ZoetisPolska Sp. z o.o. Postępu 17B, 02-676 Warszawa Poland	Valbazen 10%, 10 g/100 ml zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Imetniki dovoljenja za promet	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Poljska	C&H Generics Limited c/o Michael McEvoy and Co Seville House New Dock Street H91CKV0 Galway Ireland	Albex 10%	albendazol	100 mg/ml	peroralna suspenzija	govedo, ovce	peroralna uporaba
Romunija	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	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba
Nizozemska	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	peroralna suspenzija	govedo	peroralna uporaba

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer peroralna suspenzija in povezanih imen, vključno z njegovimi generičnimi/hibridnimi zdravili (glejte prilogo I)

1. Uvod

Albendazol je širokospektralni večnamenski antihelmintik, ki se uporablja za zdravljenje gastrointestinalnih infestacij z glistami, pljučnimi črvi in trakuljami ter odraslimi metljaji vrste *Fasciola hepatica*.

Zdravilo Valbazen in povezana imena ter njegova generična in hibridna zdravila so peroralne suspenzije, ki vsebujejo 100 mg ali 200 mg albendazola na ml. Albendazol v obliki peroralne suspenzije se uporablja pri govedu, najpogosteje za enkratno peroralno uporabo v priporočenih odmerkih v razponu od 7,5 do 15 mg albendazola na kg telesne mase.

V skladu s členom 13(3) Direktive 2001/82/ES je bila po postopku z medsebojnim priznavanjem predložena „hibridna“ vloga (zaradi razlik v jakosti zdravila) za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom (IE/V/0637/001/MR) za zdravilo „Albex Gold 200 mg/ml peroralna suspenzija za govedo“, z Irsko kot referenčno državo članico. Referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini je zdravilo Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer peroralna suspenzija (v nadaljevanju Valbazen), ki ga trži družba Zoetis Belgium S.A. in je na Irskem odobreno od leta 1994.

Po pregledu razpoložljivih podatkov o ostankih za referenčno zdravilo Valbazen, kot je odobreno na Irskem, Nemčija ni mogla potrditi, da sta trenutno odobreni karenci 14 dni za meso in organe goveda ter 72 ur za kravje mleko varni za potrošnika.

Poleg tega je bilo ugotovljeno, da je zdravilo Valbazen odobreno tudi v drugih državah članicah in da so v Evropski uniji prisotne razlike glede odobrenih karenc za govedo (mleko, meso in organi), tj. od 5 do 28 dni za užitna tkiva in od 72 do 120 ur za mleko. Zato je Nemčija menila, da je treba v interesu zaščite varnosti potrošnikov v Uniji zadevo napotiti na Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP).

Nemčija je zaprosila odbor CVMP, naj pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov za zdravilo Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer peroralna suspenzija in povezana imena, vključno z njegovimi generičnimi/hibridnimi zdravili, in pripomoči ustrezno karenc za zdravljeno govedo.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Kakovostna in količinska sestava

Predložene informacije za zdravila Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer peroralna suspenzija, Albex Gold 200 mg/ml peroralna suspenzija za govedo, Albex 100 mg/ml peroralna suspenzija za govedo, Valbazen 10% in Cribendazol 100 mg/ml peroralna suspenzija so pokazale, da je njihova sestava v bistvu podobna oziroma da je bila bioekvivalenca dokazana.

Druga zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključena v to napotitev, so generiki zdravila Valbazen ali so bila odobrena kot vloge z uporabo dokumentacije s soglasjem z zdravilom Valbazen kot matičnim zdravilom in za katere se pričakuje bioekvivalenca, saj je bilo to dokazano v zadevnih postopkih za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Zato je odbor CVMP zaključil, da se za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki jih zadeva ta napotitveni postopek, lahko uporablja skupna karenca.

Izločanje ostankov

Izločanje ostankov za goveje meso in organe

Odboru sta bili predloženi dve študiji o izločanju ostankov, opravljeni leta 2002/2003 in 2007. Vendar je bila kot pomembna za ta postopek ocenjena samo ena študija o izločanju ostankov, opravljena v skladu z dobro laboratorijsko prakso, z zdravilom Valbazen, ki je bila uporabljena za določitev karence.

Štiriindvajset samcev in samic goveda je bilo razdeljenih v šest skupin ($n = 4$). Testno zdravilo (Valbazen) so živalim dali s komercialno dostopnim oralnim brizgalnikom za tekočine v ciljnem odmerku 15 mg albendazola na kg telesne mase.

Živalska faza študije je bila načeloma opravljena v skladu s smernicami VICH GL48¹, razen telesne mase živali (138–224 kg na začetku aklimatizacije), kar je pod razponom telesne mase, priporočenim v zgornjih smernicah (tj. od ~250 do 400 kg za govedo).

Živali so zaklali en, dva, tri, štiri, pet oziroma sedem dni po zdravljenju. Odvzeli so tkivne vzorce (jetra, ledvice, mišice (pribl. 500 g) in maščobo (pribl. 500 g)) in jih pred analizo shranili pri temperaturi pod -20°C.

Analizo ostanka označevalca (albendazol sulfoksida, albendazol sulfona in albendazol 2-aminosulfona) so opravili s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti z zaznavanjem fluorescence, pri čemer je bila meja določljivosti (LOQ) 15 µg/kg za vsak presnovek, razen za albendazol sulfoksid v ledvicah, pri katerem je bila vrednost LOQ 80 µg/kg. Študijo so izvedli brez dodatnega upoštevanja notranjega standarda in s staro analitsko metodo, kar bi lahko privedlo do negotovosti v kvantifikaciji vzorcev.

V vseh tkivih so 1. in 2. dan izmerili ostanke nad najvišjo mejno vrednostjo ostankov (MRL). Po korekciji za stabilnost je bila 3. dan samo ena vrednost ostankov v jetrih nad MRL.

Zato so se jetra štela kot tkivo za izračun karence. Če se uporabijo vse vrednosti, statistični pristop ni ustrezen, ker ni linearnosti. Če pa se nekatere podatkovne točke izključijo (kar je v skladu s smernicami odbora CVMP o določitvi karenc za užitna tkiva (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev.1)²), so statistične predpostavke izpolnjene. Vendar pa kaže, da poleg nizke telesne mase živali in nekaterih pomanjkljivosti podatkov o stabilnosti zamrznjenih vzorcev obstaja več negotovosti o analitski metodi, ki jih je treba upoštevati pri korekciji izmerjenih vrednosti in/ali uporabi zadostnega varnostnega faktorja.

Odbor je ocenil, da je treba pri določitvi karence upoštevati zgornje negotovosti, pod pogojem, da analitske negotovosti sorazmerno vplivajo na vse ostanke.

Zato je odbor CHMP zaključil, da je treba pri statistično določeni karenci 5 dni uporabiti varnostni faktor 30 %, kar pomeni karenco 7 dni (na osnovi statistično določene karence 5 dni + varnostnega faktorja 30 %).

Izločanje ostankov za kravje mleko

Odboru sta bili predloženi dve študiji o izločanju ostankov, opravljeni leta 2002 in 2007. Za ta postopek je bila kot pomembna ocenjena samo ena študija z zdravilom Valbazen, opravljena v skladu z dobro laboratorijsko prakso/zagotavljanjem kakovosti.

Vključenih je bilo 20 krav holštajnsko-frizijske pasme v obdobju laktacije (s telesno maso v razponu 470–736 kg na začetku aklimatizacije, v različnih fazah laktacije). Živali so zdravili s testnim zdravilom

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](#)

(Valbazen) s komercialno dostopnim oralnim brizgalnikom za tekočine v ciljnem odmerku 15 mg albendazola na kg telesne mase.

Živalim so prvi dan pred dajanjem in 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 in 168 ur po dajanju odvzeli vzorce mleka (250 ml podvzorcev iz skupno pomolzenega mleka posamezne krave). Dodatno so 168 ur po dajanju zdravila štirim živalim po žrtvovanju odvzeli tkivne vzorce (cela jetra, obe ledvici, mišice [pribl. 500 g ledvene mišice], maščobo [pribl. 500 g omentalne in ledvične maščobe]).

Ostanek albendazola (v obliki albendazol sulfoksida, albendazol sulfona in amino albendazol sulfona) so kvantificirali z validirano tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti z zaznavanjem fluorescence, pri čemer je bil LOQ za vsak presnovek 15 µg/kg. Študijo so izvedli brez dodatnega upoštevanja notranjega standarda s staro analitsko metodo. To lahko privede do negotovosti v kvantifikaciji vzorcev.

V mleku so ostanke nad MRL izmerili do 60 ur po dajanju.

Na osnovi statističnega pristopa so ocenili, da je karenc za mleko zdravljenih živali 75 ur, vendar je treba v skladu z opombo odbora CVMP k smernicam za določanje karenc za mleko (EMA/CVMP/473/1998)³ karenc zaokrožiti na naslednji 12-urni interval molže.

Zato je odbor zaključil, da mora biti karenc za mleko 84 ur (statistični pristop, zaokrožen na naslednji 12-urni interval molže).

3. Ocena razmerja med koristmi in tveganji

Uvod

Odbor CVMP je bil zaprosen, naj pregleda vse razpoložljive podatke o izločanju ostankov za zdravilo Valbazen in povezana imena, vključno z njegovimi generičnimi/hibridnimi zdravili, in priporoči ustrezno karenc za mleko, meso in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda.

Ocena koristi

Čeprav učinkovitost zadevnih zdravil pri govedu v okviru napotitve ni bila posebej ocenjena, se šteje, da so ocenjevana zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri govedu učinkovita za zdravljenje gastrointestinalnih infestacij z glistami, pljučnimi črvi in trakuljami ter odraslimi metljaji vrste *Fasciola hepatica*. Priporočeni odmerek je v razponu od 7,5 do 15 mg albendazola na kg telesne mase.

Ocena tveganja

Kakovosti, varnosti za ciljno živalsko vrsto, varnosti uporabnikov in tveganja za okolje pri zadevnih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini v tem napotitvenem postopku niso ocenjevali. Za generična in hibridna zdravila (vključno z zdravili z drugačno koncentracijo učinkovine v primerjavi z referenčnim zdravilom) tudi niso vrednotili bioekvivalence, saj je bilo to opravljeno v sklopu zadevnih postopkov za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Ugotovljeno je bilo tveganje glede različno dolgih obdobji odobrene karenc za govedo (mleko, meso in organi) v različnih državah članicah, kar pri nekaterih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini morda ne zadošča, da bi ostanki označevalca albendazola v užitnih tkivih in mleku padli pod zadevno MRL, kar po peroralnem vnosu živil iz goveda, zdravljenega s temi zdravili, predstavlja tveganje za potrošnike.

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

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

Na podlagi razpoložljivih podatkov so bile določene popravljene karence za zdravilo Valbazen in povezana imena, vključno z njegovimi generičnimi/hibridnimi zdravili:

Govedo

Meso in organi: 7 dni

Mleko: 84 ur

Te karence se štejejo kot ustrezne za zagotovitev varnosti potrošnikov.

Vrednotenje in zaključki o razmerju med koristmi in tveganji

Po proučitvi razlogov za napotitev in razpoložljivih podatkov je odbor CVMP menil, da je treba zaradi zagotovitve varnosti potrošnikov karenco za govedo spremeniti, kot je predlagano.

Ker je bila bioekvivalenca generičnih in hibridnih zdravil (vključno z zdravili z drugačno koncentracijo učinkovine) dokazana v postopkih za pridobitev dovoljenj za promet z zdravilom za ta zdravila, je odbor ocenil, da karenca velja za vsa zdravila, na katera se nanaša ta napotitev.

Celokupno razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Valbazen in povezana imena za uporabo v veterinarski medicini, vključno z njegovimi generičnimi/hibridnimi zdravili, ob upoštevanju priporočenih sprememb informacij o zdravilu ostaja pozitivno.

Podlaga za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- na podlagi razpoložljivih podatkov o izločanju ostankov je odbor CVMP menil, da je treba karence za meso in organe, pridobljene iz zdravljenega goveda, spremeniti, da se zagotovi varnost potrošnikov;
- odbor CVMP je menil, da splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravila iz te napotitve ostaja pozitivno pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu;

odbor CVMP je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom za zdravilo Valbazen 100 mg/ml peroralna suspenzija in povezana imena, vključno z njegovimi generičnimi/hibridnimi zdravili, navedenimi v Prilogi I, za katera so v Prilogi III navedeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo.

Priloga III

Spremembe ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.11 Karenca

Govedo:

Meso in organi: 7 dni

Mleko: 84 ur

Označevanje

8. KARENCA

Govedo:

Meso in organi: 7 dni

Mleko: 84 ur

Navodilo za uporabo

10. KARENCA

Govedo:

Meso in organi: 7 dni

Mleko: 84 ur