

## **Bilaga I**

**Förteckning över de veterinärmedicinska läkemedlens namn, läkemedelsformer, styrkor, djurslag, administreringsvägar och innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna**

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administrering sväg
Österrike	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A- 1210 Wien Österreich	Valbazen 100 mg/ml- Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning
Österrike	AniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol-aniMedica 100 mg/ml Suspension zum Eingeben für Rinder	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning
Österrike	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	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning
Belgien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning
Belgien	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	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning
Bulgarien	Intervet International BV Wim de Körverstraat 35 5831 AN Boxmeer The Netherlands	Gardal 10%	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatu r, får	Oral användning
Bulgarien	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	Oral suspension	Nötkreatu r, får	Oral användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsf orm	Djurslag	Administrering sväg
Kroatien	Mount Trade d.o.o., Industrijska cesta 13, 43280 Garešnica Croatia	Albix 100 mg/ml, oralna suspencija za goveda i ovce	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatu r, får	Oral användning
Frankrike	Zoetis France 10 Rue Raymond David 92240 Malakoff France	Valbazen dix	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning
Frankrike	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	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Abteilung Elanco Animal Health Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Germany	Valbazen 10%	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning
Tyskland	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	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning
Grekland	Provet S.A. 77, Posidonos Avenue 174 55 Alimos, Attiki Greece	Albendazole/Provet, πόσιμο εναιώρημα 10% w/v	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Kalvar, får, getter	Oral användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administrering sväg
Grekland	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	Oral suspension	Nötkreatur, får, getter	Oral användning
Irland	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	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral användning
Irland	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	Oral suspension	Nötkreatur	Oral användning
Italien	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	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral användning
Italien	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	Oral suspension	Nötkreatur, får	Oral användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administrering sväg
Italien	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	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning
Luxemburg	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Valbazen 10 %	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano dell'Emilia (Bologna) Italy	Sverminator 10	Albendazol	100 mg/ml	Oral suspension	Nötkreatu r, får	Oral användning
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	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning
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	Oral suspension	Nötkreatu r, får	Oral användning

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsf orm	Djurslag	Administrering sväg
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	Oral suspension	Nötkreatu r, får	Oral användning
Rumänien	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	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning
Nederländerna	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	Oral suspension	Nötkreatu r	Oral användning

## **Bilaga II**

### **Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén**

# Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer oral suspension och associerade namn samt generiska läkemedel/hybridläkemedel av dessa (se bilaga I)

## 1. Inledning

Albendazol är ett avmaskningsmedel av bredspektrumtyp som används för behandling av gastrointestinala infestationer med rundmask, lungmask, bandmask och vuxen leverflundra (*Fasciola hepatica*).

Valbazen och associerade namn samt generiska läkemedel och hybridläkemedel av dessa är orala suspensioner som innehåller 100 mg eller 200 mg albendazol per ml. Albendazol som oral suspension används på nötkreatur vid en rekommenderad dos på mellan 7,5 och 15 mg albendazol per kg kroppsvikt, och ges oftast som en oral engångsdos.

En hybridläkemedelsansökan (på grund av skillnader i läkemedlets styrka) lämnades in enligt artikel 13.3 i direktiv 2001/82/EG om godkännande för försäljning genom ett förfarande för ömsesidigt erkännande (IE/V/0637/001/MR) för det veterinärmedicinska läkemedlet Albex Gold 200 mg/ml oral suspension för nötkreatur, med Irland som referensmedlemsstat. Det veterinärmedicinska referensläkemedlet är Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer oral suspension (nedan kallat Valbazen), som marknadsförs av Zoetis Belgium S.A. och är godkänt i Irland sedan 1994.

Efter att ha granskat tillgängliga data om restmängder av referensläkemedlet Valbazen, som är godkänt i Irland, kunde Tyskland inte bekräfta att de i dagsläget godkända karenstiderna – dvs. 14 dygn för kött och slaktbiprodukter från nötkreatur och 72 timmar för mjölk från nötkreatur – är säkra för konsumenterna.

Det har dessutom noterats att Valbazen även är godkänt i andra medlemsstater och att det fanns skillnader mellan de fastställda karenstiderna för nötkreatur (mjölk, kött och slaktbiprodukter) i Europeiska unionen, närmare bestämt mellan 5 och 28 dygn för ätliga vävnader och mellan 72 och 120 timmar för mjölk. Tyskland ansåg därför att det var nödvändigt att hänskjuta ärendet till kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) för att skydda konsumenternas säkerhet i unionen.

Tyskland begärde att CVMP skulle granska alla data om reduktion av rests substanser för Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer oral suspension och associerade namn samt generiska läkemedel/hybridläkemedel av dessa, och rekommendera lämpliga karenstider för nötkreatur.

## 2. Diskussion om tillgängliga data

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

De uppgifter som lämnats för Valbazen 100 mg/ml Total Spectrum Wormer oral suspension, Albex Gold 200 mg/ml oral suspension för nötkreatur, Albex 100 mg/ml oral suspension för nötkreatur, Valbazen 10 % samt Cribendazol 100 mg/ml oral suspension, visade att sammansättningen i allt väsentligt överensstämmer, eller att bioekvivalens har påvisats.

Övriga veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av hänskjutningen är generiska produkter av Valbazen eller läkemedel som har godkänts genom "informerat samtycke" i samband med ansökningar med Valbazen som moderprodukt, för vilka bioekvivalens förväntas eftersom detta har visats inom respektive förfarande för godkännande för försäljning.



Följaktligen drog CVMP slutsatsen att en gemensam karenstid kunde tillämpas för de veterinärmedicinska läkemedel som berörs av detta hänskjutningsförfarande.

### **Reduktion av rests substanser**

#### Reduktion av rests substanser i kött och slaktbiprodukter från nötkreatur

Två studier av reduktion av rests substanser som genomfördes 2002–2003 respektive 2007 gjordes tillgängliga för kommittén. Av de studier av reduktion av rests substanser med Valbazen som ansågs uppfylla kraven på god laboratoriesed (GLP) var det dock endast en som befanns vara relevant för detta förfarande och användes för att fastställa karenstid.

Tjugofyra han- och hondjur av nötkreatur (köttdjur) fördelades på sex grupper (n = 4). Testläkemedlet (Valbazen) administrerades med en kommersiellt tillgänglig oral automatspruta med en måldosnivå på 15 mg albendazol per kg kroppsvikt.

Studiens djurfas genomfördes i princip i linje med VICH GL48<sup>1</sup>, med undantag för djurens kroppsvikt (138–224 kg, vid inledning av acklimatiseringen), vilket ligger under det intervall för kroppsvikt som rekommenderas i ovannämnda riktlinje (dvs. ca 250–400 kg för köttdjur av nöt).

Djuren slaktades 1, 2, 3, 4, 5 och 7 dygn efter behandlingen. Vävnadsprover (lever, njure, muskel (ca 500 g) och fett (ca 500 g)) samlades in och förvarades vid en temperatur på under -20 °C inför analys.

Analys av markörrestsubstans (albendazolsulfoxid, albendazolsulfon och albendazol-2-aminosulfon) gjordes med högtrycksvätskekromatografi med fluorescensdetektion och en kvantifieringsgräns (LOQ) på 15 µg/kg för varje metabolit, förutom albendazolsulfoxid i njurvävnad, som hade en LOQ på 80 µg/kg. Studien genomfördes utan tillägg av intern standard och med en gammal analysmetod, vilket kan leda till osäkerhet vid kvantifieringen av proverna.

Resthalter över de högsta tillåtna (MRL) uppmättes i alla vävnader vid dag 1 och 2. Efter korrigering för stabilitet vid dag 3 låg endast en resthalt i levern över MRL.

Därför ansågs levern vara den avgörande vävnaden för beräkning av karenstiden. Om alla värden används är den statistiska metoden inte tillämplig eftersom linjäritet inte föreligger. Om vissa datapunkter utesluts (vilket är i linje med CVMP-riktlinjen för fastställande av karenstid för ätliga vävnader (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev.1)<sup>2</sup>) uppfylls emellertid de statistiska antagandena. Utöver djurens låga kroppsvikt och vissa brister i data om frysta provers stabilitet förefaller det dock ändå finnas fler osäkerheter när det gäller analysmetoden som bör beaktas för att korrigera mätvärdena och/eller tillämpa en tillräcklig säkerhetsfaktor.

Kommittén ansåg att ovannämnda osäkerheter, under förutsättning att alla resthalter påverkas proportionellt av analysosäkerheterna, bör beaktas för fastställandet av karenstiden.

CVMP drog därför slutsatsen att en säkerhetsfaktor på 30 procent bör tillämpas på den statistiskt fastställda karenstiden på 5 dygn, vilket leder till en karenstid på 7 dygn (baserat på den statistiskt fastställda karenstiden på 5 dygn + en säkerhetsfaktor på 30 procent).

#### Reduktion av rests substanser i mjölk från nötkreatur

Två studier av reduktion av rests substanser som genomfördes 2002 respektive 2007 gjordes tillgängliga för kommittén. Av studierna av reduktion av rests substanser från Valbazen som uppfyllde kraven på god laboratoriesed (GLP) ansågs dock endast en vara relevant för detta förfarande.

<sup>1</sup> 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](#)

<sup>2</sup> CVMP guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues (EMA/CVMP/SWP/735325/2012-Rev. 1) – [link](#)

Tjugo lakterande kor av rasen Holstein-Frisisk nötboskap (med ett kroppsviktsintervall på 470–736 kg vid inledning av acklimatiseringen, olika laktationsfaser) ingick i studien. Djuren behandlades med testläkemedlet (Valbazen) med hjälp av en kommersiellt tillgänglig oral automatspruta vid en måldosnivå på 15 mg albendazol per kg kroppsvikt.

Mjökprover (delprover på 250 ml från den sammanlagda mjölkningen av varje ko) samlades in från djuren vid dag -1 före administrering samt 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 och 168 timmar efter administreringen. Dessutom samlades vävnadsprover in (hel lever, båda njurarna, muskel [ca 500 g ländmuskel], fett [ca 500 g oment- och njurfett]) från fyra djur efter slakt 168 timmar efter administreringen.

Resthalterna av albendazol (i form av albendazolsulfoxid, albendazolsulfon och aminoalbendazolsulfon) kvantifierades med en validerad högtrycksvätskekromatografimetod med fluorescensdetektion, med en LOQ på 15 µg/kg för varje metabolit. Studien genomfördes utan tillägg av intern standard och med en gammal analysmetod. Detta kan leda till osäkerheter i samband med kvantifieringen av proverna.

Resthalter över MRL uppmättes i mjölk fram till 60 timmar efter administreringen.

Baserat på den statistiska strategin övervägdes en karenstid på 75 timmar för mjölk från behandlade djur, men enligt CVMP-riktlinjen för fastställande av karenstid för mjölk (EMEA/CVMP/473/1998)<sup>3</sup> bör karenstiden avrundas uppåt till nästa 12-timmars mjölkningsintervall.

Kommittén drog därför slutsatsen att karenstiden för mjölk bör vara 84 timmar (statistisk tillnärmning med avrundning uppåt till nästa 12-timmars mjölkningsintervall).

### 3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

#### Inledning

CVMP ombads att granska alla tillgängliga data om reduktion av rests substanser för Valbazen och associerade namn samt generiska läkemedel/hybridläkemedel av dessa, och att rekommendera lämpliga karenstider för mjölk, kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur.

#### Bedömning av nyttan

Även om de berörda läkemedlens effekt på nötkreatur inte har utvärderats specifikt under detta hänskjutningsförfarande, anses de utvärderade läkemedlen vara effektiva för behandling av gastrointestinala infestationer med rundmask, lungmask, bandmask och vuxen leverflundra (*Fasciola hepatica*) hos nötkreatur. Det rekommenderade dosintervallet är 7,5–15 mg albendazol per kg kroppsvikt.

#### Bedömning av risken

Kvaliteten, måldjurets säkerhet, användarsäkerheten och miljörisken för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen har inte utvärderats i detta hänskjutningsförfarande. Vidare utvärderas inte bioekvivalensen av generiska läkemedel eller hybridläkemedel (inbegripet läkemedel med en annan koncentration av den aktiva substansen än referensläkemedlet) eftersom detta har gjorts inom ramen för respektive förfarande för godkännande för försäljning.

En risk har identifierats när det gäller längden på de tillåtna karenstiderna för nötkreatur (mjölk, kött och slaktbiprodukter) i olika medlemsstater, då karenstiden för vissa av veterinärmedicinska läkemedel kan vara otillräcklig för att resthalterna av markörrestsubstansen för albendazol ska hinna sjunka

---

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

under respektive MRL i ätliga vävnader och mjölk. Detta utgör en risk för konsumenter efter intag av livsmedel från nötkreatur som behandlats med dessa läkemedel.

### **Åtgärder för riskhantering eller riskreducering**

Utifrån tillgängliga data har ändrade karenstider för Valbazen och associerade namn samt generiska läkemedel/hybridläkemedel av dessa fastställts:

#### Nötkreatur

Kött och slaktbiprodukter: 7 dygn

Mjölk: 84 timmar

Dessa karenstider anses vara tillräckliga för att säkerställa konsumenternas säkerhet.

### **Bedömning och slutsatser om nytta-riskförhållandet**

Med hänsyn till skälen för hänskjutningen och tillgängliga data anser CVMP att karenstiderna för nötkreatur bör ändras enligt rekommendationen ovan för att säkerställa konsumenternas säkerhet.

Eftersom bioekvivalensen för de generiska läkemedlen och hybridläkemedlen (inbegripet läkemedel med andra koncentrationer av den aktiva substansen) visades inom ramen för förfarandena för godkännande för försäljning av dessa läkemedel, ansåg kommittén att karenstiderna är tillämpliga på alla läkemedel som berörs av denna hänskjutning.

Det totala nytta-riskförhållandet för det veterinärmedicinska läkemedlet Valbazen och associerade namn samt generiska läkemedel/hybridläkemedel av dessa förblir därmed positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna i produktinformationen görs.

## **Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel**

Skälen är följande:

- Utifrån de tillgängliga uppgifterna om reduktion av rests substanser fann CVMP att karenstiderna för mjölk, kött och slaktbiprodukter från behandlade nötkreatur bör ändras för att garantera konsumentens säkerhet.
- CVMP fann att det totala nytta-riskförhållandet för de läkemedel som omfattas av detta förfarande fortfarande är positivt, förutsatt att ändringar införs i produktinformationen.

CVMP har rekommenderat ändring av godkännandena för försäljning av Valbazen 100 mg/ml oral suspension och associerade namn samt generiska läkemedel/hybridläkemedel av dessa i enlighet med bilaga I och för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III.

## Bilaga III

### Ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén, märkningen och bipacksedeln

#### Produktresumé

##### 4.11 Karenstid(er)

Nötkreatur:

Kött och slaktbiprodukter: 7 dygn

Mjök: 84 timmar

#### Märkning

<b>8. KARENSTID(ER)</b>
-------------------------

Nötkreatur:

Kött och slaktbiprodukter: 7 dygn

Mjök: 84 timmar

#### Bipacksedel

##### 10. KARENSTID(ER)

Nötkreatur:

Kött och slaktbiprodukter: 7 dygn

Mjök: 84 timmar