

Приложение I

Списък на разрешените по национални процедури ветеринарномедицински продукти

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Австрия	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Австрия	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
България	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
България	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
България	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
България	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца, коза	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
България	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
България	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Хърватия	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspenzija za goveda i ovce	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Хърватия	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspenzija za goveda i ovce	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Хърватия	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspenzija za goveda i ovce	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Кипър	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναίωρημα	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца, коза	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Кипър	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Кипър	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Чешка република	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Чешка република	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение
Чешка република	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение
Чешка република	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Чешка република	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Чешка република	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Дания	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	албендазол	19 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Дания	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Естония	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Естония	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Франция	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Франция	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	албендазол	19 mg/ml	перорална суспензия	овца, коза	перорално приложение
Германия	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Германия	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Гърция	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσίμο εναιώρημα	албендазол	5 mg/100 ml	перорална суспензия	говеда (calf), овца, коза	перорално приложение
Гърция	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσίμο εναιώρημα	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Гърция	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Гърция	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Гърция	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Гърция	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	албендазол	2.5 mg/100 ml	перорална суспензия	говеда (calf), овца, коза	перорално приложение
Гърция	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца, коза	перорално приложение
Гърция	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	албендазол	19 mg/ml	перорална суспензия	говеда (calf), овца, коза	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Гърция	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца, коза	перорално приложение
Гърция	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца, коза	перорално приложение
Унгария	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Унгария	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Унгария	Industrial Veterinaria S.A., Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Унгария	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	албендазол	19 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение
Унгария	C&H Generics Limited Seville House, 5 New Dock Street, The Docks, Galway, H91 CKV0, Co. Galway, Ireland	Chanalben 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió juhok részére A.U.V.	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение
Унгария	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homoksor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Ирландия	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Ирландия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Endospec 100 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Ирландия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogane SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Ирландия	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Ирландия	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Ирландия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Flexiben 100 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Ирландия	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Ирландия	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Endospec 25 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Ирландия	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Италия	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Италия	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 50 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	албендазол	50 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Италия	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	албендазол	19 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Италия	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 100 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Италия	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 19 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	албендазол	19 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Италия	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Италия	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Италия	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Латвия	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Латвия	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Литва	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Литва	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Малта	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Норвегия	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	албендазол	19 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Полша	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Полша	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Полша	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 025-676 Warszawa Poland	Valbazen 10%, 10 g/ 100 ml zawiesina doustna dla bydła i owiec	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Полша	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Португалия	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29, 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Португалия	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Португалия	Divasa Farmavic S.A. Avenida del Párroco Pablo Díez 49-57 San Andrés del Rabanedo 24010 Leon Spain	Albendavet 19mg/ml suspensão oral para ovinos	албендазол	19 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение
Португалия	Iapsa Portuguesa pecuaria, LDA. Av. Do Atlântico nº 16 11º Piso – Escritório 12 1990-019 Lisboa Portugal	Sinvermin 28,5 mg/ml suspensão oral para ovinos e caprinos	албендазол	28.5 mg/ml	перорална суспензия	овца, коза	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Румъния	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Румъния	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provect 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение
Румъния	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца, коза, wild ruminants	перорално приложение
Румъния	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца, коза	перорално приложение
Румъния	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Румъния	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Румъния	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца, коза	перорално приложение
Румъния	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца, коза, камила	перорално приложение
Румъния	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	албендазол	2.5 mg/100 ml	перорална суспензия	говеда, овца, коза	перорално приложение
Румъния	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Словакия	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Словакия	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Словакия	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	албендазол	19 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение
Словакия	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Словакия	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение
Словения	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Словения	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Испания	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Испания	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение
Испания	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	албендазол	20 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение
Испания	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	албендазол	28.5 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Испания	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	албендазол	19 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение
Испания	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensión oral para ovino y caprino	албендазол	20 mg/ml	перорална суспензия	овца, коза	перорално приложение
Испания	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Швеция	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	албендазол	19 mg/ml	перорална суспензия	овца	перорално приложение
Великобритани- я (Обединено кралство)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	албендазол	25 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова единица	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Великобритания (Обединено кралство)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	албендазол	10 % w/v	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Великобритания (Обединено кралство)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	албендазол	2.5 % w/v	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Великобритания (Обединено кралство)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 10% w/v oral suspension for cattle and sheep	албендазол	10 % w/v	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Великобритания (Обединено кралство)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght, D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 2.5% w/v oral suspension for cattle and sheep	албендазол	2.5 % w/v	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежател на разрешението за употреба	Наименование	INN	Количество на активното вещество в дозова еди- ница	Фармацев- тична форма	Животи- нски видове	Начин на приложение
Великобритани- я (Обединено кралство)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	албендазол	100 mg/ml	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение
Великобритани- я (Обединено кралство)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	албендазол	2.5 % w/v	перорална суспензия	говеда, овца	перорално приложение

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна на информацията за продукта

Цялостно обобщение на научната оценка на ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи албендазол като единично активно вещество, представено под формата на перорална суспензия за овце (вж. Приложение I)

Въведение

Албендазол е широкоспектърно антихелминтно вещество от класа на бензимидазол. При възприемчивите паразити бензимидазолите действат, като нарушават вътреклетъчната микротубулна транспортна система чрез селективно свързване и разрушаване на тубулин, като предотвратяват полимеризацията на тубулин и инхибират образуването на микротубулин (Plumb, 2005) ⁽¹⁾.

Ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи албендазол, се използват широко от десетилетия при говеда, овце, кози, свине, зайци, птици, кучета и котки. При преживни животни, и по-специално при овце, ВЛП, съдържащи албендазол, се използват за лечение на стомашно-чревни нематоди, белодробни глисти, тении и възрастни чернодробни метили. Въпреки това се съобщава за възникваща резистентност към бензимидазоли в цяла Европа при стомашно-чревни нематоди по овце (Borgsteede *et al.*, 2007 ⁽²⁾, Cernanská *et al.*, 2006 ⁽³⁾, Kaplan & Vidyashankar, 2012 ⁽⁴⁾, Scheuerle *et al.*, 2009 ⁽⁵⁾).

По време на скорошна децентрализирана процедура (ES/V/0431/001/DC), представена в съответствие с член 18 от Регламент (ЕС) 2019/6, беше отбелязано, че на пазара има няколко ВЛП, включително „Valbazen 1,9 % Suspension zum Eingeben für Schafe“ — референтният лекарствен продукт в горепосочената децентрализирана процедура, които са показани за лечение на стомашно-чревни нематоди при овце с дози или по-ниски граници на дозата от 3,75 mg—5 mg албендазол/kg телесно тегло (тг). Всъщност редица научни публикации предполагат, че дози до 5 mg албендазол/kg тг могат да породят сериозен риск от недостатъчна ефикасност срещу стомашно-чревни нематоди при овце (Borgsteede *et al.*, 2007 ⁽²⁾, Cernanská *et al.*, 2006 ⁽³⁾, Claerebout *et al.*, 2020 ⁽⁶⁾, Domke *et al.*, 2012a ⁽⁷⁾, Höglund *et al.*, 2022 ⁽⁸⁾, Kowal *et al.*, 2016 ⁽⁹⁾, Scheuerle *et al.*, 2009 ⁽⁵⁾, Untersweg *et al.*, 2021 ⁽¹⁰⁾, Vineer *et al.*, 2020 ⁽¹¹⁾, Voigt *et*

⁽¹⁾ Plumb, Donald C. Plumb's Veterinary Drug Handbook. Stockholm, Wis:Ames, Iowa:PhrmaVet; Distrib by Blackwell Pub, 2005.

⁽²⁾ Borgsteede FHM, Dercksen DD, Huijbers R: Doramectin and albendazole resistance in sheep in the Netherlands, Veterinary Parasitology 144, 180—183, 2007.

⁽³⁾ Cernanská D, Várady M, Corba J: A survey on anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in the Slovak Republic, Veterinary Parasitology 135, 39—45, 2006.

⁽⁴⁾ Kaplan RM и Vidyashankar AN: An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance, Veterinary Parasitology 186, 70—78, 2012.

⁽⁵⁾ Scheuerle MC, Mahling M, Pfister K: Anthelmintic resistance of *Haemonchus contortus* in small ruminants in Switzerland and Southern Germany, Wiener klinische Wochenschrift 121, 46—49, 2009.

⁽⁶⁾ Claerebout E, Wilde ND, Mael EV, Casaert S, Velde FV, Roeber F, Veloz PV, Levecke B, Geldhof P: Anthelmintic resistance & common worm control practices in sheep farms Flanders, Belgium, Vet Parasitology: Regional studies and reports 20, 2020.

⁽⁷⁾ Domke AV, Chartier C, Gjerde B, Stuen S. Benzimidazole resistance of sheep nematodes in Norway confirmed through controlled efficacy test. Acta Vet Scand. 2012; 54(1):48. 2012a.

⁽⁸⁾ Höglund J, Baltrusis P, Enweji N, Gustafsson K: Signs of multiple anthelmintic resistance in sheep gastrointestinal nematodes in Sweden, Veterinary Parasitology, Regional Studies and Reports 36, 2022.

⁽⁹⁾ Kowal J, Wyrobisz A, Nosal P, Kucharski M, Kaczor U, Skalska M, Sendor P: Benzimidazole resistance in the ovine *Haemonchus contortus* from southern Poland — coproscopical and molecular findings, Annals of parasitology 62(2), 119-123, 2016. Plumb DC, 6. Edition: pp 17—19, 2008.

⁽¹⁰⁾ Untersweg F, Ferner V, Wiedermann S, Göller, M, Hörl-Ramneger M, Kaiser W, Joachim A, Rinaldi L, Krücken J, Hinney B: Multispecific resistance of sheep trichostrongyloids in Austria, Parasite 28, 50, 2021.

⁽¹¹⁾ Vineer HR, Morgan ER, Hertzberg H, Bartley DJ, Bosco A, Charlier J, Chartier C, Claerebout E, de Waal T, Hendrickx G, Hinney B, Höglund J, Jezek J, Kasny M, Keane OM, Martinez-Valladares M, Mateus TL, McIntyre J, Mickiewicz M, Munoz AM, Phytian CJ, Ploeger HW, Rataj AV, Skuce PJ, Simin S, Sotiraki S, Spinu M, Stuen S, Thamsborg SM, Vadlejch J, Varady M, von Samson-Himmelstjerna G, Rinaldi L: Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database, Parasite 27, 69, 2020.

al., 2022 ⁽¹²⁾), както и допълнително да създадат условия за развитие на резистентност към албендазол в контекста на вече съществуващата резистентност към бензимидазоли при стомашно-чревните нематоди при овцете в Европа.

Освен това Германия отбелязва, че дозите на ВЛП с албендазол срещу стомашно-чревни нематоди при овце не са хармонизирани в Европейския съюз, като варират между 3,75 и 15 mg албендазол/kg тт.

Поради изложените по-горе причини Германия счита за необходимо да преразгледа ВЛП, съдържащи албендазол като единично активно вещество, представени под формата на перорални суспензии и насочени срещу стомашно-чревни нематоди при овце, с дози или по-ниски граници на дозата от 3,75 mg—5 mg албендазол/kg тт. Поради това Германия отнесе въпроса до Комитета по ветеринарните лекарствени продукти (CVMP) на Агенцията съгласно член 82 от Регламент (ЕС) 2019/6 в интерес на Съюза.

Целта на настоящото преразглеждане е да се гарантира безопасната и ефективна употреба на тези ВЛП и да се избегнат ненужни рискове, свързани с развитието на антипаразитна резистентност. Освен това Германия също счита за необходимо да оцени изследванията за остатъчни вещества, изследванията за безопасност на видове животни, за които е предназначен ВЛП, и изследванията за безопасност на околната среда, тъй като потенциалното увеличаване на препоръчителната доза може да има последици за безопасността на потребителите, на видове животни, за които е предназначен ВЛП, и на околната среда.

Цялостно обобщение на научната оценка

При настоящата процедура Комитетът трябва да прецени какъв режим на дозировка (т.е. размер на дозата, интервал на дозиране и продължителност на лечението) на албендазол е необходим за разглежданите ВЛП, за да се гарантира подходяща ефикасност срещу стомашно-чревни нематоди при овце, като същевременно се ограничава рискът от развитие на резистентност към албендазол. Ако се прецени, че е необходима промяна в режима на дозировка, трябва да се обърне внимание и на установяването на подходящ карентен срок за овце и на оценката на потенциалното въздействие на новата препоръчителна доза върху безопасността на видове животни, за които е предназначен ВЛП, както и на оценката на риска за околната среда при разглежданите ВЛП. Вследствие на това искане CVMP счете за необходимо също така да оцени потенциалното въздействие на всички предложени промени в режима на дозировка върху безопасността на потребителите.

Десет притежатели на разрешение за търговия (ПРТ) са подали отговори на списъка с въпроси на CVMP за настоящата процедура за позоваване. Въпреки че някои ПРТ предоставят обширна документация, литературни пакети и резюмета, други предоставят само ограничена информация, ограничена главно до качествения и количествения състав на техните ВЛП.

Значителна част от представените публикувани изследвания, които са обект на права на собственост, са генерирани преди повече от 15—20 години и отразяват научните стандарти, моделите на възприемчивост на паразитите и състоянието на резистентност, които преобладават към момента на първоначалното разрешение. За разлика от това са налични относително малко полеви изследвания, конкретно насочени към настоящата ефикасност на албендазол в разрешените дози.

⁽¹²⁾ Voigt K., Geiger M., Jäger M.C., Knubben-Schweizer G., Strube C., Zablotzki Y., Effectiveness of anthelmintic treatments in small ruminants in Germany, *Animals* 12, 1501, 2022.

За да се улесни критичната оценка и да се подкрепи определянето на ефективна доза, CVMP определи допълнителни референтни данни от публикуваната литература.

Поради опасения относно ограничената значимост на данните за минали периоди, за оценка на ефикасността на настоящата ситуация, включително допълнителните референтни данни, определени от CVMP, са взети предвид само литературни и полеви изследвания (включително полеви изследвания за определяне на дозата и потвърждаване на дозата), публикувани или проведени след 2011 г. Тъй като оценката има за цел да се оцени настоящата ефикасност на албендазол в дози или в по-ниски граници на дозата от 3,75—5 mg/kg тт в контекста на нововъзникваща резистентност, CVMP ограничи оценката си до данни, получени през последните 15 години. Въпреки че не е определен официален времеви срок за антипаразитни ветеринарни лекарствени продукти, за разлика от антибиотиците, при които в насоките на CVMP относно оценката на риска за общественото здраве, произтичащ от антимикробната резистентност вследствие на употребата на антимикробен ветеринарен лекарствен продукт при видове животни, отглеждани за производство на храни (ЕМА/CVMP/AWP/706442/2013) ⁽¹³⁾, е предвидено ограничение от 5 години, CVMP се стреми да постигне баланс между давността и научната значимост на наличните доказателства, като същевременно избягва изключването на прекомерен брой референтни данни. Това доведе до приемането на 15-годишна времева рамка.

Данните за минали периоди се считат за подкрепящи характеризирането на фармакокинетиката, безопасността и общите модели на ефикасност, но имат ограничено значение за оценката на настоящата ефикасност и резистентност.

CVMP оцени представените от ПРТ данни и допълнителната литература, определена от CVMP за ВЛП, съдържащи албендазол, които са представени под формата на перорални суспензии, разрешени за лечение на стомашно-чревни нематоди при овце при дози или по-ниски граници на дозата от 3,75—5 mg/kg тт.

Качествен и количествен състав

Осем притежатели на разрешение за търговия са предоставили качествения и количествен състав на своите ВЛП, а седем от тях също са подали съответните спецификации на продукта.

Въпреки че лекарствените форми на ВЛП се различават по отношение на състава и спецификациите на помощното вещество, всички ВЛП съдържат едно и също активно вещество и се прилагат по един и същ начин на приложение.

Повечето от изброените помощни вещества обикновено се считат за фармакологично неактивни, т.е. в предоставения състав не са установени помощни вещества, които влияят на бионаличността след перорално приложение. Въз основа на това не се очаква тези помощни вещества да повлияят на абсорбцията, разпределението, метаболизма или екскрецията на активното вещество или да окажат значителни ефекти, свързани с лекарствената форма, върху бионаличността и фармакокинетиката.

Въпреки това като се вземат предвид известните свойства на определени помощни вещества, присъстващи в някои лекарствени форми, потенциалното въздействие върху фармакокинетичния профил не може да бъде напълно изключено. Въпреки това разглежданите лекарствени форми се предлагат на пазара от много години и в някои случаи се подкрепят от специфични за продукта фармакокинетични данни (вж. раздела относно фармакокинетиката по-долу).

⁽¹³⁾ Guideline on the assessment of the risk to public health from antimicrobial resistance due to the use of an antimicrobial veterinary medicinal product in food producing animal species (ЕМА/CVMP/AWP/706442/2013) - [link](#)

Като се има предвид широкото присъствие на тези ВЛП на пазара, не се очаква хипотетичното влияние на помощното вещество върху фармакокинетиката да доведе до клинично значимо въздействие върху ефикасността. Следователно не се счита, че наблюдаваните разлики в състава на помощното вещество имат клинично значимо въздействие върху системната експозиция, и CVMP счита за научно обосновано да се изведе и приложи уеднаквен режим на дозировка за всички лекарствени форми на ВЛП. Въпреки че не всички ПРТ са предоставили състава и спецификациите на своите ВЛП, не се очаква липсата на тези данни да повлияе върху цялостната оценка или формулираните заключения.

Фармакокинетика

Пет ПРТ са предоставили информация относно фармакокинетиката на перорално прилаган албендазол, състояща се от данни, които са обект на права на собственост, и референтни данни от публикувана научна литература. Като цяло изследванията — обект на права на собственост, са с относително давност, което е в съответствие с факта, че ВЛП, съдържащи албендазол, са разрешени от 60-те години на XX век. Давността на изследванията обаче обикновено не влияе върху фармакокинетиката на веществото; само аналитичните методи може да са се подобрили с течение на времето. Поради това предоставените данни се считат за валидни в контекста на настоящата процедура за позоваване.

Някои от представените изследвания или публикации относно фармакокинетиката използват чист албендазол или различни одобрени ВЛП, съдържащи албендазол като активно вещество. Трябва да се отбележи, че изследванията и публикациите са проведени независимо едно от друго на различни места от различни изследователи, използващи различно оборудване. По този начин изменчивостта на фармакокинетичните параметри в рамките на една и съща дозировка може да се дължи на различните лекарствени форми.

Данните за биоеквивалентност не показват значително влияние на разликите в състава върху системната експозиция при прилагане на идентични дози. Това е демонстрирано в изследвания за биоеквивалентност, представени от два ПРТ (където са оценени съответно три концентрации при 7,5 mg/kg тт и две ВЛП при 10 mg/kg тт). Друго изследване оценява фармакокинетиката и ефикасността на два разрешени ВЛП в доза от 7,5 mg/kg телесно тегло, като демонстрира сравнима ефикасност срещу *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis*, и *N. battus*.

Освен това четири препратки от публикуваната литература (1991—2004 г.) допълват данните — обект на права на собственост. Две изследвания оценяват фармакокинетиката на чист албендазол вместо разрешени ВЛП. Swarnkar *et al.* (1998) ⁽¹⁴⁾ изследват фармакокинетиката на перорално и интратруминално приложение на албендазол в доза от 5 mg/kg тт, като наблюдават повишената бионаличност на албендазол, прилаган чрез интратруминалния път. Galtier *et al.* (1991) ⁽¹⁵⁾ изследват метаболизацията на албендазол, прилаган перорално, интравенозно или интратруминално в дози до 3,8 mg/kg тт, което показва, че албендазол се метаболизира главно в черния дроб, независимо от начина на приложение.

В две допълнителни публикации се изследва връзката между фармакокинетиката в плазмата и клиничната ефикасност на албендазол при заразени животни. Moreno *et al.* (2004) ⁽¹⁶⁾ изследват два различни размера на дозата, 3,8 mg/kg тт и 7,5 mg/kg тт и наблюдават пропорционална

⁽¹⁴⁾ Swarnkar CP, Sanyal PK, Singh D, Khan FA, Bhagwan PS. Comparative disposition kinetics of albendazole in sheep following oral and intraruminal administration. Vet Res Commun. 1998 Dec; 22(8):545—51.

⁽¹⁵⁾ Galtier P, Alvinerie M, Steimer JL, Francheteau P, Plusquellec Y, Houin G. Simultaneous pharmacokinetic modeling of a drug and two metabolites: application to albendazole in sheep. J Pharm Sci. 1991 Jan;80(1):3—10.

⁽¹⁶⁾ Moreno L, Echevarria F, Muñoz F, Alvarez L, Sanchez Bruni S, Lanusse C. Dose-dependent activity of albendazole against benzimidazole-resistant nematodes in sheep: relationship between pharmacokinetics and efficacy. Exp Parasitol. 2004; 106(3—4):150—157.

връзка между приложената доза албендазол и измерените плазмени концентрации на двата метаболита на албендазол. При доза от 7,5 mg/kg тт е наблюдавано увеличение с над 100 % на плазмените стойности на AUC за активния антихелминтен метаболит албендазол сулфоксид в сравнение с дозата от 3,8 mg/kg тт. По-високата и продължителна плазмена концентрация на лекарствения продукт, измерена след лечението със 7,5 mg/kg тт, води до подобрен модел на ефикасност (изчислен както чрез броя на яйцата във фекалиите, така и на възрастните червеи) спрямо повечето от изследваните стомашно-чревни нематоди в сравнение с този, получен при размера на по-ниската доза. Ниската нематоцидна активност (<24 %), наблюдавана спрямо изследваните стомашно-чревни нематоди, показва високо ниво на резистентност към албендазол, приложен при 3,8 mg/kg тт. В заключение, прилагането на по-висока доза може да доведе до по-висока експозиция и подобряване на ефикасността (което може да е от значение за ефективността срещу най-малко възприемчивите хелминти).

Във второто изследване Lanusse *et al.* (1995) ⁽¹⁷⁾ характеризират кинетиката на плазменото разпределение на албендазол, фенбендазол и оксафендазол след пероралното им приложение (5 mg/kg тт) при възрастни овце. Като цяло е показано, че албендазол сулфоксид проявява по-бърза абсорбция и по-висока C_{max} от оксафендазол и намалява относително бързо в плазмата, като достига неоткриваеми концентрации 60 часа след употребата на албендазол.

От фармакокинетичните данни могат да се извлекат важни заключения. Известно е, че албендазол е пролекарство и активната му форма е метаболитът албендазол сулфоксид, който се образува в черния дроб. Увеличаването на дозата албендазол при овцете е свързано с повишена експозиция на метаболити в плазмата (Moreno *et al.*, 2004) ⁽¹⁶⁾. Освен това показана е пряка връзка между фармакокинетичното поведение на лекарствения продукт и антихелминтната ефикасност срещу бензимидазоловите нематоди при овце в труда на Moreno *et al.* (2004) ⁽¹⁶⁾. Въпреки че това не е класическо фармакокинетично изследване, все пак е възможно да се докаже, че увеличението на дозата албендазол при овце е ясно свързано с повишена експозиция на плазмени метаболити и по-висока концентрация на лекарствения продукт, което води до повишена ефикасност.

Режим на дозировка на разрешени ВЛП

По отношение на интервала на дозиране всички разглеждани ВЛП са разрешени за еднократно прилагане, независимо от дозата. Документацията, представена от ПРТ, не включва доказателства, които предполагат, че този интервал на дозиране може да не е подходящ. Освен това при извършеното проучване на научната литература не се установиха данни, които да показват, че алтернативен интервал на дозиране би осигурил по-добра ефикасност. Въз основа на това няма доказателства, че еднократното прилагане не е адекватно. Поради това еднократното прилагане на албендазол не се обсъжда допълнително и последващата оценка на режима на дозировка е насочена към уместността на нивото на дозата.

Определяне на дозата / Потвърждаване на дозата

Предоставени са няколко предклинични изследвания — обект на права на собственост, за определяне на дозата и потвърждаване на дозата, някои от които са проведени при полеви условия при овце и вероятно произхождат от първоначалните процедури за издаване на разрешение за търговия. Тъй като повечето ВЛП в обхвата на настоящото позоваване са на

⁽¹⁷⁾ Lanusse CE, Gascon LH, Prichard RK. Comparative plasma disposition kinetics of albendazole, fenbendazole, oxfendazole and their metabolites in adult sheep. J Vet Pharmacol Ther. 1995; 18(3):196–203.

пазара от много години, нито едно от представените изследвания — обект на права на собственост, не е на по-малко от 22 години.

В изследванията са оценени дози албендазол от 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 или 7,6 mg на kg тт и обхващат различни стомашно-чревни нематоди, включително най-често срещаните родове *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus*, и *Cooperacia*. Като цяло повечето изследвания показват нива на ефикасност над 90 % при повечето стомашно-чревни нематоди към момента на разрешението на ВЛП. Въпреки това дори тези стари изследвания показват, че при ниски дози от 2,5, 3,5 и 3,8 mg/kg тт се постига променлива ефикасност под необходимия праг от 90 % срещу *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, възрастни), който изглежда е най-малко възприемчивият стомашно-чревен нематод по отношение на албендазол. Въпреки че изследванията не са проведени в съответствие с настоящите насоки, повечето се считат за приемливи от гледна точка на дизайна на изследването.

Изследване за потвърждаване на дозата, проведено от Zoetis около 1991 г., показва, че дозата от 7,6 mg албендазол/kg тт е достатъчно ефективна срещу резистентни щамове на тиабендазол (със стойности на ефикасност съответно 100 % и 99,7 % срещу *H. contortus* и *T. colubriformis*), а дозата от 5,7 mg албендазол/kg тт не постига достатъчен ефект (съответно 91 % и 89,6 % ефикасност срещу *H. contortus* и *T. colubriformis*). Въпреки че дизайнът на изследването е остарял и включва малки групи животни за лечение, резултатите се считат за подкрепящи.

В по-късна публикация Moreno *et al.* (2004) ⁽¹⁶⁾ разглеждат ефикасността на две дози албендазол (3,8 и 7,5 mg/kg тт) чрез броя на яйцата в допълнение към измерването на метаболитите на албендазол в плазмата. Авторите стигат до заключението, че по-високите плазмени нива на метаболити са свързани с по-висока ефикасност. Дозата от 7,5 mg/kg тт постига по-голямо намаление от 49,1 % при овце, заразени с нематоди, резистентни към бензимидазол, в сравнение с намаление от 27 % след прилагане на дозата от 3,8 mg/kg тт. Въпреки големите разлики в стойностите на ефикасността при подобни стойности на C_{max} , данните от Moreno *et al.* (2004) ⁽¹⁶⁾ показват, че по-високите стойности на C_{max} водят до повишена ефикасност, което може да бъде постигнато чрез прилагане на по-висока доза албендазол. Разликите в ефикасността могат да бъдат обяснени с различни фактори, например изкуствена или естествена инфекция, региона, в който е проведено изследването, и нивото на резистентност на паразита.

Тъй като изследванията са проведени преди повече от две десетилетия и следователно действителната ситуация на резистентност не може да се вземе предвид, остава несигурно до каква степен данните за ефикасност от тези изследвания могат да бъдат приложени към настоящата ситуация. Въпреки че ефикасността при дози, вариращи от 3,75 до 5 mg/kg тт, е потвърдена към момента на издаване на разрешението за търговия преди повече от двадесет години, ефикасността на тези дози към този момент не е в обхвата на настоящото позоваване.

Като цяло заключенията, направени от представените изследвания за определяне на дозата и потвърждение, може вече да не са валидни, тъй като дози, по-високи от 5 mg/kg тт, не са изследвани, изследванията са на възраст над 20 години и имат проектни ограничения от настоящата гледна точка.

Ефикасност / Резистентност

Механизми на резистентност

Бяха предоставени няколко публикации относно механизмите на резистентност, по-специално откриване на единични нуклеотидни полиморфизми (SNP) върху кодон 167, 198 и 200 в гена за β -

тубулин в *Haemonchus contortus* (Barrère *et al.*, 2012 ⁽¹⁸⁾, Claerebout *et al.*, 2020 ⁽⁶⁾), *Teladorsagia circumcincta* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017 ⁽¹⁹⁾, Martínez-Valladares *et al.*, 2012 ⁽²⁰⁾, Claerebout *et al.*, 2020 ⁽⁶⁾) и *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017 ⁽¹⁹⁾, Claerebout *et al.*, 2020 ⁽⁶⁾). SNP, свързани с резистентността към бензимидазол, са добре характеризирани.

Резистентността към бензимидазол в нематодите може да се дължи на мутация в гена, кодиращ целевото място; една и съща мутация обаче не изглежда да причинява резистентност към триклабендазол в трематода *Fasciola hepatica* (Wilkinson *et al.*, 2012) ⁽²¹⁾. Освен това, в рамките на един вид червеи, различни мутации могат да доведат до резистентност към един и същ антихелминтик. Например резистентността към бензимидазол при *Haemonchus contortus* може да се предизвика от фенилаланин в тирозин мутация в аминокиселинна позиция 200 от изотип-1 в гена за β -тубулин (Kwa *et al.*, 1994) ⁽²²⁾. Честотата на тази мутация на точката на резистентност (единичен нуклеотиден полиморфизъм, SNP) обаче варира значително и може да бъде ниска при популации, резистентни към бензимидазол (James *et al.*, 2009 ⁽²³⁾, Ghisi *et al.*, 2007 ⁽²⁴⁾), които пренасят други мутации (напр. кодон 167). Въпреки че генетичният подбор допринася за резистентността, промените в механизмите на транспортиране на лекарствения продукт или в метаболизма на лекарствения продукт при различните видове червеи също допринасят за различни механизми на резистентност към същия антихелминтик (Blackhall *et al.*, 2008 ⁽²⁵⁾, Vokral *et al.*, 2013 ⁽²⁶⁾). Р-гликопротеин — клетъчен мембранен транспортен протеин, способен да транспортира много различни лекарствени продукти (включително ивермектин, бензимидазоли и производни на имидазотиазоли) — може да доведе до множествена резистентност, като увеличи активния транспорт на лекарствени продукти (James *et al.*, 2009 ⁽²³⁾, Kerboeuf *et al.*, 2003 ⁽²⁷⁾, Xu *et al.*, 1998 ⁽²⁸⁾).

Данните на Barrère *et al.*, (2012) ⁽¹⁸⁾ показват, че специфичните генотипове *H. contortus*, по-специално 200 генотипа, са селективно обогатени с повишена експозиция на албендазол и има силна връзка между SNP при кодон 167 и 200 в β -тубулин. Заключениеето обаче не съответства на констатациите на Leathwick и Luo (2017) ⁽²⁹⁾, които оценяват променливите, които могат да повлияят върху избора на резистентност. Освен пътя на приложение и самата лекарствена форма (и двете не попадат в обхвата на това позоваване) е ясно установено, че използването на по-

⁽¹⁸⁾ Barrère V, Alvarez L, Suarez G, et al., Relationship between increased albendazole systemic exposure and changes in single nucleotide polymorphisms on the β -tubulin isotype 1 encoding gene in *Haemonchus contortus*. Vet Parasitol. 2012; 186(3–4):344–349.

⁽¹⁹⁾ Esteban-Ballesteros M, Rojo-Vázquez FA, Skuce PJ, Melville L, González-Lanza C, Martínez-Valladares M. Quantification of resistant alleles in the β -tubulin gene of field strains of gastrointestinal nematodes and their relation with the faecal egg count reduction test. BMC Vet Res. 2017; 13(1):71.

⁽²⁰⁾ Martínez-Valladares M, Famularo MR, Fernández-Pato N, Cordero-Pérez C, Castañón-Ordóñez L, Rojo-Vázquez FA. Characterization of a multidrug resistant *Teladorsagia circumcincta* isolate from Spain. Parasitol Res. 2012; 110(5):2083–87.

⁽²¹⁾ Wilkinson R, Law CJ, Hoey EM, Fairweather I, Brennan GP, Trudgett A. An amino acid substitution in *Fasciola hepatica* P-glycoprotein from triclabendazole-resistant and triclabendazole-susceptible populations. Mol Biochem Parasitol. 2012; 186(1):69–72.

⁽²²⁾ Kwa MS, Veenstra JG, Roos MH. Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in beta-tubulin isotype 1. Mol Biochem Parasitol. 1994 Feb; 63(2):299–303.

⁽²³⁾ James CE, Davey MW. Increased expression of ABC transport proteins is associated with ivermectin resistance in the model nematode *Caenorhabditis elegans*. Int J Parasitol. 2009; 39(2):213–220.

⁽²⁴⁾ Ghisi M, Kaminsky R, Mäser P. Phenotyping and genotyping of *Haemonchus contortus* isolates reveals a new putative candidate mutation for benzimidazole resistance in nematodes. Vet Parasitol. 2007; 144(3–4):313–320.

⁽²⁵⁾ Blackhall WJ, Prichard RK, Beech RN. P-glycoprotein selection in strains of *Haemonchus contortus* resistant to benzimidazoles. Vet Parasitol. 2008; 152(1–2):101–107.

⁽²⁶⁾ Vokřál I, Jirásko R, Stuchlíková L, et al., Biotransformation of albendazole and activities of selected detoxification enzymes in *Haemonchus contortus* strains susceptible and resistant to anthelmintics. Vet Parasitol. 2013; 196(3–4):373–81.

⁽²⁷⁾ Kerboeuf D, Blackhall W, Kaminsky R and von Samson-Himmelstjerna G: P-glycoprotein in helminths: function and perspectives for anthelmintic treatment and reversal of resistance. Efflux pumps and antibiotic resistance of microorganisms International Journal of Antimicrobial Agents 2003; 22: 332–346.

⁽²⁸⁾ Xu M, Molento M, Blackhall W, Ribeiro P, Beech R and Prichard R (1998): Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog, Molecular and Biochemical Parasitology, 91: 327–335.

⁽²⁹⁾ Leathwick DM, Luo D: Managing anthelmintic resistance-Variability in the dose of drug reaching the target worms influences selection for resistance. Vet Parasitol. 2017; 243:29–35.

ниски дози води до по-висока честота на гена след лечението и следователно до по-голяма вероятност от развитие на резистентност, както и че високата изменчивост на дозата е по-вероятно да доведе до резистентност, отколкото ниската изменчивост. Освен това е направено заключението, че в ранните етапи на развитие на резистентност, когато гените за резистентност все още са редки в дадена популация, вероятността за чифтосване определя, че тези гени са почти изцяло налице в хетерозиготната форма. Следователно ако тези червеи бъдат унищожени от лечението с лекарствения продукт (т.е. те са ефективно рецесивни), развитието на резистентност се забавя, докато ако оцеляват след лечение поради неефективна доза (т.е. те са ефективно доминиращи), резистентността се развива сравнително бързо. Следователно може да се заключи, че по-високите дози и ниската изменчивост водят до забавяне на развитието на резистентност.

Данни за ефикасността, предоставени от ПРТ

Пет ПРТ предоставят данни за ефикасността или резистентността, от които четирима са представили предклинични и клинични изследвания, в които се оценява ефикасността на албендазол срещу различни паразити, като стомашно-чревни нематоди, белодробни червеи, тении и чернодробни метили при дози, вариращи от 2,5 до 15 mg/kg тт при овце. В тези изследвания са включени естествено и изкуствено заразени овце и албендазол е приложен перорално под формата на суспензия или капсули.

В изследванията последователно е показано, че за постигане на достатъчна ефикасност в зависимост от целевите паразити са необходими различни дози албендазол. Срещу стомашно-чревни нематоди дори ниски дози, започващи при 3,75 mg/kg тт, са ефективни. Въпреки това поради различните степени на възприемчивост *Oesophagostomum columbianum* показва най-ниската чувствителност на изследваните стомашно-чревни нематоди към албендазол, като изисква най-малко 5 mg албендазол/kg тт за постигане на достатъчна ефикасност. Дози от 7,5 mg албендазол/kg тт или по-високи дози демонстрират ефикасност почти 100 % срещу стомашно-чревни нематоди, независимо от паразитния вид. За да се постигне достатъчна ефикасност, изразяваща се в намаляване с ≥ 90 %, при лечението срещу белодробни глисти, тении или чернодробни метили се изискват по-високи дози (от 7,5 mg албендазол/kg тт).

Трябва да се отбележи, че дизайнът на изследването не е в съответствие с VICH GL13 (ефикасност на антихелминтиците: специфични препоръки за овце) по отношение на броя на инфекциозните стадии за изкуствена инфекция и времевите точки на инфекция, лечение и аутопсия. Тези подходи обаче отразяват преобладаващите към момента научни стандарти, като се има предвид, че VICH GL13 е приет от CVMP през 1999 г. Въпреки че по минали данни ефикасността на 3,75–5 mg албендазол/kg тт срещу стомашно-чревни нематоди към момента на разрешаването на ВЛП (преди повече от 20 години) все още не се поставя под въпрос днес, горепосоченото отново изтъква, че възрастта на изследванията ограничава тяхното значение за настоящата процедура за позоваване. Следователно, като се има предвид целта за оценка на настоящата ефикасност на тези дози в контекста на нововъзникваща резистентност, CVMP взе предвид само данните, генерирани през последните 15 години.

Въз основа на оценката на представената информация CVMP стигна до заключението, че представените данни отразяват възрастта и историческия контекст на тези ВЛП и поради това достигнатите по онова време заключения не са непременно валидни и понастоящем. Въпреки че изследванията показват, че ефективната доза варира между 3,75 и 7,5 mg/kg тт за различни паразити по онова време, настоящата ситуация е различна, тъй като развитието и разпространението на резистентност сред стомашно-чревните нематоди оказват значително

влияние върху ефикасността на ВЛП, като по този начин ограничават значимостта на заключенията към съвременните полеви условия.

Данни за ефикасността след лечение с дози или по-ниски граници на дозата от 3,75–5 mg албендазол на kg тт срещу стомашно-чревни нематоди в Европа от 2011 г. насам

Общо 15 публикации са счестени за значими за оценката на ефикасността на албендазол при овце и са включени в оценката. Достатъчна ефикасност над прага от 90 % е доказана от Martinez-Valladares et al. (2012) ⁽²⁰⁾ и Rinaldi et al. (2014) ⁽³⁰⁾ след перорално приложение на 3,8–5 mg албендазол/kg тт. Въпреки това променлива ефикасност е наблюдавана в другите изследвания ⁽³¹⁾ при дози от 3,75 до 5 mg албендазол/kg тт. Въпреки че в някои случаи е демонстрирана достатъчна ефикасност срещу стомашно-чревни нематоди, други са документирали неоптимална ефикасност при или под 90 %.

Предоставените полеви изследвания са проведени в цяла Европа (Австрия, Белгия, Германия, Гърция, Естония, Испания, Италия, Латвия, Нидерландия, Норвегия, Обединеното кралство, Полша, Словакия, Франция, Швейцария и Швеция). След прилагане на албендазол в разрешените дози от 3,75–3,8 mg/kg тт и 5 mg/kg тт най-разпространените и резистентни родове са *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. и *Teladorsagia* spp., които обикновено са насочени към лечение с албендазол. В тези изследвания са включени естествено и изкуствено заразени овце. Ефикасността е изчислена въз основа на тест за намаляване на броя на яйцата във фекалиите (FECRT) и в някои случаи резултатите са допълнително потвърдени с пироксвениране на SNP при кодони 167, 198 и 200 в гена за β 1 тубулин. Освен това в някои случаи е наблюдавана множествена резистентност, при която са изследвани различни антихелминтици, например левамизол, ивермектин или моксидектин.

В многобройни публикации се съобщава за недостатъчна ефикасност след перорално приложение на албендазол в доза от 3,75–5 mg/kg тт при овце през последните 15 години. Тези находки показват наличието на антихелминтна резистентност в стомашно-чревни нематоди в Европа, които често се откриват в области, в които са проведени изследвания. Признава се обаче, че е налице предубеденост към преференциално вземане на проби от отделни стопанства с подозирана антихелминтна резистентност и че изследователските усилия са пренасочени към Западна Европа. Както изглежда, регионите в Източна Европа са недостатъчно представени; не може обаче да се заключи, че няма потенциални проблеми с недостатъчната ефикасност срещу стомашно-чревни нематоди при овце в тези региони на Европа, а по-скоро, че това се дължи на липсата на данни, произхождащи от тези области. Тъй като данните от непрекъснато наблюдение са ограничени поради скъпите и трудоемки изследвания, както и поради различната степен на спазване на изискванията от страна на земеделските стопани, наличната информация за резистентността в полеви условия е оскъдна и може да не отразява напълно по-широката „реална

⁽³⁰⁾ Rinaldi L, Morgan ER, Bosco A, Coles GC, Cringoli G. The maintenance of anthelmintic efficacy in sheep in a Mediterranean climate. *Vet Parasitol.* 2014 Jun 16;203(1-2):139–43. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.02.006. Epub 2014 Feb 17

⁽³¹⁾ Anupöld AM, Hinney B, Joachim A. Die Resistenzlage von Magen-darm- Strongyliden gegenüber Anthelminthika in drei estnischen Schafferden [Резистентност на стомашно-чревните стронгили към антихелминтици в три стада овце в Естония]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2014; 127(1–2):50–55.

Bosco A, Kießler J, Amadesi A, et al., The threat of reduced efficacy of anthelmintics against gastrointestinal nematodes in sheep from an area considered anthelmintic resistance-free. *Parasit Vectors.* 2020; 13(1):457.

Höglund J, Gustafsson K, Ljungström BL, Skarin M, Varady M, Engström F: Failure of ivermectin treatment in *Haemonchus contortus* infected-Swedish sheep flocks. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 1, 10–15. 2015.

Keidāne D, Kļaviņa A, Bergmane MB, Kovaļčuka L: Parasitofauna and current status of anthelmintic resistance in Latvian sheep farms. *Veterinary World*, 15(2), 414. 2022.

Maurizio A, Dotto G, Fasoli A, et al., Treatment ineffectiveness towards *Haemonchus contortus* is highly prevalent in sheep and goat farms of North-Eastern Italy. *BMC Vet Res.* 2024; 20(1):498. 2024 Oct 30

Domke et al., 2012a; Geurden et al., 2014; Höglund et al., 2022; Kowal et al., 2016; Martínez Valladares et al., 2015; Untersweg et al., 2021; Vineer et al., 2020; Voigt et al., 2022

ситуация“ по отношение на ефективността на антихелминтното лечение с албендазол при овцете в практиката.

При оценката на данните трябва да се отбележи, че във всички изследвания ефикасността е изчислена основно въз основа само на FECRT. Въпреки че FECRT е подходящ за определяне на липсата на ефикасност при полеви условия, определянето на резистентност в идеалния случай трябва да бъде потвърдено от изследвания, например пиросеквениране, за откриване на отговорните SNP. В изследвания, при които е извършено пиросеквениране след FECRT, данните *in vivo* са потвърдени. Резистентността към бензимидазол е открита при кодоновите позиции 167 (8 %) и 200 (92 %) от изотип-1 в гена за β -тубулин в *H. contortus*, кодоновите позиции 198 (47 %) и 200 (43 %) в *T. circumcincta* и позиция 200 (100 %) в *T. colubriformis* (Claerebout *et al.*, 2020) ⁽⁶⁾. Въпреки това, както е посочено по-горе, в повечето изследвания само резултатите от FECRT са послужили като основа за оценката на ефикасността и резистентността. Световната асоциация за развитие на ветеринарна паразитология (Kaplan *et al.*, 2023) ⁽³²⁾ определя условията, които трябва да бъдат изпълнени за заключения за антихелминтна резистентност въз основа на недостатъчна ефикасност, изчислена по FECRT. Тези условия включват подходяща доза и прилагане, правилно съхранение на ВЛП в рамките на срока на годност, вземане на проби от едни и същи животни както преди, така и след лечението през подходящ интервал, правилно етикетирани и съхранявани пресни фекални проби, използване на метод за определяне на броя на яйцата във фецеса, подходящ за FECRT, и прилагане на подходящи лабораторни техники, предварително доказана ефективност на изпитвания лекарствен продукт срещу целевите паразити при изследваната доза, наличие на достатъчен брой животни и отделени яйца, използване на подходящи статистически методи, както и гарантирано качество на антихелминтния продукт. Тъй като повечето от тези стандарти са в съответствие с добрата ветеринарна практика, се приема, че тези условия са изпълнени в изследвания с одобрен ВЛП, въпреки че това не е изрично посочено. Следователно резултатите въз основа на FECRT се считат за валидни и подходящи за откриване на резистентност при полеви условия (стига да са изпълнени условията). Въпреки че антихелминтната резистентност е потвърдена чрез FECRT според горепосочените резултати от изследването, трябва да се има предвид, че поне 25 % от популацията на червеите трябва да бъдат резистентни, за да се получат надеждни резултати, така че първоначално слабата резистентност да може да остане незабелязана. Въпреки ограниченията на FECRT, това е установен диагностичен метод, който е практичен при полеви условия.

Въпреки това, където има налични данни, констатациите са обезпокоителни. В цяла Европа през последните 15 години се наблюдава увеличение на случаите на развитие на резистентност, както е разгледано по-подробно по-долу. Това е особено проблематично, като се има предвид ограниченият брой антихелминтни класове, разрешени за лечение на стомашно-чревни нематоди при овце (бензимидазоли, макроциклични лактони, имидазотиазоли, аминокетонитрил производни, салициланилид). Освен това в няколко изследвания е документирана множествена резистентност към всички изследвани активни вещества (Untersweg *et al.*, 2021 ⁽¹⁰⁾, Martínez-Valladares *et al.*, 2015 ⁽³³⁾, Geurden *et al.*, 2014 ⁽³⁴⁾), което значително ограничава терапевтичните алтернативи. Това е обосновано в рамките на германското национално изследване, проведено от Voigt *et al.* (2022) ⁽¹²⁾, в което е показано, че употребата на бензимидазоли или макроциклични

⁽³²⁾ Kaplan RM, Denwood MJ, Nielsen MK, *et al.*, World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) guideline for diagnosing anthelmintic resistance using the faecal egg count reduction test in ruminants, horses and swine. *Vet Parasitol.* 2023; 318:109936.

⁽³³⁾ Martínez-Valladares M, Geurden T, Bartram DJ, *et al.*, Resistance of gastrointestinal nematodes to the most commonly used anthelmintics in sheep, cattle and horses in Spain. *Vet Parasitol.* 2015; 211(3–4):228–233. doi:10.1016/j.vetpar.2015.05.024

⁽³⁴⁾ Geurden T, Hoste H, Jacquet P, *et al.*, Anthelmintic resistance and multidrug resistance in sheep gastro-intestinal nematodes in France, Greece and Italy. *Vet Parasitol.* 2014; 201(1–2):59–66.

лактони срещу стомашно-чревни нематоди при овце води до ниво на ефикасност под необходимия праг от ≥ 90 %.

Kaplan & Vidyashankar (2012) ⁽⁴⁾ дават общ преглед на разпространението в световен мащаб на антихелминтната резистентност при различните видове животни, за които е предназначен ВМП. Въпреки че процедурата за позоваване е насочена към ефикасността на албендазол при овце в Европа, силно недостатъчните резултати за ефикасност и множествена резистентност в държави извън Европа са обезпокоителни. Въпреки че нивата на разпространение на резистентност в Европа са описани като много по-ниски в сравнение с други континенти и държави, резистентността към бензимидазол е широко разпространена. Потенциално заниженото дозиране, многократната употреба на един и същ клас вещества и недостатъчният брой възприемчиви червеи, поддържани в рамките на популация в рефугия, са довели до развитие на резистентност. Поради това се отбелязва, че ситуацията с резистентността към бензимидазолите е много различна в световен мащаб; в настоящата процедура за позоваване обаче са разгледани само европейски данни.

Освен това един ПРТ представя преглед на докладите за фармакологична бдителност за предполагаеми случаи на липса на очаквана ефикасност (LEE) срещу стомашно-чревни нематоди при овце, третирани с ВЛП, съдържащ албендазол, в световен мащаб през периода от 1 януари 2015 г. до 31 декември 2024 г. Въпреки това поради ограничената информация, предоставена в тези доклади (за потвърдени инфекции преди лечението, потвърждение на инфестацията въз основа на клинични симптоми, а не на паразитологични методи, липсата на информация относно допълнителните лечения, точния момент на успеха на лечението и оттам въпросът дали паразитите са открити след лечението поради недостатъчна ефикасност или повторна инфекция), връзката с антихелминтната резистентност не може да бъде потвърдена въз основа на данните за фармакологична бдителност, представени от този ПРТ. В допълнение въпреки че няма допълнителни данни за фармакологична бдителност от дружествата, които съобщават за намалена ефикасност, трябва да се отбележи, че данните за фармакологична бдителност могат да дадат показания само за потенциална резистентност; действителният мащаб на проблема в полеви условия може да бъде значително по-голям, но да остане неустановен поради недостатъчното съобщаване на подобни случаи.

Като цяло CVMP заключи, че макар наличните доказателства да показват изменчивост в регионите, лечението и докладите за липса на ефикасност, колективните данни показват липса на последователна ефикасност при препоръчителните дози 3,75–5 mg/kg тт при овце, заедно с показания за потенциална антихелминтна резистентност. Данните, получени в тези изследвания, не винаги достигат препоръчания праг на ефикасност от ≥ 90 % за избягване на резистентност. Въпреки че откриването на резистентност е методологично предизвикателство, съществуват доказателства, че при горепосочените препоръчителни дози има неуспех на лечението, както е показано в научните публикации и докладите за фармакологична бдителност. Поради това CVMP счита, че при настоящите полеви условия ще са необходими по-високи дози, за да се постигне еднаква и определена степен на ефикасност.

Данни за ефикасността след лечение с дози 7,5 mg албендазол/kg тт или по-високи дози срещу стомашно-чревни нематоди в Европа от 2011 г. насам

За лечение на инфекции със стомашно-чревни нематоди при овце в Съединените щати се препоръчва доза от 7,5 mg албендазол/kg тт (Plumb 6^о издание). В Европа само няколко ВЛП с албендазол в дози от 7,5 mg/kg тт или по-високи дози са разрешени срещу стомашно-чревни нематоди при овце. В изследването на Esteban-Ballesteros *et al.* (2017) ⁽¹⁹⁾ е потвърдена достатъчна ефикасност след прилагането на 7,5 mg албендазол/kg тт в десет естествено заразени

стопанства за овце в Испания. Освен това честотите на алела, които съответстват на резистентността към бензимидазол, са открити преди и след лечение в *T. circumcincta* и *T. colubriformis*. SNP200 присъства в *T. colubriformis* в множество земеделски стопанства и във висока честота преди (между 48,5 и 87,8 %) и след лечение с албендазол (средно при стада, дали положителна проба = 95,1 %), с изключение на едно стопанство, в което е постигната висока ефикасност между 98,5—100 %. Интересно е, че в стопанството с най-ниска ефикасност (91,4 %) честотата на SNP преди и след лечението е много ниска, което не съответства на резултатите на стопанствата с по-високо разпространение на SNP, които имат по-високи проценти на ефикасност. Във всички други стопанства с отлична ефикасност разпространението на SNP се увеличава сред отделните преживели ларви. Резултатите показват, че много висока ефикасност, близка до 100 %, е постигната с доза от 7,5 mg/kg тт, независимо от степента на разпространение на SNP преди лечението.

Dărbuş *et al.* (2021) ⁽³⁵⁾ публикуват изследване, в което терапевтичният ефект срещу стомашно-чревни нематоди от 7,5 mg албендазол/kg тт, приложен перорално, или от 0,2 mg ивермектин/kg тт, приложен подкожно, е изследван сравнително при 40 румънски овце, след като бе съобщено за повишена резистентност в географския район. Въпреки че рискът за резистентност на ниво стопанство не е описан подробно, на ниво група е постигната задоволителна ефикасност от 99,84 % след лечение с албендазол и 99,73 % след лечение с ивермектин.

Babják *et al.* (2023) ⁽³⁶⁾ публикуват доказателства за липса на ефикасност след дози от 5 mg/kg тт албендазол като единична доза или разделени наполовина и приложени на 6-часов интервал, 10 mg албендазол/kg тт като единична доза или 0,2 mg ивермектин/kg тт в силно резистентна овцеферма в Словакия. Освен това изследването установява множествена резистентност в стомашно-чревни нематоди при овце. Във втората фаза на изследването е постигната 100 % ефикасност след прилагане на левамизол, което не е изненадващо поради липсата на левамизол на местния пазар за дълъг период от време и следователно липсата на експозиция на нематоди към това активно вещество.

Въпреки че са налични само няколко публикации, изследванията от Esteban-Ballesteros ⁽¹⁹⁾, Dărbuş ⁽³⁵⁾ и Babják ⁽³⁶⁾ илюстрират в кои случаи увеличаването на дозата на албендазол би било полезно и в кои случаи коригирането на дозата вече не би имало ефект върху ефикасността. Esteban-Ballesteros *et al.* (2017) ⁽¹⁹⁾ показват, че въпреки честота от 48,5—87,8 % от SNP200 в *T. colubriformis* преди лечението, доза от 7,5 mg албендазол/kg тт постига много висока ефикасност от почти 100 % при почти всички групи. Отбелязва се, че честотите на резистентните нематоди са по-високи след лечението в сравнение с честотите преди лечението, което е потвърдено от Barrère *et al.* (2012) ⁽¹⁸⁾. Това е убедително доказателство, тъй като при по-ниски дози резистентните нематоди, които са по-малко възприемчиви, ще оцелеят, докато при по-високи дози те ще бъдат унищожени и след лечението ще оцелеят почти само силно резистентните нематоди (ако присъстват). Поради това честотата на резистентни нематоди ще бъде по-висока след лечението, отколкото преди, тъй като остават само резистентни нематоди. За предотвратяване на развитието на резистентна популация след такова лечение, разреждането с възприемчива популация е от ключово значение. Поради това стратегиите за опазване на възприемчивите на зараза паразити в рефугия, например чрез целенасочено селективно лечение (ЦСЛ) или стратегии за управление на пасищата (напр. преместване и след това дозиране), се използват за постигане на действителен ефект на разреждане при резистентни нематоди след лечението и податливи нематоди от пасището и се считат за ключова мярка за забавяне на

⁽³⁵⁾ Dărbuş G, Morariu S, Mederle N, Ilie MS, Luca I, Ciresan AC: A comparative study regarding the efficacy of anthelmintic treatment for gastrointestinal parasitism in sheep, Revista Română de Medicină Veterinară, 77—80. 2021.

⁽³⁶⁾ Babják M, Königová A, Komáromyová M, Kuzmina T, Nosal P, Várady M. Multidrug resistance in *Haemonchus contortus* in sheep — can it be overcome? J Vet Res. 2023 Dec 19;67(4):575—581.

развитието на резистентност. Популацията в рефугия е делът на общата популация, която е неизложена на антихелминтно лечение. Това може да са ларви на пасища и/или червеи при нетретирани животни. Поради това ако има повишен риск от резистентност, трябва да се използва възможно най-високата доза, за да се гарантира най-ефективното лечение за третирани животни, заедно със стратегии като ЦСЛ и управление на пасищата. Това е доказано и от Dărgăbuș *et al.* (2021) ⁽³⁵⁾ в Западна Румъния, където се съобщава за повишена резистентност в географския район. Въпреки че резистентността на ниво стопанство не е описана подробно, увеличената доза от 7,5 mg албендазол/kg тт е достатъчно ефективна. Babják *et al.* (2023) ⁽³⁶⁾ показват, че ако резистентността достигне определено ниво, коригирането на дозата е без ефект. В своето проучване те потвърждават високото ниво на резистентност чрез *in vitro* данни от теста за излюпване на яйца и теста за развитие на ларви, при които на всички изследвани концентрации на тиабендазол както яйцата се излюпват (средно над 90 % излюпване при граничната концентрация от 0,05 µg/ml тиабендазол), така и ларвите се развиват до стадий L3 (приблизително 50 % от ларвите при праговата концентрация от 0,08 µg/ml тиабендазол). В допълнение е потвърдена множествена резистентност, която също показва недостатъчна ефикасност срещу ивермектин. В този специален случай употребата на левамизол, който никога не се е прилагал преди, показва ефикасност от 100 %. Този сценарий илюстрира, от една страна, последиците от десетилетия на твърде чести употреби на определен клас антихелминтици и, от друга страна, че единственият начин за преодоляване на резистентността е прилагането на активно вещество от клас, който има различен начин на действие и в идеалния случай все още не е използван.

Цялостно обобщение на CVMP за ефикасност/резистентност и препоръчителна дозировка

Развитието на резистентност е сложен процес, повлиян от много фактори. Поради тази причина управлението на риска от резистентност включва набор от взаимосвързани мерки и е разбираемо защо прилагането само на една мярка е малко вероятно да бъде успешно.

Сред общоизвестните мерки за контрол ключовите фактори за забавяне на развитието на резистентност включват предотвратяване на занижено дозиране, поддържане на възприемчиви популации в рефугия, паразитологично наблюдение, ако е необходимо лечение, оценка на успеха на лечението и използване на високоефективна антихелминтна терапия. Поради добре известния глобален проблем с резистентността към бензимидазоли при дребни преживни животни настоящата процедура за позоваване е започната, за да се оцени дали разрешените дози или по-ниските граници на дозата от 3,75—5 mg албендазол/kg тт продължават да постигат достатъчна ефикасност в полевите популации на стомашно-чревни нематоди при овце в Европа, или може да се изисква повишена доза за осигуряване на достатъчна ефикасност.

Няколко доклада, публикувани в Европа, показват недостатъчна ефикасност срещу стомашно-чревни нематоди след прилагането на 3,75—3,8 или 5 mg албендазол/kg тт при овце и показват резистентни полски популации. В рамките на настоящата процедура за позоваване референтните данни, предоставени от ПРТ, са оценени и CVMP извърши независимо изследване на литературата, за да определи наличните доказателства за това дали по-високите дози албендазол могат да бъдат полезни от гледна точка на ефикасността при настоящите полски условия, без да се компрометира поносимостта при овце.

В заключение, въз основа на оценката на наличните данни, доказателствата подкрепят необходимостта от коригиране на дозата албендазол за лечение на стомашно-чревни нематоди при овце. Тъй като данните след прилагане на дози от 7,5 mg албендазол/kg тт или по-високи са редки, не може да се извлече категорична картина от публикуваните доклади. Въпреки това може

да се наблюдава, че прилагането на дози 3,75—5 mg албендазол/kg тт е довело до недостатъчна ефикасност в много случаи. Резистентността към албендазол може да бъде допринасящ фактор за намалена ефикасност. Многобройни доклади показват намалена ефикасност при тези по-ниски дози, което потвърждава, че резистентността е станала значим и постоянен проблем в много региони.

Освен това прилагането на по-високи дози албендазол води до по-висока C_{max} и също до по-висока степен на редукция на стомашно-чревните нематоди. Изследване за потвърждаване на дозата, проведено от един от засегнатите ПРТ, показва, че по-високите дози (7,6 mg албендазол/kg тт) са достатъчно ефективни срещу резистентни щамове, докато конвенционалната доза не постига достатъчен ефект. С изключение на случаите, свързани с много напреднала множествена резистентност, например описаните от Babják *et al.* (2023) ⁽³⁶⁾, няма доказателства за неуспех на лечението след прилагането на 7,5 mg албендазол/kg тт. Освен това 7,5 mg/kg тт е установената доза в САЩ за лечение на стомашно-чревни нематоди при овце и изследванията на Esteban-Ballesteros (2017) ⁽¹⁹⁾ и Dărbăuș (2021) ⁽³⁵⁾ демонстрират ефикасност близо до 100 % в Европа при тази доза въпреки докладваното наличие на резистентни нематоди в предишното изследване. Не са установени данни, които да сочат липса на ефикасност след прилагане на 7,5 mg албендазол/kg тт или по-високи дози, а към момента няма други опасения — като например понижена поносимост при видове животни, за които е предназначен ВЛП, които да възпрепятстват употребата на доза от 7,5 mg/kg тт. Поради това в съответствие с паразитологичните принципи за управление на риска от развитие на антихелминтна резистентност, трябва да се използва максималната ефективна доза, която се определя като дозата, над която не се предполага и/или не се постига подобрене на ефикасността. Въпреки че данните от Barrère *et al.* (2012) ⁽¹⁸⁾ показват, че увеличените дози албендазол, прилагани интараруминално, селективно обогатяват генотипове, устойчиви на *H. contortus*, тези данни трябва да се тълкуват с повишено внимание поради 94 % ефикасност след лечение с 45 mg албендазол/kg тт и оттам — ограниченият брой нематоди за определяне на генотипа, което се посочва от самите автори. Освен това резултатите от Leathwick and Luo (2017) ⁽²⁹⁾ показват, че използването на по-ниски дози с висока изменчивост има по-голямо въздействие върху развитието на резистентност на генетичното ниво в сравнение с по-високи дози с ниска изменчивост.

Поради това, за да се сведе до минимум рискът от развитие на резистентност на албендазол и за да се гарантира максимална ефикасност, CVMP препоръчва доза от 7,5 mg албендазол/kg тт за лечението на стомашно-чревни нематоди при овце. Чрез тази корекция се оптимизира ефикасността, без да се застрашава безопасността, и се постига съответствие с най-добрите паразитологични практики за забавяне на развитието на антихелминтна резистентност.

Освен това в данните допълнително се подчертава, че коригирането на дозата само по себе си не е достатъчно за контролиране на резистентността в дългосрочен план. Устойчивото управление на паразитите трябва да включва допълнителни стратегии, включително предотвратяване на занижено дозиране, поддържане на рефугия, целенасочено селективно лечение и рутинно наблюдение на паразитологичните проблеми. Тези мерки са от съществено значение за забавянето на селекцията и разпространението на резистентни нематодни популации. Поради това CVMP предложи също така да се измени информацията за продукта (кратка характеристика на продукта, етикет и листовка) на ВЛП, попадащи в обхвата на настоящата процедура за позоваване, за да се включи информация в съответствие с насоките на CVMP относно кратката характеристика на продукта за антипаразитни ВЛП (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1) ⁽³⁷⁾.

⁽³⁷⁾ Guideline on the summary of product characteristics for antiparasitic veterinary medicinal products (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1 Corr.1) — [връзка](#)

За повече подробности относно предложените от CVMP промени в точка 3.4 Специални предупреждения (Образец QRD v9.1) / 4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП (Образец QRD v8.2) от КХП и точка 3.9 Начин на приложение и дозировка (Образец QRD v9.1) / 4.9 Доза и начин на приложение (Образец QRD v8.2) от КХП, вж. приложение III.

Карентен срок

Изследванията за изчерпване на остатъчните количества, представени за съдържащи албендазол ВЛП, разглеждани от настоящата процедура за позоваване, показват значителна хетерогенност по отношение на качеството на изследването, прилаганите дози (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg албендазол/kg тт), плана на изследването и използваните методи за аналитично изпитване. Освен това резултатите и заключенията, направени от данните относно установяването на карентни срокове, са хетерогенни. С изключение на три изследвания за изчерпване на остатъчните количества в ядивните тъкани и едно изследване в млякото (за което е предоставено само резюме), по-голямата част от представените изследвания не отговарят на действащите регулаторни насоки (напр. VICH GL48 и 49). По-специално са наблюдавани отклонения в ключовите аспекти на проекта на изследването (брой животни, времеви точки на вземане на проби, телесно тегло и т.н.) и използваните аналитични методи за изследване. Освен това не са представени подробни изследвания за изчерпване на остатъчните количества за всички разглеждани ВЛП и в някои случаи са предоставени само резюмета или публикации, които не съдържат основната информация за оценка. В някои от случаите предоставените данни за остатъчни количества са предимно под границата на количествено определяне или откриване (LOQ/LOD), което изключва статистическия анализ на карентните срокове.

Оценката на представените от ПРТ данни за остатъчните количества не дава допълнителна информация за карентните срокове в рамките на съществуващите разрешения за търговия. Наличните данни не предполагат, че разрешените карентни срокове представляват риск за безопасността на потребителите.

Данните за остатъчните количества, предоставени от ПРТ, са поискани и оценени от CVMP в контекста на настоящото позоваване, като се очаква потенциална препоръка за нов режим на дозиране. Въпреки това¹ тъй като препоръчаната от CVMP доза за лечение на стомашно-чревни нематоди вече е разрешена за различно показание при всички разглеждани ВЛП (т.е. не е препоръчана доза, която преди това не е била разрешена), CVMP стигна до заключението, че не се очаква препоръчителната доза да поражда допълнителни опасения относно безопасността за потребителите или да налага промени в установените карентни срокове.

Безопасност на видове животни, за които е предназначен ВЛП

Засегнатите ПРТ подадоха обширен масив от данни относно безопасността на овце като вид животни, за които е предназначен ВЛП. Един ПРТ представя данни, които са обект на права на собственост, и обобщен доклад на CVMP за 2004 г. — Албендазол (екстраполация към всички преживни животни), а друг ПРТ се позовава на публикувана литература и предоставя цялостно обобщение, в което се разглеждат потенциалните опасения за безопасността на видове животни, за които е предназначен ВЛП.

Наличните изследвания за безопасност при видове животни, за които е предназначен ВЛП, обхващат еднократното приложение на албендазол в дози до 500 mg/kg тт. Еднократното приложение на албендазол в дози до 37,5 mg/kg тт при овце се понася добре. Дори при нива на предозиране от 100 mg/kg тт албендазол се понася добре, без да се съобщават макроскопски

патологични аномалии или хистопатологични промени. По-високи дози от 200 или 500 mg/kg тт обаче изглежда превишават границата на безопасност на албендазол (наблюдавана смъртност до 100 %).

Безопасността за репродукцията е проучена в три изследвания (представени са само обобщения), в които овцете са третирани с дози до 15 mg/kg тт. В две от тези изследвания не са описани аномалии при агнетата и няма описани разлики в честотата на агнене в сравнение с нетретирания контролна група. В едно от тези изследвания обаче овцете са третирани в различни етапи по време на бременност с някои редки неблагоприятни реакции, включително вродени аномалии и по-висока честота на мъртвородени агнета.

Освен това в изследванията на развитието при овце се наблюдават също малформации, включително висцерални, краниофациални и костни дефекти (Обобщен доклад на CVMP, 2004 г.). Въпреки това ВЛП, съдържащи албендазол, включват съответно противопоказание, в което се посочва, че албендазол не трябва да се използва при бременни животни, така че този аспект е разгледан по подходящ начин. Фертилитетът на овните е изследван и с доза албендазол до 15 mg/kg тт, без да се наблюдава въздействие върху качеството на семенната течност (изследване за фертилитет при овни, 1977 г.).

В допълнително изследване за безопасност при видове животни, за които е предназначен ВЛП, две групи от шест 9-месечни овце получават 3 пъти препоръчителната доза от 7,5 mg/kg тт, а другата 5 пъти препоръчителната доза (съответно 22,5 и 37,5 mg/kg тт) на ВЛП, съдържащ албендазол. Не са съобщени странични ефекти или нежелани реакции след 2-рия, 4-тия, 6-ия, 12-ия, 24-тия, 48-ия, 72-рия, 96-ия и 120-ия час след лечението (предоставено е само резюме).

Въпреки че наличните изследвания за поносимост при видовете животни, за които е предназначен ВЛП, са датирани, експоненциално по-високи дози, отколкото разрешените, са изследвани и не са показали признаци на непоносимост. Това показва широка граница на безопасност, която се обяснява с по-високия селективен афинитет на албендазол към паразитния β -тубулин, отколкото към β -тубулин при бозайниците.

Като цяло CVMP стигна до заключението, че препоръката за доза от 7,5 mg/kg тт за употреба при овце от вида животни, за които е предназначен ВЛП, не поражда опасения по отношение на безопасността при видовете животни, за които е предназначен ВЛП. Това заключение се подкрепя допълнително от факта, че доза от 7,5 mg/kg тт вече е разрешена за лечение на *Fasciola hepatica* при овце за всички ВЛП, разглеждани от настоящата процедура за позоваване.

Безопасност на потребителите

ПРТ не е представил токсикологични изследвания, които да разглеждат безопасността на потребителите, нито преразгледана оценка на риска за потребителите, тъй като това не попада в обхвата на въпросите, зададени от CVMP в настоящата процедура за позоваване. Въпреки това аспектите на безопасността, които трябва да се разглеждат като част от оценката на съотношението полза/риск за ветеринарните лекарствени продукти, включват безопасността на потребителите.

Като се има предвид, че препоръчителната доза от 7,5 mg албендазол/kg тт за стомашно-чревни нематоди при овце вече е разрешена за всички ВЛП, разглеждани от настоящата процедура за позоваване, за различно показание (т.е. за лечение на чернодробни метили при овце), безопасността на потребителите вече е оценена и е обхваната от съществуващите разрешения за продукти. Поради това не се очакват допълнителни опасения по отношение на безопасността на потребителите във връзка с увеличена доза до 7,5 mg/kg тт за лечението на стомашно-чревни нематоди.

Безопасност на околната среда

Получени са отговори от трима ПРТ, които са представили оценка на риска за околната среда (ОРОС) със съответните изследвания и референтни данни. Предоставените данни са оценени от CVMP по отношение на научната валидност и регулаторната пригодност във връзка с изискванията за изследванията и ОРОС съгласно действащите насоки. Следователно в оценката на CVMP са използвани само данни от надеждни и валидни изследвания, които отговарят на тези критерии.

Като се вземат предвид данните, предоставени от ПРТ, не е идентифициран риск за водната среда, но може да се идентифицира риск за земната среда, и по-специално за торната фауна въз основа на използването на албендазол при овце съгласно режима на дозировка, препоръчан в настоящата процедура (7,5 mg/kg тт, еднократна доза).

Данните за ОРОС, предоставени от ПРТ, са оценени от CVMP, както е поискано в контекста на настоящото позоваване, в случай че Комитетът препоръча нова доза. Независимо от това, тъй като препоръчаната от CVMP доза за стомашно-чревни нематоди вече е разрешена за различно показание при всички разглеждани ВЛП (т.е. не е препоръчана доза, която преди това не е била разрешена), CVMP не разглежда допълнително данните за ОРОС в рамките на настоящата процедура за позоваване и заключи, че за предложената доза не са установени нови рискове за околната среда, освен вече известните.

Съотношение полза/риск

Пряка терапевтична полза

Албендазол е добре утвърден, широкоспектърен антихелминтен агент, принадлежащ към бензимидазолите. Неговият начин на действие е добре характеризирен и включва селективно свързване на β -тубулин при възприемчиви хелминти, което води до нарушаване на образуването на микротубули, забавено поглъщане на глюкоза, изчерпване на енергията и смърт на паразита.

Използва се за лечение на различни чревни паразитни инфекции, включително стомашно-чревни инфекции с кръгли черви (нематоди), белодробни глисти, тении и лечение на възрастни чернодробни метили.

Ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи албендазол, в обхвата на настоящото позоваване се използват от десетилетия при овце за ефективно лечение на широк спектър от стомашно-чревни нематодни инфекции.

Допълнителни ползи

Ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи албендазол, се понасят добре, като не причиняват сериозни системни неблагоприятни реакции при овцете от вида животни, за които е предназначен ВЛП.

Оценка на риска

Качеството не попада в обхвата на настоящата процедура за позоваване и поради това не е специално оценено.

За ветеринарните лекарствени продукти, участващи в настоящата процедура за позоваване, е установен риск, показващ неподходящ режим на дозировка, т.е. твърде ниски дози, свързани с показанието им срещу стомашно-чревни нематоди.

Рискът от неподходящ режим на дозировка е свързан с повишен риск от развитие на антихелминтна резистентност. Антихелминтната резистентност към албендазол е добре описана.

Като цяло въз основа на наличните данни не се очаква коригирането на дозата до 7,5 mg албендазол/kg тт при овце от вида животни, за които е предназначен ВЛП, за лечение на стомашно-чревни нематоди, дължащи се на опасения за резистентност, да окаже въздействие върху безопасността на видовете животни, за които е предназначен ВЛП, безопасността на потребителите, нито да доведе до нови опасения за безопасността на околната среда. Това заключение се подкрепя и от факта, че доза от 7,5 mg албендазол/kg тт вече е разрешена при всички разглеждани ВЛП за друго показание, т.е. за лечението на *Fasciola hepatica* при овце.

Управление на риска или мерки за намаляване на риска

Чрез коригиране на дозата до 7,5 mg албендазол на kg тт при овце за лечение на стомашно-чревни нематоди се намаляват рисковете, свързани с липсата на ефикасност, а развитието на антихелминтна резистентност се счита за забавено.

Допълнителни мерки за управление на риска са включването на предупреждения в информацията за продукта с цел установяване на допълнителни стратегии, включително предотвратяване на занижено дозиране, поддържане на рефугия, целенасочено селективно лечение и рутинно наблюдение на паразитологичните проблеми. Тези мерки са от съществено значение за забавянето на селекцията и разпространението на резистентни нематодни популации.

Освен това, като се има предвид, че препоръчителната доза от 7,5 mg албендазол/kg тт вече е разрешена при всички разглеждани ВЛП за друго показание, не се считат за необходими допълнителни мерки за намаляване на риска по отношение на безопасността на потребителите, безопасността на видове животни, за които е предназначен ВЛП, безопасността на потребителите или безопасността на околната среда.

Всички мерки за намаляване на риска, които вече съществуват в информацията за продукта на разглежданите ветеринарни лекарствени продукти, ще продължат да се прилагат.

Оценка на общото съотношение полза/риск

Ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи албендазол като единично активно вещество, представени под формата на перорална суспензия, се считат за ефективни срещу различни паразити при овцете от вида животни, за които е предназначен ВЛП.

Албендазол е широкоспектърен антихелминтен агент от класа на бензимидазолите. Както при всеки друг антихелминтик, албендазол трябва да се използва разумно и само когато е необходим от медицинска гледна точка. Освен това следва да се избягва всяка ненужна употреба, прекалено дълги периоди на лечение и недостатъчно дозиране.

Като цяло след оценка на всички налични данни CVMP заключи, че при настоящите европейски полски условия разрешените дози албендазол или по-ниските граници на дозата от 3,75–5,0 mg/kg тт при лечение на стомашно-чревни нематоди при овце вече не гарантират последователна и надеждна ефикасност и могат да допринесат за по-нататъшно развитие на резистентност към албендазол. Поради това се счита за необходимо коригиране на дозата до 7,5 mg албендазол/kg тт, за да се гарантира ефективно лечение за горепосоченото показание и да се допринесе за забавяне на развитието на антихелминтна резистентност.

В допълнение се препоръчва включването на подходящи предупреждения в информацията за продукта като допълнителна мярка за управление на риска с цел да се намали по-нататъшната поява и разпространение на резистентни нематодни популации.

Препоръчителната доза от 7,5 mg албендазол/kg тт вече е разрешена при всички разглеждани ВЛП за друго показание и не са установени нови рискове по отношение на безопасността на видове животни, за които е предназначен ВЛП, безопасността на потребителите или безопасността на околната среда.

Заключение относно съотношението полза/риск

Като взе предвид основанията за процедурата за позоваване и наличните данни, включително предоставените от ПРТ, CVMP стигна до заключението, че за съответните ветеринарни лекарствени продукти общото съотношение полза/риск остава положително, при условие че се внесат препоръчаните промени в информацията за продукта (вж. приложение III).

Основания за изменение на информацията за продукта (кратка характеристика на продукта, етикет и листовка)

Като се има предвид, че

- CVMP разглежда процедурата за позоваване по член 82 от Регламент (ЕС) 2019/6 за ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи албендазол като единично активно вещество, представено под формата на перорална суспензия, с дози или по-ниски граници на дозата от 3,75—5 mg албендазол/kg на телесно тегло (тт), за да се гарантира подходяща ефикасност срещу стомашно-чревни нематоди при овце, като същевременно се ограничава рискът от развитие на резистентност към албендазол.
- CVMP преразглежда наличните данни в подкрепа на режима на дозировка, изчерпването на остатъчните количества, риска за околната среда, безопасността на видове животни, за които е предназначен ВЛП, и риска от антипаразитна резистентност.
- CVMP отбелязва, че ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи албендазол като единично активно вещество, представени под формата на перорална суспензия за овце, са разрешени от десетилетия.
- CVMP счита, че албендазол е широкоспектърно антихелминтно вещество от класа на бензимидазол. Ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи албендазол, се използват широко от десетилетия при говеда, овце, кози, свине, зайци, птици, кучета и котки. При преживни животни, и по-специално при овце, ВЛП, съдържащи албендазол, се използват за лечение на стомашно-чревни нематоди (GIT), белодробни глисти, тении и възрастни чернодробни метили. Въпреки това се съобщава за нова резистентност към бензимидазоли в цяла Европа при стомашно-чревни нематоди по овце.
- CVMP разглежда какъв режим на дозировка (размер на дозата, интервал на дозиране и продължителност на лечението) би бил подходящ за ВЛП с дози или по-ниски граници на дозата от 3,75—5 mg албендазол/kg телесно тегло (тт), за да се гарантира достатъчна ефикасност срещу стомашно-чревни нематоди при овце, като същевременно се ограничи рискът от развитие на резистентност на албендазол.
- С оглед на горепосочените съображения и въз основа на наличните данни CVMP стигна до заключението, че дозите от разглежданите ветеринарни лекарствени продукти трябва да бъдат преразгледани.

- За да се сведе до минимум рискът от развитие на резистентност към албендазол и за да се гарантира максимална ефикасност, CVMP препоръчва доза от 7,5 mg албендазол/kg тт за лечението на стомашно-чревни нематоди при овце. Чрез тази корекция се оптимизира ефикасността, без да се застрашава безопасността, и се постига съответствие с най-добрите паразитологични практики за забавяне на развитието на антихелминтна резистентност.
- Не се очаква коригирането на дозата до 7,5 mg албендазол/kg тт при овце от вида животни за лечение на стомашно-чревни нематоди, дължащо се на опасения за резистентност, да окаже въздействие върху безопасността на животни, за които е предназначен ВЛП, и безопасността на потребителите, нито да породи нови опасения за безопасността на околната среда. Това заключение се подкрепя и от факта, че доза от 7,5 mg албендазол/kg тт вече е разрешена при всички разглеждани ВЛП за друго показание, т.е. за лечението на *Fasciola hepatica* при овце.
- CVMP счита за полезно включването на допълнителна информация в информацията за продукта, т.е. подходящи предупреждения като допълнителна мярка за управление на риска с цел да се намали по-нататъшната поява и разпространение на резистентни нематодни популации.

Становище на CVMP

В резултат на това CVMP счита, че съотношението полза/риск за ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи албендазол като единично активно вещество, представено под формата на перорална суспензия за овце, остава благоприятно, при условие че се направят измененията в информацията за продукта, описани в приложение III.

Поради това CVMP препоръчва изменение на условията на разрешенията за търговия с ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи албендазол като единично активно вещество, представено под формата на перорална суспензия за овце.

Приложение III

Изменения в съответните точки от информацията за продукта

Забележка:

Тези промени в съответните точки на информацията за продукта са резултат от процедурата по позоваване.

Изменения в съответните точки от информацията за продукта

Съществуващата информация за продукта трябва да се промени (вмъкване, замяна или изтриване на текста, както е подходящо), за да се отрази съгласуваният текст, както е представен по-долу.

А. Кратка характеристика на продукта

3.4 Специални предупреждения (Образец QRD v9.1) / 4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП (Образец QRD v8.2)

Добавете следния съвет към всички ветеринарни лекарствени продукти и заменете съществуващата остаряла формулировка (когато е приложимо) с този текст:

Ненужната употреба на антипаразитни ветеринарни лекарствени продукти може да увеличи селекционния натиск за резистентност и да доведе до намалена ефикасност. Решението за прилагането на ветеринарния лекарствен продукт трябва да се основава на потвърждение на паразитния вид и паразитния товар или на риска от инфекция въз основа на епидемиологичните ѝ характеристики за всяко стадо/стадо птици.

Многократната употреба за продължителен период, особено при употреба на един и същ клас вещества, увеличава риска от развитие на резистентност. Поддържането на възприемчива рефугия в стадото/стадото птици е от съществено значение за намаляване на този риск. Трябва систематично да се избягва лечение, основано на интервали от време, и лечение на цяло стадо/стадо птици. Вместо това, ако е възможно, трябва да се третират само избрани отделни животни или подгрупи (целенасочено селективно лечение). Това трябва да се съчетава с подходящи мерки за управление на животновъдството и пасищата. Трябва да се потърсят насоки за всяко конкретно стадо/стадо птици от отговорния ветеринарен лекар.

Резистентност към бензимидазоли (която включва албендазол) се съобщава за *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* и *Trichostrongylus* spp. при малки преживни животни в цяла Европа. Множествена резистентност към бензимидазоли, имидазотиазоли и макроциклични лактони се съобщава за *H. contortus*, както и странична резистентност към всички бензимидазоли.

При употребата на този ветеринарен лекарствен продукт трябва да се вземе предвид местната информация относно възприемчивостта на паразити, за които е предназначен ВМП, когато е налична.

Препоръчва се допълнително да се проучат случаи на съмнение за резистентност, като се използва подходящ диагностичен метод (напр. изследване за намаляване на броя на яйцата във фекалиите).

Потвърдената резистентност следва да се докладва на притежателя на разрешението за търговия или на компетентните органи.

3.9 Начин на приложение и дозировка (Образец QRD v9.1) / 4.9 Доза и начин на приложение (Образец QRD v8.2)

Във всички ветеринарни лекарствени продукти настоящият режим на дозировка за лечение на стомашно-чревни нематоди при овце се заменя със следната формулировка:

Овце:

Стомашно-чревни нематоди: 7,5 mg албендазол/kg телесно тегло за еднократно лечение.

В случай че в информацията за продукта за някои ветеринарни лекарствени продукти са описани подробно специфични видове нематоди, те трябва да се запазят.

Когато е приложимо, трябва да се спазват конкретните препоръки за режима на дозировка за чернодробни метили и белодробни глисти.

Добавете следния съвет към всички ветеринарни лекарствени продукти и заменете съществуващата остаряла формулировка (когато е приложимо) с този текст:

Недостатъчното дозиране може да доведе до неефективна употреба и да благоприятства развитието на резистентност.

За гарантиране на правилна дозировка телесната маса трябва да се определи възможно най-точно.

Точността на дозиращото устройство трябва да бъде внимателно проверена.

С. Листовка

6. Специални предупреждения (Образец QRD v9.0)/12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ (Образец QRD v8.2)

Специални предупреждения: (Образец QRD v9.0) / Специални предупреждения за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП: (Образец QRD v8.2)

Добавете следния съвет към всички ветеринарни лекарствени продукти и заменете съществуващата остаряла формулировка (когато е приложимо) с този текст:

Ненужната употреба на антипаразитни ветеринарни лекарствени продукти може да увеличи селекционния натиск за резистентност и да доведе до намалена ефикасност. Решението за прилагането на ветеринарния лекарствен продукт трябва да се основава на потвърждение на паразитния вид и паразитния товар или на риска от инфекция въз основа на епидемиологичните ѝ характеристики за всяко стадо/стадо птици.

Многократната употреба за продължителен период, особено при употреба на един и същ клас вещества, увеличава риска от развитие на резистентност. Поддържането на възприемчива рефугия в стадото/стадото птици е от съществено значение за намаляване на този риск. Трябва систематично да се избягва лечение, основано на интервали от време, и лечение на цяло стадо/стадо птици. Вместо това, ако е възможно, трябва да се третират само избрани отделни животни или подгрупи (целенасочено селективно лечение). Това трябва да се съчетава с подходящи мерки за управление на животновъдството и пасищата. Трябва да се потърсят насоки за всяко конкретно стадо/стадо птици от отговорния ветеринарен лекар.

Резистентност към бензимидазоли (която включва албендазол) се съобщава за *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* и *Trichostrongylus* spp. при малки преживни животни в цяла Европа. Множествена резистентност към бензимидазоли, имидазотиазоли и макроциклични лактони се съобщава за *H. contortus*, както и странична резистентност към всички бензимидазоли.

При употребата на този ветеринарен лекарствен продукт трябва да се вземе предвид местната информация относно възприемчивостта на паразити, за които е предназначен ВЛП, когато е налична.

Препоръчва се допълнително да се проучат случаи на съмнение за резистентност, като се използва подходящ диагностичен метод (напр. изследване за намаляване на броя на яйцата във фекалиите).

Потвърдената резистентност следва да се докладва на притежателя на разрешението за търговия или на компетентните органи.

8. Дозировка за всеки вид животно, начини и метод на приложение
(Образец QRD v9.0) / **8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН(И) НА ПРИЛАГАНЕ** (Образец QRD v8.2)

Във всички ветеринарни лекарствени продукти настоящият режим на дозировка за лечение на стомашно-чревни нематоди при овце се заменя със следната формулировка:

Овце:

Стомашно-чревни нематоди: 7,5 mg албендазол/kg телесно тегло за еднократно лечение.

В случай че в информацията за продукта за някои ветеринарни лекарствени продукти са описани подробно специфични видове нематоди, те трябва да се запазят.

Когато е приложимо, трябва да се спазват конкретните препоръки за режима на дозировка за чернодробни метили и белодробни глисти.

Добавете следния съвет към всички ветеринарни лекарствени продукти и заменете съществуващата остаряла формулировка (когато е приложимо) с този текст:

Недостатъчното дозиране може да доведе до неефективна употреба и да благоприятства развитието на резистентност.

За гарантиране на правилна дозировка телесната маса трябва да се определи възможно най-точно.

Точността на дозиращото устройство трябва да бъде внимателно проверена.