

Příloha I

Seznam veterinárních léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Rakousko	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Rakousko	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Bulharsko	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Bulharsko	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Bulharsko	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Bulharsko	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce, koza	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Bulharsko	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Bulharsko	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Chorvatsko	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Chorvatsko	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Chorvatsko	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Kypr	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce, koza	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Kypr	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Kypr	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Česká republika	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Česká republika	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání
Česká republika	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání
Česká republika	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Česká republika	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Česká republika	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Dánsko	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	19 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Dánsko	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Estonsko	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Estonsko	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Francie	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Francie	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazol	19 mg/ml	perorální suspenze	ovce, koza	perorální podání
Německo	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Německo	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Řecko	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazol	5 mg/100 ml	perorální suspenze	skot (calf), ovce, koza	perorální podání
Řecko	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Řecko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Řecko	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Řecko	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Řecko	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	2.5 mg/100 ml	perorální suspenze	skot (calf), ovce, koza	perorální podání
Řecko	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce, koza	perorální podání
Řecko	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	19 mg/ml	perorální suspenze	skot (calf), ovce, koza	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Řecko	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce, koza	perorální podání
Řecko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce, koza	perorální podání
Maďarsko	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Maďarsko	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Maďarsko	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Maďarsko	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazol	19 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání
Maďarsko	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.	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání
Maďarsko	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homokosor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Irsko	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Irsko	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Irsko	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogan SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Irsko	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Irsko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Irsko	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Irsko	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Irsko	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	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Irsko	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Itálie	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Itálie	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	albendazol	50 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Itálie	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	albendazol	19 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Itálie	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Itálie	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	albendazol	19 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Itálie	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Itálie	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Itálie	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Lotyšsko	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Lotyšsko	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Litva	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Litva	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Norsko	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	albendazol	19 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Polsko	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Polsko	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Polsko	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Polsko	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Portugalsko	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29, 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Portugalsko	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Portugalsko	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	albendazol	19 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání
Portugalsko	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	albendazol	28.5 mg/ml	perorální suspenze	ovce, koza	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Rumunsko	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Rumunsko	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání
Rumunsko	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce, koza, wild ruminants	perorální podání
Rumunsko	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce, koza	perorální podání
Rumunsko	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Rumunsko	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Rumunsko	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce, koza	perorální podání
Rumunsko	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce, koza, velbloud	perorální podání
Rumunsko	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	albendazol	2.5 mg/100 ml	perorální suspenze	skot, ovce, koza	perorální podání
Rumunsko	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Slovenská republika	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Slovenská republika	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Slovenská republika	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	19 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání
Slovenská republika	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Slovenská republika	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání
Slovinsko	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
	Barcelona Spain						
Slovinsko	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Španělsko	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Španělsko	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání
Španělsko	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazol	20 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání
Španělsko	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	albendazol	28.5 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Španělsko	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazol	19 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání
Španělsko	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensió oral para ovino y caprino	albendazol	20 mg/ml	perorální suspenze	ovce, koza	perorální podání
Španělsko	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	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Švédsko	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazol	19 mg/ml	perorální suspenze	ovce	perorální podání
Spojené království (Severní Irsko)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazol	25 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Spojené království (Severní Irsko)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazol	10 % w/v	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Spojené království (Severní Irsko)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Spojené království (Severní Irsko)	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	albendazol	10 % w/v	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Spojené království (Severní Irsko)	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	albendazol	2.5 % w/v	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Způsob podání
Spojené království (Severní Irsko)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání
Spojené království (Severní Irsko)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	perorální suspenze	skot, ovce	perorální podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změn v informacích o přípravku

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahujících albendazol jako jedinou léčivou látku ve formě perorální suspenze pro ovce (viz příloha I)

Úvod

Albendazol je širokospektrá anthelmintická látka ze skupiny benzimidazolů. U vnímavých parazitů působí benzimidazoly mechanismem narušení intracelulárního mikrotubulárního transportního systému, neboť se selektivně váží na tubulin, ničí tubulin, brání jeho polymeraci a inhibují tvorbu mikrotubulů (Plumb, 2005)¹.

Veterinární léčivé přípravky obsahující albendazol se u skotu, ovcí, koz, prasat, králíků, ptáků, psů a koček široce používají již desítky let. U přežvýkavců, a zejména u ovcí, se veterinární léčivé přípravky s obsahem albendazolu používají k léčbě cílené na gastrointestinální hlístice, plicnivky, tasemnice a dospělce motolice jaterní. V celé Evropě však byla hlášena vznikající rezistence na benzimidazoly u gastrointestinálních hlístic u ovcí (Borgsteede *et al.*, 2007², Čerňanská *et al.*, 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Během nedávného decentralizovaného postupu registrace (ES/V/0431/001/DC) podle článku 18 nařízení (EU) 2019/6 bylo zjištěno, že na trhu existuje několik veterinárních léčivých přípravků, včetně přípravku „Valbazen 1,9% Sus pension zum Eingeben für Schafe“, referenčního přípravku ve výše uvedeném decentralizovaném postupu registrace, které jsou určeny k léčbě infekcí gastrointestinálními hlísticemi u ovcí, a to s dávkami nebo dolními mezemi dávky 3,75 mg až 5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti. Řada vědeckých publikací skutečně naznačuje, že dávky do 5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti mohou představovat závažné riziko nedostatečné účinnosti proti gastrointestinálním hlísticím u ovcí (Borgsteede *et al.*, 2007², Čerňanská *et al.*, 2006³, Claerebout *et al.*, 2020⁶, Domke *et al.*, 2012a⁷, Höglund *et al.*, 2022⁸, Kowal *et al.*, 2016⁹, Scheuerle *et al.*, 2009⁵, Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Vineer *et al.*, 2020¹¹, Voigt *et al.*, 2022¹²), a kromě toho i riziko selekce rezistence na albendazol v kontextu rezistence na benzimidazoly, která se již u gastrointestinálních hlístic ovcí v Evropě vyskytuje.

¹ Plumb, Donald C. Plumb's Veterinary Drug Handbook. Stockholm, Wis:Ames, Iowa:PharmaVet; distrib. 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 Čerňanská D, Várady M, Čorba J: A survey on anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in the Slovak Republic, *Veterinary Parasitology* 135, 39–45, 2006.

⁴ Kaplan RM a 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. vydání: s. 17–19, 2008.

¹⁰ Untersweg F, Ferner V, Wiedermann S, Göller M, Hörl-Ramnegger 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, Várady 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.

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

Německo navíc upozornilo, že dávky veterinárních léčivých přípravků s obsahem albendazolu proti gastrointestinálním hlísticím u ovcí nejsou v rámci Evropské unie harmonizovány a pohybují se v rozmezí 3,75 až 15 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti.

Z výše uvedených důvodů považovalo Německo za nezbytné přezkoumat veterinární léčivé přípravky obsahující albendazol jako jedinou léčivou látku, které jsou k dispozici ve formě perorálních suspenzí a jsou indikovány proti gastrointestinálním hlísticím u ovcí s dávkami nebo dolními mezemi dávky 3,75 mg až 5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti. Německo proto v zájmu Unie předložilo tuto záležitost Výboru pro veterinární léčivé přípravky (dále jen „CVMP“) agentury podle článku 82 nařízení (EU) 2019/6.

Cílem tohoto přezkoumání bylo zajistit bezpečné a účinné používání těchto veterinárních léčivých přípravků a zabránit zbytečným rizikům souvisejícím s rozvojem rezistence vůči antiparazitikům. Kromě toho Německo považovalo za nezbytné vyhodnotit studie reziduí, studie bezpečnosti na cílových druzích zvířat a studie bezpečnosti pro životní prostředí, neboť potenciální zvýšení doporučené dávky může mít důsledky pro bezpečnost spotřebitele, cílových zvířat a bezpečnost pro životní prostředí.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

V rámci tohoto postupu měl výbor zvážit, jaký režim dávkování (tj. dávkování, interval dávkování a doba trvání léčby) albendazolu je u dotčených veterinárních léčivých přípravků nutný, aby byla zajištěna dostatečná účinnost proti gastrointestinálním hlísticím u ovcí a zároveň bylo omezeno riziko rozvoje rezistence na albendazol. Pokud byla změna režimu dávkování považována za nezbytnou, bylo rovněž třeba zvážit stanovení přiměřené ochranné lhůty pro ovce a posouzení možného dopadu nové doporučené dávky na bezpečnost cílových zvířat, jakož i hodnocení rizik dotčených veterinárních léčivých přípravků pro životní prostředí. V návaznosti na tento požadavek považoval výbor CVMP za nezbytné také vyhodnotit potenciální dopad jakýchkoli navrhovaných změn režimu dávkování na bezpečnost uživatelů.

Deset držitelů rozhodnutí o registraci předložilo odpovědi na seznam otázek, který výbor CVMP vypracoval pro tento postup přezkoumání. Zatímco někteří držitelé rozhodnutí o registraci předložili rozsáhlou dokumentaci, shromážděnou literaturu a souhrny literatury, jiní poskytli pouze omezené informace, které se týkaly zejména kvalitativního a kvantitativního složení jejich veterinárních léčivých přípravků.

Značná část předložených interních a publikovaných studií vznikla před více než 15 až 20 lety a odrážela vědecké normy, vzorce vnímavosti parazitů a situaci v oblasti rezistence panující v době původní registrace. Naproti tomu bylo k dispozici poměrně málo terénních studií, které se konkrétně zabývaly stávající účinností albendazolu ve schválených dávkách.

Aby usnadnil kritické hodnocení a podpořil odvození účinné dávky, určil výbor CVMP na základě publikované literatury další referenční odkazy.

Vzhledem k obavám týkajícím se omezené relevance historických údajů byly pro hodnocení účinnosti za současné situace zohledněny pouze klinické a terénní studie (včetně terénních studií ke stanovení dávky a potvrzení dávky), které byly zveřejněny nebo provedeny od roku 2011, včetně dalších referenčních odkazů určených výborem CVMP. Vzhledem k tomu, že cílem posouzení bylo vyhodnotit současnou účinnost albendazolu v dávkách nebo s dolními mezemi dávky 3,75 až 5 mg na 1 kg živé hmotnosti v souvislosti se vznikající rezistencí, výbor CVMP omezil své hodnocení na údaje získané za posledních 15 let. Ačkoli pro antiparazitární veterinární léčivé přípravky není definována žádná formální lhůta, na rozdíl od antibiotik, pro která pokyny výboru CVMP k hodnocení rizika pro veřejné zdraví týkajícího se antimikrobiální rezistence v důsledku použití antimikrobiálního veterinárního léčivého

přípravku u druhů zvířat určených k produkci potravin (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³ stanoví pětiletou lhůtu, výbor CVMP usiloval o dosažení rovnováhy mezi stářím a vědeckou relevancí dostupných důkazů a zároveň se snažil vyloučit nadměrný počet referenčních odkazů. To vedlo k přijetí časového rámce 15 let.

Historické údaje byly považovány za podpůrné pro charakterizaci farmakokinetiky, bezpečnosti a vzorců obecné účinnosti, pro hodnocení současné účinnosti a rezistence však měly omezený význam.

Výbor CVMP vyhodnotil údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci a další jím určenou literaturu pro veterinární léčivé přípravky s obsahem albendazolu, které byly k dispozici ve formě perorální suspenze a byly schváleny k léčbě infekcí gastrointestinálními hlísticemi u ovcí v dávkách nebo s dolními mezemi dávky 3,75 až 5 mg na 1 kg živé hmotnosti.

Kvalitativní a kvantitativní složení

Osm držitelů rozhodnutí o registraci uvedlo kvalitativní a kvantitativní složení svých veterinárních léčivých přípravků a sedm z nich rovněž předložilo odpovídající specifikace přípravku.

Ačkoli se složení veterinárních léčivých přípravků liší z hlediska složení a specifikací pomocných látek, všechny veterinární léčivé přípravky obsahují stejnou léčivou látku a podávají se stejnou cestou podání.

Většina uvedených pomocných látek byla obecně považována za farmakologicky neaktivní, tj. v předložených složeních nebyly identifikovány žádné pomocné látky, které by měly vliv na biologickou dostupnost po perorálním podání. Z toho důvodu se neočekávalo, že by tyto pomocné látky měly vliv na absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování léčivé látky nebo že by vykazovaly významné účinky na biologickou dostupnost a farmakokinetiku, které by souvisely s lékovou formou.

Nicméně s ohledem na známé vlastnosti určitých pomocných látek, které jsou v některých lékových formách přítomny, nelze potenciální účinek na farmakokinetický profil zcela vyloučit. Dotčené lékové formy jsou však na trhu již mnoho let a v některých případech jsou podloženy farmakokinetickými údaji specifickými pro jednotlivé přípravky (viz bod týkající se farmakokinetiky níže).

Vzhledem k rozsáhlé přítomnosti těchto veterinárních léčivých přípravků na trhu se neočekávalo, že by se jakýkoli hypotetický vliv na farmakokinetiku související s pomocnými látkami promítl do klinicky významného dopadu na účinnost. Nemělo se tudíž za to, že by pozorované rozdíly ve složení pomocných látek měly klinicky významný dopad na systémovou expozici, a výbor CVMP považoval za vědecky odůvodněné odvodit a uplatňovat jednotný režim dávkování pro všechny lékové formy veterinárních léčivých přípravků. Jakkoli složení a specifikace svých veterinárních léčivých přípravků nepředložili všichni držitelé rozhodnutí o registraci, neočekávalo se, že by absence těchto údajů měla vliv na celkové hodnocení nebo vyvozené závěry.

Farmakokinetika

Pět držitelů rozhodnutí o registraci předložilo informace týkající se farmakokinetiky perorálně podaného albendazolu, které se skládaly z údajů odvozených z interního výzkumu a z odkazů z publikované vědecké literatury. Celkově byly interní studie poměrně staré, což je v souladu se skutečností, že veterinární léčivé přípravky obsahující albendazol jsou registrovány od 60. let 20. století. Stáří studií však obecně nemá žádný vliv na farmakokinetiku látky, v průběhu času jen mohlo dojít ke zlepšení

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 (EMA/CVMP/AWP/706442/2013) – [odkaz](#).

analytických metod. Předložené údaje byly tedy v rámci tohoto postupu přezkoumání považovány za validní.

Některé z předložených studií nebo publikací týkajících se farmakokinetiky používaly čistý albendazol nebo jiné schválené veterinární léčivé přípravky obsahující albendazol jako léčivou látku. Je třeba upozornit, že studie a publikace nezávisle vypracovali na různých místech různí výzkumní pracovníci za použití různého vybavení. Variabilita farmakokinetických parametrů v rámci stejné dávky by tedy mohla být způsobena různými lékovými formami.

Údaje o bioekvivalenci nenaznačují žádný významný dopad rozdílů ve složení na systémovou expozici, pokud byly podány totožné dávky. Prokázaly to studie bioekvivalence předložené dvěma držiteli rozhodnutí o registraci (v nichž byly hodnoceny tři síly při 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti a dva veterinární léčivé přípravky při 10 mg na 1 kg živé hmotnosti). Další studie hodnotila farmakokinetiku a účinnost dvou schválených veterinárních léčivých přípravků při dávce 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti a prokázala srovnatelnou účinnost proti *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis* a *N. battus*.

Interní údaje navíc doplnily čtyři odkazy na publikovanou literaturu (1991–2004). Dvě studie hodnotily farmakokinetiku čistého albendazolu namísto registrovaných veterinárních léčivých přípravků.

Swarnkar *et al.* (1998)¹⁴ zkoumali farmakokinetiku perorálně a intraruminálně podaného albendazolu v dávce 5 mg na 1 kg živé hmotnosti a pozorovali zvýšenou biologickou dostupnost albendazolu podávaného intraruminální cestou. Galtier *et al.* (1991)¹⁵ zkoumali metabolizaci albendazolu podávaného perorálně, intravenózně nebo intraruminálně v dávkách až do 3,8 mg na 1 kg živé hmotnosti a prokázali, že albendazol je metabolizován zejména v játrech, a to bez ohledu na cestu podání.

Další dvě publikace zkoumaly vztah mezi farmakokinetikou plazmy a klinickou účinností albendazolu u nakažených zvířat. Kromě toho Moreno *et al.* (2004)¹⁶ zkoumali dvě různé dávky, a to 3,8 mg na 1 kg živé hmotnosti a 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti, a pozorovali úměrnost mezi podanou dávkou albendazolu a naměřenými plazmatickými koncentracemi obou metabolitů albendazolu. Při dávce 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti bylo v porovnání s 3,8 mg na 1 kg živé hmotnosti pozorováno více než 100% zvýšení plazmatických hladin AUC anthelminticky aktivního metabolitu, albendazol-sulfoxidu. Vyšší a dlouhodobá plazmatická koncentrace léčivého přípravku měřená po léčbě dávkou 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti vedla ke zlepšení vzorce účinnosti (odhadovaného na základě počtu vajíček v trusu i počtu dospělých helmintů) u většiny zkoumaných gastrointestinálních hlístic v porovnání s účinností dosaženou při nižší dávce. Nízká nematocidní aktivita (< 24 %) pozorovaná u zkoumaných gastrointestinálních hlístic naznačuje vysokou míru rezistence na albendazol podávaný v dávce 3,8 mg na 1 kg živé hmotnosti. Závěrem lze říci, že podání vyšší dávky by mohlo vést k vyšší expozici a zlepšení účinnosti (což by mohlo být důležité pro účinnost proti nejméně vnímavým helmintům).

Ve druhé studii Lanusse *et al.* (1995)¹⁷ charakterizovali plazmatickou dispoziční kinetiku albendazolu, fenbendazolu a oxfendazolu po perorálním podání dospělým ovčím (5 mg na 1 kg živé hmotnosti). Celkově bylo prokázáno, že albendazol-sulfoxid vykazuje rychlejší absorpci a vyšší C_{max} než oxfendazol a jeho obsah v plazmě relativně rychle klesal, přičemž nedetekovatelných koncentrací bylo dosaženo 60 hodin po podání albendazolu.

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.

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.

Z farmakokinetických údajů lze vyvodit důležité závěry. Je známo, že albendazol je proléčivo a jeho aktivní formou je metabolit albendazol-sulfoxid, který vzniká v játrech. Zvýšení dávky albendazolu u ovcí je spojeno se zvýšenou plazmatickou expozicí metabolitům (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Kromě toho byl v práci Morena *et al.* (2004)¹⁶ prokázán přímý vztah mezi farmakokinetickým chováním léčivých přípravků a účinností anthelmintik proti hlísticím rezistentním na benzimidazoly u ovcí. Ačkoli se nejedná o klasickou farmakokinetickou studii, bylo nicméně možné prokázat, že zvýšení dávky albendazolu u ovcí je jasně spojeno se zvýšenou plazmatickou expozicí metabolitům a vyšší koncentrací léčivého přípravku, které vedly ke zvýšení účinnosti.

Režim dávkování registrovaných veterinárních léčivých přípravků

Pokud jde o interval dávkování, jsou všechny dotčené veterinární léčivé přípravky registrovány pro jednorázové podání bez ohledu na dávku. Dokumentace, kterou předložili držitelé rozhodnutí o registraci, neobsahovala důkazy, které by naznačovaly, že tento interval dávkování nemusí být přiměřený. Kromě toho provedený výzkum vědecké literatury nezjistil údaje, které by naznačovaly, že alternativní interval dávkování zajistí lepší účinnost. Na tomto základě neexistují důkazy o tom, že by jednorázové podání nebylo dostatečné. Jednorázové podání albendazolu tudíž není dále zkoumáno a následné hodnocení režimu dávkování se zaměřuje na vhodnost úrovně dávky.

Stanovení dávky / potvrzení dávky

Bylo předloženo několik interních předklinických studií týkajících se stanovení dávky a potvrzení dávky, z nichž některé byly provedeny v terénních podmínkách u ovcí a pravděpodobně pocházely z původních řízení o udělení registrace. Vzhledem k tomu, že většina veterinárních léčivých přípravků, které jsou předmětem tohoto postupu přezkoumání, je na trhu již mnoho let, žádná z předložených interních studií nebyla mladší než 22 let.

Studie posuzovaly dávky albendazolu ve výši 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 nebo 7,6 mg na kg živé hmotnosti a zahrnovaly řadu gastrointestinálních hlístic, včetně nejběžnějších rodů *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* a *Cooperia*. Celkově většina studií prokázala v době registrace veterinárních léčivých přípravků u většiny gastrointestinálních hlístic míru účinnosti vyšší než 90 %. Nicméně i tyto staré studie prokázaly, že nízké dávky ve výši 2,5, 3,5 a 3,8 mg na 1 kg živé hmotnosti vykazovaly proti hlísticím *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, dospělci), což jsou zřejmě na albendazol nejméně vnímavé gastrointestinální hlístice, proměnlivou účinnost nedosahující potřebné prahové hodnoty 90 %. Přestože studie nebyly provedeny v souladu se stávajícími pokyny, většina z nich byla z hlediska koncepce studie považována za přijatelné.

Studie k potvrzení dávky provedená společností Zoetis přibližně v roce 1991 prokázala, že dávka 7,6 mg albendazolu na kg živé hmotnosti je dostatečně účinná proti kmenům rezistentním na thiabendazol (s hodnotami účinnosti ve výši 100 % proti *H. contortus* a 99,7 % proti *T. colubriformis*), zatímco dávka 5,7 mg albendazolu na kg živé hmotnosti nedosáhla dostatečného účinku (účinnost 91 % a 89,6 % proti *H. contortus* a *T. colubriformis*). Koncepce studie je sice zastaralá a týká se malých skupin léčených zvířat, výsledky se však považují za podpůrné.

V pozdější publikaci Moreno *et al.* 2004¹⁶ zkoumali účinnost dvou dávek albendazolu (3,8 mg a 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti) na základě počtů vajíček spolu s měřením metabolitů albendazolu v plazmě. Autoři dospěli k závěru, že vyšší plazmatické hladiny metabolitů jsou spojeny s vyšší účinností. Dávka 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti dosáhla většího poklesu o 49,1 % u ovcí infikovaných hlísticemi rezistentními na benzimidazoly v porovnání s poklesem o 27 % po podání dávky 3,8 mg na 1 kg živé hmotnosti. Navzdory velkým rozdílům v hodnotách účinnosti s podobnými hodnotami C_{max} z údajů z práce Morena *et al.* (2004)¹⁶ vyplývá, že vyšší hodnoty C_{max} vedou ke zvýšené účinnosti, které lze

dosáhnout podáním vyšší dávky albendazolu. Rozdíly v účinnosti lze přičíst různým faktorům, jako je infekce umělou nebo přirozenou cestou, oblast provedení studie a míra rezistence parazita.

Vzhledem k tomu, že studie byly provedeny před více než dvěma desetiletími, a v důsledku toho nebylo možné posoudit skutečný stav rezistence, zůstává nejisté, do jaké míry lze údaje o účinnosti z těchto studií použít na současnou situaci. Zatímco účinnost v dávkách v rozmezí od 3,75 do 5 mg na 1 kg živé hmotnosti byla v době registrace potvrzena již před více než dvaceti lety, účinnost těchto dávek v uvedené době nespadá do oblasti působnosti tohoto přezkoumání.

Celkově lze říci, že závěry vyvozené z předložených studií ke stanovení a potvrzení dávky již nemusí být platné, neboť nebyly testovány dávky vyšší než 5 mg na 1 kg živé hmotnosti, studie jsou starší než 20 let a ze současného hlediska vykazují koncepční omezení.

Účinnost / rezistence

Mechanismy rezistence

Bylo předloženo několik publikací o mechanismech rezistence, zejména detekce jednonukleotidových polymorfismů (dále také „SNP“) na pozicích kodonu 167, 198 a 200 genu beta-tubulinu u *Haemonchus contortus* (Barrère *et al.*, 2012¹⁸, Claerebout *et al.*, 2020⁶), *Teladorsagia circumcincta* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Martínez-Valladares *et al.*, 2012²⁰, Claerebout *et al.*, 2020⁶) a *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Claerebout *et al.*, 2020⁶). Jednonukleotidové polymorfismy související s rezistencí na benzimidazoly jsou dobře charakterizovány.

Rezistence na benzimidazoly u hlístic může být způsobena mutací genu kódujícího cílové místo. Zdá se však, že tatáž mutace nevyvolává rezistenci vůči triklabendazolu u motolice *Fasciola hepatica* (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. Kromě toho mohou různé mutace v rámci jednoho druhu helmintů vést k rezistenci vůči stejnému anthelmintiku. Například rezistence na benzimidazoly u *Haemonchus contortus* může být způsobena mutací fenylalaninu na tyrozin u aminokyseliny na pozici 200 v genu kódovaném na izotyp 1 β -tubulinu (Kwa *et al.*, 1994)²². Četnost této bodové mutace rezistence (jednonukleotidový polymorfismus, SNP) se však značně různí a u populací rezistentních na benzimidazoly, které nesou jiné mutace (např. na pozici kodonu 167), může být nízká (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴). Ačkoli genetická selekce přispívá k rezistenci, změny v mechanismech transportu léčivých přípravků nebo v metabolismu léčivého přípravku u určitého druhu helminta znamenají také různé mechanismy rezistence vůči stejnému anthelmintiku (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). P-glykoprotein, buněčný membránový transportní protein schopný přenášet

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.* únor 1994;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 Vokrál 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.

mnoho různých léčivých přípravků (včetně ivermektinu, benzimidazolů a derivátů imidazothiazolu), může vést k multilékové rezistenci, neboť zvýší aktivní transport léčivých přípravků (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Z údajů, které vypracovali Barrère *et al.* (2012)¹⁸, vyplynulo, že specifické genotypy *H. contortus*, konkrétně 200 genotypů, jsou selektivně obohaceny zvýšenou expozicí albendazolu a že existuje silná souvislost mezi jednonukleotidovými polymorfismy na pozici kodonu 167 a 200 u β -tubulinu. Závěr však neodpovídá zjištěním, k nimž dospěli Leathwick a Luo (2017)²⁹ ve studii hodnotící proměnné, jež mohou ovlivnit selekci rezistence. Vedle cesty podání a vlastní lékové formy (které nebyly předmětem tohoto přezkoumání) bylo jasné určeno, že použití nižších dávek vedlo po léčbě k vyšší genové četnosti, a tedy k vyšší pravděpodobnosti vzniku rezistence, a že vysoká variabilita dávky vede k rezistenci s větší pravděpodobností než nízká variabilita. Dále byl vyvozen závěr, že v raných fázích rozvoje rezistence, kdy jsou geny rezistence v populaci stále vzácné, pravděpodobnosti páření určují, že tyto geny jsou přítomny téměř zcela ve formě heterozygotů. Pokud jsou tedy tyto helminti léčbou léčivým přípravkem usmrčeni (tj. jsou efektivně recesivní), rozvoj rezistence se zpozdí, zatímco pokud léčbu přežijí kvůli neúčinné dávce (tj. jsou efektivně dominantní), dochází k relativně rychlému rozvoji rezistence. Lze proto dospět k závěru, že vyšší dávky a nízká variabilita vedly ke zpoždění rozvoje rezistence.

Údaje o účinnosti předložené držiteli rozhodnutí o registraci

Pět držitelů rozhodnutí o registraci poskytlo údaje o účinnosti nebo rezistenci, z toho čtyři předložili předklinické a klinické studie hodnotící účinnost albendazolu proti různým parazitům, jako jsou gastrointestinální hlístice, plicnivky, tasemnice a motolice jaterní, v dávkách v rozmezí od 2,5 do 15 mg na 1 kg živé hmotnosti u ovcí. Do těchto studií byly zařazeny jak přirozeně, tak uměle nakažené ovce a albendazol byl podáván perorálně buď ve formě suspenze, nebo ve formě tobolek.

Ve všech studiích bylo jednotně prokázáno, že v zájmu odpovídající účinnosti byly v závislosti na cílových parazitech zapotřebí různé dávky albendazolu. Proti gastrointestinálním hlísticím byly účinné i nízké dávky od 3,75 mg na 1 kg živé hmotnosti. Vzhledem k variabilní vnímavosti však nejnižší vnímavost vůči albendazolu z testovaných gastrointestinálních hlístic vykazala hlístice *Oesophagostomum columbianum*, u níž dosažení dostatečné účinnosti vyžadovalo dávku alespoň 5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti. Dávky ve výši 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti nebo vyšší prokázaly téměř 100% účinnost proti gastrointestinálním hlísticím, nezávisle na druhu parazita. U plicnivek, tasemnic nebo jaterních motolic byly k dosažení dostatečné účinnosti $\geq 90\%$ redukce nutné vyšší dávky (od 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti).

Je třeba upozornit, že koncepce studií nebyly v souladu s pokyny VICH GL13 (Účinnost anthelmintik: specifická doporučení pro ovce), pokud jde o počet infekčních stadií u uměle vyvolané nákazy a okamžik infekce, léčby a pitvy. Tyto přístupy však odrážely vědecké standardy z doby studie, neboť pokyny VICH GL13 přijal výbor CVMP v roce 1999. Ačkoli není zpochybňována historická účinnost dávky v rozmezí 3,75 až 5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti proti gastrointestinálním hlísticím v době registrace veterinárního léčivého přípravku (před více než 20 lety), výše uvedené údaje opět zdůrazňují, že stáří studií omezuje jejich relevanci pro tento postup přezkoumání. Vzhledem k cíli

²⁷ Kerboeuf D, Blackhalls W, Kaminskyc 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.

hodnocení současné účinnosti těchto dávek v kontextu nově se objevující rezistence proto výbor CVMP zohlednil pouze údaje získané v posledních 15 letech.

Na základě hodnocení předložených informací dospěl výbor CVMP k závěru, že předložené údaje odrážejí stáří a historické souvislosti těchto veterinárních léčivých přípravků, a proto závěry vyvozené v dané době nemusí být nezbytně platné v současnosti. Ačkoli studie v dané době prokázaly u různých parazitů účinná rozmezí dávek ve výši 3,75 až 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti, současná situace je odlišná, neboť rozvoj a šíření rezistence u gastrointestinálních hlístic významně ovlivnily účinnost veterinárních léčivých přípravků, a tím omezily význam závěrů pro současné podmínky v praxi.

Údaje o účinnosti po léčbě infekcí gastrointestinálními hlísticemi s dávkami nebo s dolními mezemi dávky 3,75 až 5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti v Evropě od roku 2011

Celkem bylo za relevantní pro hodnocení účinnosti albendazolu u ovcí považováno patnáct publikací, které byly zahrnuty do posouzení. Odpovídající účinnost nad 90% prahovou hodnotou prokázali Martinez-Valladares *et al.* 2012²⁰ a Rinaldi *et al.* 2014³⁰ po perorálním podání 3,8 až 5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti. V ostatních studiích však byla pozorována proměnlivá účinnost³¹ při dávkách od 3,75 do 5 mg albendazolu na kg živé hmotnosti. Ačkoli byla v některých případech prokázána dostatečná účinnost proti gastrointestinálním hlísticím, jiné studie doložily nedostatečnou účinnost na úrovni 90 % nebo nižší.

Předložené terénní studie byly provedeny v celé Evropě (v Belgii, Estonsku, Francii, Itálii, Lotyšsku, Německu, Nizozemsku, Norsku, Polsku, Rakousku, Řecku, na Slovensku, ve Španělsku, Švédsku, Švýcarsku a ve Spojeném království). Po podání albendazolu ve schválených dávkách 3,75 až 3,8 mg na 1 kg živé hmotnosti a 5 mg na 1 kg živé hmotnosti byly nejčastěji pozorované a rezistentní rody *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. a *Teladorsagia* spp., na které se obvykle používá léčba albendazolem. Do těchto studií byly zařazeny přirozeně i uměle infikované ovce. Účinnost byla vypočtena na základě testu redukce počtu vajíček v trusu (FECRT) a výsledky byly v některých případech dále potvrzeny pyrosekvenováním SNP na pozici kodonu 167, 198 a 200 v genu $\beta 1$ tubulinu. Kromě toho byla v některých případech, kdy byla testována různá anthelmintika, jako je levamisol, ivermektin nebo moxidektin, pozorována mnohočetná léková rezistence.

Četné publikace v posledních 15 letech uváděly nedostatečnou účinnost po perorálním podání albendazolu v dávce 3,75 až 5 mg na 1 kg živé hmotnosti u ovcí. Tato zjištění naznačují výskyt rezistence na anthelmintika u gastrointestinálních hlístic v celé Evropě, která byla často zjištěna v oblastech, kde byly provedeny studie. Uznává se však, že došlo ke zkreslení vzhledem k upřednostněnému odběru vzorků z jednotlivých zemědělských podniků s podezřením na rezistenci na anthelmintika, a výzkumné úsilí se zaměřovalo spíše na západní Evropu. Regiony východní Evropy jsou zřejmě nedostatečně zastoupené. Nelze však vyvodit, že v těchto regionech Evropy neexistují potenciální problémy s nedostatečnou účinností proti gastrointestinálním hlísticím u ovcí, důvodem je spíše nedostatek údajů pocházejících z těchto oblastí. Vzhledem k tomu, že údaje z průběžného

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 17. února 2014.

³¹ Anupöld AM, Hinney B, Joachim A. Die Resistenzlage von Magen-darm- Strongyliden gegenüber Anthelminthika in drei estnischen Schafherden. *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, Kovalčuka 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. 30. října 2024.

Domke *et al.*, 2012^a; 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.

sledování jsou vzácné v důsledku náročnosti šetření na náklady a pracovní sílu a různé míry dodržování předpisů ze strany zemědělců, údaje o rezistenci v terénu jsou omezené a nemusí plně odrážet obecnější „situaci v reálném světě“, pokud jde o účinnost anthelmintické léčby albendazolem u ovcí v terénu.

K hodnocení údajů je třeba poznamenat, že účinnost byla ve všech studiích vypočtena především jen na základě testu FECRT. Ačkoli je test FECRT pro stanovení nedostatečné účinnosti v terénních podmínkách vhodný, mělo by být stanovení rezistence v ideálním případě potvrzeno vyšetřením, například pyrosekvenováním, s cílem odhalit odpovědné SNP. Ve studiích, ve kterých bylo po testu FECRT provedeno pyrosekvenování, byly údaje *in vivo* potvrzeny. Rezistence na benzimidazoly byla zjištěna na pozicích kodonu 167 (8 %) a 200 (92 %) genu pro beta-tubulin izotypu 1 u *H. contortus*, na pozicích kodonu 198 (47 %) a 200 (43 %) u *T. circumcincta* a na pozici kodonu 200 (100 %) u *T. colubriformis* (Claerebout *et al.*, 2020)⁶. Jak je však uvedeno výše, ve většině studií byly základem pro hodnocení účinnosti a rezistence pouze výsledky testu FECRT. Pokyny World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (Světové asociace pro vědecký rozvoj veterinární parazitologie) (Kaplan *et al.*, 2023)³² upřesnily podmínky, které je třeba splnit pro závěry o rezistenci na anthelmintika na základě nedostatečné účinnosti vypočtené pomocí testu FECRT. K těmto podmínkám patří vhodné dávkování a podání, použití řádně skladovaného veterinárního léčivého přípravku ve lhůtě do konce doby použitelnosti, odběr vzorků od stejných zvířat před léčbou a po ní ve vhodném intervalu, správně označené a uskladněné čerstvé vzorky trusu a musí platit, že metoda použitá ke stanovení počtu vajíček v trusu je vhodná k určení redukci počtu vajíček v trusu a byly použity vhodné laboratorní techniky, v minulosti bylo prokázáno, že testovaný léčivý přípravek je v testované dávce účinný proti cílovým parazitům, byl k dispozici dostatečný počet zvířat a počet v trusu vyloučených vajíček, byly použity vhodné statistické metody a lze zaručit kvalitu anthelmintického léčiva. Většina těchto standardů je v souladu se správnou veterinární praxí, a ačkoli to není výslovně uvedeno, předpokládá se, že tyto podmínky byly ve studiích se schváleným veterinárním léčivým přípravkem splněny. V důsledku toho jsou výsledky založené na testu FECRT považovány za platné a vhodné pro detekci rezistence v terénních podmínkách (za předpokladu splnění podmínek). Ačkoli byla podle výsledků výše uvedené studie potvrzena rezistence na anthelmintika za použití testu FECRT, je třeba mít na paměti, že pro získání spolehlivých výsledků musí být rezistentních nejméně 25 % populace helmintů, původně slabá rezistence tak může zůstat nezjištěna. Přestože test FECRT má určitá omezení, jedná se o zavedenou diagnostickou metodu, která je proveditelná v terénních podmínkách.

Nicméně v případech, kdy byly k dispozici údaje, byla zjištěna znepokojivá. V celé Evropě byl v posledních 15 letech pozorován nárůst výskytu rozvoje rezistence, jak je podrobněji popsáno níže. To je obzvláště problematické vzhledem k omezenému počtu skupin anthelmintik registrovaných k léčbě infekcí gastrointestinálními hlísticemi u ovcí (benzimidazoly, makrocyclické laktony, imidazothiazoly, aminoacetonitrilové deriváty, salicylanilid). Několik studií také doložilo mnohočetnou lékovou rezistenci u všech testovaných léčivých látek (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martínez-Valladares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), což významně omezilo alternativní možnosti léčby. Dosvědčilo to i německé celostátní šetření, které provedli Voigt *et al.* v roce 2022¹² a které prokázalo, že použití benzimidazolů nebo makrocyclických laktonů proti gastrointestinálním hlísticím u ovcí vedlo k úrovni účinnosti, která nedosáhla potřebné prahové hodnoty ≥ 90 %.

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.

Kaplan a Vidyashankar (2012)⁴ poskytli přehled o celosvětové prevalenci rezistence na anthelmintika u různých cílových druhů zvířat. Ačkoli se tento postup přezkoumání zaměřil na účinnost albendazolu u ovcí v Evropě, vysoce nedostatečné výsledky z hlediska účinnosti a mnohočetná léková rezistence v mimoevropských zemích jsou znepokojivé. Míry prevalence rezistence v Evropě byly popsány jako mnohem nižší ve srovnání s jinými kontinenty a zeměmi, rezistence vůči benzimidazolu je však velmi rozšířená. Případné poddávkování, opakované použití stejné skupiny látek a nedostatečný počet vůči léčbě vnímavých helmintů zachovaných v populaci „v refugii“ vedly k rozvoji rezistence. Proto se konstatuje, že situace ohledně rezistence vůči benzimidazolům je celosvětově velmi různá, v tomto postupu přezkoumání však byly zohledněny pouze evropské údaje.

Jeden držitel rozhodnutí o registraci dále poskytl celosvětový přehled farmakovigilančních hlášení o podezření na nedostatek očekávané účinnosti proti gastrointestinálním hlísticím u ovcí léčených veterinárním léčivým přípravkem s obsahem albendazolu za období od 1. ledna 2015 do 31. prosince 2024. Vzhledem k omezeným informacím uvedeným v těchto hlášeních (potvrzené infekce před léčbou, potvrzení zamoření na základě klinických příznaků spíše než na základě parazitologických metod, nedostatek informací o doplňkové léčbě, přesné určení okamžiku úspěchu léčby, a z toho vyplývající otázka, zda byli po léčbě zjištěni paraziti z důvodu nedostatečné účinnosti nebo reinfekce) však na základě farmakovigilančních údajů předložených tímto držitelem rozhodnutí o registraci nebylo možné potvrdit souvislost s rezistencí na anthelmintika. Kromě toho, ačkoli nebyly k dispozici žádné další farmakovigilanční údaje od společností, které hlásily sníženou účinnost, je třeba upozornit, že farmakovigilanční údaje mohou poskytnout pouze indikace potenciální rezistence. Skutečný rozsah v terénu může být mnohem větší, ale zůstává nezjištěn z důvodu nedostatečného oznamování takových případů.

Celkově výbor CVMP dospěl k závěru, že ačkoli dostupné důkazy prokazují variabilitu mezi jednotlivými regiony, léčbami a hlášeními o nedostatečné účinnosti, souhrnné údaje naznačují nedostatek konzistentní účinnosti v doporučených dávkách 3,75 až 5 mg na 1 kg živé hmotnosti u ovcí spolu s indikacemi potenciální rezistence na anthelmintika. Údaje získané v těchto studiích ne vždy dosáhly prahové hodnoty účinnosti $\geq 90\%$, která je doporučena k prevenci rezistence. Ačkoli je zjištěn rezistence metodicky náročné, existují důkazy, že při výše uvedených doporučených dávkách dochází k selhání léčby, o čemž svědčí vědecké publikace a farmakovigilanční hlášení. Výbor CVMP proto usoudil, že k dosažení jednotné a jisté úrovně účinnosti za současných podmínek v terénu budou zapotřebí vyšší dávky.

Údaje o účinnosti po léčbě dávkami 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti nebo vyššími proti gastrointestinálním hlísticím v Evropě od roku 2011

K léčbě infekcí gastrointestinálními hlísticemi u ovcí ve Spojených státech se doporučuje dávka 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti (Plumb, 6. vydání). V Evropě je schváleno proti gastrointestinálním hlísticím u ovcí pouze několik veterinárních léčivých přípravků s obsahem albendazolu s dávkami 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti nebo vyššími. Esteban-Ballesteros *et al.* 2017¹⁹ ve studii potvrdili dostatečnou účinnost po podání 7,5 mg albendazolu na kg živé hmotnosti na deseti přirozeně infikovaných ovčích farmách ve Španělsku. Navíc byly před léčbou a po ní zjištěny u *T. circumcincta* a *T. colubriformis* alelové četnosti odpovídající rezistenci na benzimidazoly. SNP na pozici 200 byl přítomen u *T. colubriformis* ve více zemědělských podnicích a ve vysoké četnosti před léčbou (48,5 až 87,8 %) a po léčbě albendazolem (střední hodnota v pozitivních stádech = 95,1 %), s výjimkou jednoho zemědělského podniku, kde bylo dosaženo vysoké účinnosti v rozmezí 98,5 až 100 %. Je zajímavé, že zemědělské podniky vykazující nejnižší účinnost (91,4 %) měly před léčbou a po ní velmi nízkou četnost SNP, což nekorelovalo s výsledky zemědělských podniků s vyšší prevalencí SNP, které vykazovaly vyšší míru účinnosti. Ve všech ostatních zemědělských podnicích vykazujících vynikající účinnost se prevalence SNP u jednotlivých přeživších larev zvýšila. Výsledky ukázaly, že velmi vysoké

účinnosti, která se blížila 100 %, bylo dosaženo dávkou 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti bez ohledu na stupeň prevalence SNP před léčbou.

Dărăbuș *et al.*, 2021³⁵ zveřejnili studii, v níž byl srovnáván léčebný účinek proti gastrointestinálním hlísticím u perorálně podané dávky 7,5 mg albendazolu na kg živé hmotnosti nebo subkutánně podané dávky 0,2 mg ivermektinu na kg živé hmotnosti u 40 rumunských ovcí poté, co byla hlášena zvýšená rezistence v dané zeměpisné oblasti. Jakkoli nebylo riziko rezistence na úrovni zemědělského podniku podrobně popsáno, bylo na úrovni skupiny dosaženo odpovídající účinnosti ve výši 99,84 % po léčbě albendazolem a 99,73 % po léčbě ivermektinem.

Babják *et al.* v roce 2023³⁶ zveřejnili důkazy o nedostatečné účinnosti po jednorázových dávkách 5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti nebo dávkách rozdělených na polovinu a podaných v šestihodinovém intervalu, jednorázových dávkách 10 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti nebo 0,2 mg ivermektinu na 1 kg živé hmotnosti v zemědělském podniku s vysoce rezistentními ovci na Slovensku. V této studii byla dále zjištěna mnohočetná léková rezistence gastrointestinálních hlístic u ovcí. Ve druhé fázi studie bylo dosaženo 100% účinnosti po podání levamisolu, což nebylo překvapivé z důvodu dlouhodobé nedostupnosti levamisolu na místním trhu, v jehož důsledku nebyly hlístice této léčivé látky vystaveny.

Ačkoli je k dispozici pouze několik publikací, studie, které provedli Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărăbuș³⁵ a Babják³⁶ dokládají, v jakých případech by bylo zvýšení dávky albendazolu přínosné a v jakých případech by úprava dávky již neměla na účinnost žádný vliv. Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, prokázali, že navzdory četnosti 48,5 až 87,8 % SNP na pozici 200 u *T. colubriformis* před léčbou dosáhla dávka 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti velmi vysoké účinnosti blížící se 100 %, a to téměř ve všech skupinách. Je třeba upozornit, že četnosti rezistentních hlístic byly po léčbě vyšší ve srovnání s četností před léčbou, což dokládá studie Barrère *et al.* z roku 2012¹⁸. Toto zjištění je průkazné, protože při nižších dávkách méně vnímavé rezistentní hlístice přežijí, zatímco při vyšších dávkách budou tyto hlístice usmrceny a léčbu přežijí převážně jen rezistentní hlístice (pokud jsou přítomny). Četnost rezistentních hlístic bude proto po léčbě vyšší než před ní, protože zůstanou pouze rezistentní hlístice. Aby se po takové léčbě zabránilo rozvoji rezistentní populace, je klíčové ředění s vnímavou populací. Proto se k dosažení skutečného účinku ředění rezistentních hlístic po léčbě a vnímavých hlístic z pastvy používají strategie ochrany vnímavých parazitů v refugích, např. prostřednictvím cílené selektivní léčby, nebo strategie řízené pastvy (např. přesun a následné dávkování), které se považují za klíčové opatření ke zpomalení rozvoje rezistence. Populace v refugích je část celkové populace, která není vystavena anthelmintické léčbě. Může se jednat o larvy na pastvinách a/nebo o helminty u neošetřených zvířat. Pokud tedy existuje zvýšené riziko rezistence, měla by být k dosažení co nejúčinnější léčby léčených zvířat použita nejvyšší možná dávka spolu se strategiemi, jako je cílená selektivní léčba a řízení pastvy. Prokázali to i Dărăbuș *et al.* v roce 2021³⁵ v západním Rumunsku, kde byla hlášena zvýšená rezistence v dané zeměpisné oblasti. Ačkoli nebyla podrobně popsána rezistence na úrovni zemědělského podniku, zvýšená dávka 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti byla dostatečně účinná. Babják *et al.*, v roce 2023³⁶ prokázali, že pokud rezistence dosáhla určité úrovně, byla úprava dávky bez jakéhokoli účinku. V této studii byla vysoká úroveň rezistence potvrzena údaji *in vitro* z testu vylíhnutých vajíček a testu vývoje larev, kdy se při všech testovaných dávkách thiabendazolu vajíčka vylíhla (střední hodnota vylíhnutí více než 90 % při mezní koncentraci 0,05 µg/ml thiabendazolu) a larvy se vyvinuly do stadia L3 (přibližně 50 % larev při prahové koncentraci 0,08 µg/ml thiabendazolu). Kromě toho byla potvrzena mnohočetná léková rezistence a prokázala se také nedostatečná účinnost oproti ivermektinu. V tomto zvláštním případě

³⁵ Dărăbuș 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 Româna de Medicina Veterinara, 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. 19. prosince 2023;67(4):575–581.

prokázalo použití levamisolu, který dosud nebyl podáván, účinnost 100 %. Tento scénář na jedné straně dokládá důsledky desetiletí příliš častých použití určité skupiny anthelmintik a na druhé straně to, že jediným řešením k překonání rezistence je podání léčivé látky ze skupiny, která má jiný způsob účinku a v ideálním případě dosud nebyla použita.

Celkové shrnutí výboru CVMP týkající se účinnosti/rezistence a doporučeného dávkování

Rozvoj rezistence je složitý proces ovlivněný mnoha faktory. Z tohoto důvodu řízení rizika rezistence zahrnuje celou řadu vzájemně souvisejících opatření a je pochopitelné, proč provádění pouze jednoho opatření pravděpodobně nebude úspěšné.

Mezi obecně známá kontrolní opatření, která jsou klíčovými faktory oddálení rozvoje rezistence, patří prevence poddávkování, udržení vnímavých populací v refugiu, parazitologické monitorování potřeby léčby, hodnocení úspěchu léčby a použití vysoce účinné anthelmintické léčby. S ohledem na známý celosvětový problém rezistence vůči benzimidazolům u malých přežvýkavců byl tento postup přezkoumání zahájen s cílem posoudit, zda schválené dávky nebo dolní meze dávky 3,75 až 5 mg albendazolu na kg živé hmotnosti i nadále dosahují dostatečné účinnosti u terénních populací gastrointestinálních hlístic u ovcí v Evropě, nebo zda může být k zajištění odpovídající účinnosti nutná zvýšená dávka.

Několik zpráv zveřejněných v celé Evropě prokázalo u ovcí nedostatečnou účinnost proti gastrointestinálním hlísticím po podání 3,75 až 3,8 nebo 5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti a naznačilo existenci rezistentních populací v terénu. V rámci tohoto postupu přezkoumání byly posouzeny odkazy, které předložili držitelé rozhodnutí o registraci, a výbor CVMP provedl nezávislou rešerši literatury s cílem určit dostupné důkazy o tom, zda by vyšší dávky albendazolu mohly být za aktuální situace v terénu z hlediska účinnosti přínosné, aniž by byla ohrožena snášenlivost u ovcí.

Na základě zhodnocení dostupných údajů lze konstatovat, že důkazy svědčily pro nutnost úpravy dávky albendazolu v rámci léčby infekcí gastrointestinálními hlísticemi u ovcí. Vzhledem k tomu, že hlášení po podání dávek ve výši nejméně 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti jsou vzácná, ze zveřejněných hlášení nebylo možné odvodit jednoznačný obraz. Bylo však možné pozorovat, že podávání dávek ve výši 3,75 až 5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti vedlo v mnoha případech k nedostatečné účinnosti. Rezistence vůči albendazolu může být jednou z příčin snížené účinnosti. Několik hlášení prokázalo sníženou účinnost při těchto nižších dávkách, což potvrzuje, že rezistence se v mnoha regionech stala významným a přetrvávajícím problémem.

Kromě toho podávání vyšších dávek albendazolu vede k vyšší hodnotě C_{max} a také k vyšší míře redukce počtu gastrointestinálních hlístic. Studie pro potvrzení dávky provedená jedním z dotčených držitelů rozhodnutí o registraci prokázala, že vyšší dávky (7,6 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti) byly proti rezistentním kmenům dostatečně účinné, zatímco konvenční dávka nedosáhla dostatečného účinku. S výjimkou případů týkajících se velmi pokročilé mnohočetné lékové rezistence, jaké v publikaci popsali Babják *et al.* (2023) ³⁶, nebyly podány důkazy o selhání léčby po podání 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti. Kromě toho je 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti také stanovenou dávkou v USA k léčbě gastrointestinálních hlístic u ovcí a studie, které provedli Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ a Dărăbuș (2021)³⁵, prokázaly v Evropě při této dávce účinnost blízkou 100 %, a to navzdory hlášenému výskytu rezistentních hlístic v předchozí studii. Nebyla zjištěna žádná hlášení prokazující nedostatečnou účinnost po podání 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti nebo vyšších dávek a v současné době by žádné další obavy, jako je snížená tolerance u cílových zvířat, nebránily použití dávky 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti. Proto by v souladu s parazitologickými zásadami pro řízení rizika rozvoje rezistence na anthelmintika měla být použita maximální účinná dávka, která je definována jako dávka, nad kterou se nepředpokládá zlepšení účinnosti a/nebo jej nelze dosáhnout. Ačkoli údaje, které předložili Barrère *et al.*, 2012¹⁸, ukázaly, že zvýšené dávky albendazolu podávaného intraruminální

cestou selektivně obohacují rezistentní genotypy *H. contortus*, tyto údaje je třeba vykládat obezřetně vzhledem k 94% účinnosti po léčbě dávkou 45 mg albendazolu na kg živé hmotnosti, a tudíž omezenému počtu hlístic pro genotypizaci, jak uvádějí sami autoři. Výsledky studií, které provedli Leuthwick a Luo (2017)²⁹, navíc ukázaly, že použití nižších dávek s vysokou variabilitou má větší dopad na rozvoj rezistence na genetické úrovni v porovnání s vyššími dávkami s nízkou variabilitou.

Proto s cílem minimalizovat riziko rozvoje rezistence na albendazol a zajistit maximální účinnost výbor CVMP doporučil pro léčbu infekcí gastrointestinálními hlísticemi u ovcí dávku 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti. Tato úprava optimalizuje účinnost, aniž by ohrozila bezpečnost, a je v souladu s osvědčenými parazitologickými postupy pro oddalování rozvoje rezistence na anthelmintika.

Údaje také zdůraznily, že úprava dávky sama o sobě ke kontrole rezistence v dlouhodobém výhledu nestačí. Udržitelné řízení parazitárních onemocnění musí zahrnovat další strategie, včetně prevence poddávkování, udržování refugií, cílené selektivní léčby a rutinního parazitologického monitorování. Tato opatření jsou nezbytná pro zpomalení selekce a šíření rezistentních populací hlístic. Výbor CVMP proto rovněž navrhl odpovídajícím způsobem změnit informace o přípravku (souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci) u veterinárních léčivých přípravků spadajících do oblasti působnosti tohoto postupu přezkoumání, aby zahrnovaly informace v souladu s pokyny výboru CVMP k souhrnu údajů o přípravku pro antiparazitární veterinární léčivé přípravky (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Další podrobnosti o návrzích výboru CVMP na změny v bodě souhrnu údajů o přípravku 3.4 *Zvláštní upozornění (šablona QRD v9.1)* / 4.4 *Zvláštní upozornění pro každý cílový druh (šablona QRD v8.2)* a v bodě souhrnu údajů o přípravku 3.9 *Cesty podání a dávkování (šablona QRD v9.1)* / 4.9 *Podávané množství a způsob podání (šablona QRD v8.2)* viz příloha III.

Ochranná lhůta

Studie deplece reziduí předložené pro veterinární léčivé přípravky obsahující albendazol, kterých se týká tento postup přezkoumání, prokázaly značnou heterogenitu, pokud jde o kvalitu studie, podávané dávky (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti), koncepci studie a použité analytické zkušební metody. Kromě toho jsou výsledky a závěry vyvozené z údajů týkajících se stanovení ochranných lhůt různorodé. S výjimkou tří studií deplece reziduí v požitelných tkáních a jedné studie reziduí v mléce (za kterou bylo předloženo pouze shrnutí) není většina předložených studií v souladu se stávajícími regulačními pokyny (např. VICH GL48 a 49). Odchytky byly pozorovány zejména u klíčových aspektů koncepce studie (počet zvířat, časové body odběru vzorků, živá hmotnost atd.) a použitých analytických zkušebních metod. Kromě toho nebyly pro všechny dotčené veterinární léčivé přípravky předloženy podrobné studie deplece reziduí a v některých případech byly poskytnuty pouze souhrny nebo publikace, v nichž chyběly informace nezbytné pro účely hodnocení. V některých případech poskytnuté údaje o reziduích převážně nedosahovaly meze stanovitelnosti nebo meze detekce (LOQ/LOD), což znemožnilo statistickou analýzu ochranných lhůt.

Hodnocení údajů o reziduích předložených držiteli rozhodnutí o registraci nepřineslo žádné další poznatky o ochranných lhůtách v rámci stávajících rozhodnutí o registraci. Dostupné údaje nenaznačovaly, že by schválené ochranné lhůty představovaly riziko pro bezpečnost spotřebitelů.

Údaje o reziduích poskytnuté držiteli rozhodnutí o registraci si výbor CVMP vyžádal a posoudil je v souvislosti s tímto postupem přezkoumání v očekávání možného doporučení nového režimu dávkování. Avšak vzhledem k tomu, že dávka doporučená výborem CVMP pro léčbu infekcí gastrointestinálními hlísticemi je již schválena pro jinou indikaci ve všech dotčených veterinárních

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

léčivých přípravcích (tj. nebyla doporučena žádná dříve neschválená dávka), dospěl výbor CVMP k závěru, že se tudíž neočekává, že by doporučená dávka vyvolala další obavy týkající se bezpečnosti spotřebitelů nebo vyžadovala změny ve stanovených ochranných lhůtách.

Bezpečnost cílových zvířat

Dotčení držitelé rozhodnutí o registraci předložili rozsáhlý soubor údajů o bezpečnosti cílových zvířat týkajících se ovcí. Jeden držitel rozhodnutí o registraci předložil vlastní údaje a souhrnnou zprávu výboru CVMP z roku 2004 – Albendazol (extrapolace na všechny přežvýkavce) a jiný držitel rozhodnutí o registraci odkázal na publikovanou literaturu a předložil komplexní souhrn zabývající se potenciálními obavami v oblasti bezpečnosti cílových zvířat.

Dostupné studie bezpečnosti pro cílová zvířata se týkají jednorázových podání albendazolu v dávkách do 500 mg na 1 kg živé hmotnosti. Jednorázové podání albendazolu v dávkách až 37,5 mg na 1 kg živé hmotnosti u ovcí bylo dobře tolerováno. I při předávkování dávkou 100 mg na 1 kg živé hmotnosti byl albendazol dobře snášen a nebyly hlášeny žádné makroskopické patologické abnormality ani histopatologické změny. Vyšší dávky 200 nebo 500 mg na 1 kg živé hmotnosti však podle všeho překračovaly bezpečnostní rozpětí pro albendazol (pozorovaná úmrtnost až 100 %).

Bezpečnost pro reprodukci byla zkoumána ve třech studiích (pro které byly předloženy pouze souhrny), v nichž byly ovce léčeny dávkami do 15 mg na 1 kg živé hmotnosti. Ve dvou z těchto studií se u jehňat nevyskytly žádné abnormality a nebyly popsány žádné rozdíly v počtu narozených jehňat ve srovnání s neléčenou kontrolní skupinou. V jedné z těchto studií však byly bahnice léčeny v různých stadiích během březosti, a to s určitými vzácnými nežádoucími účinky včetně vrozených vad a vyššího výskytu mrtvě narozených jehňat.

Vývojové studie u ovcí navíc zaznamenaly malformace, včetně viscerálních, kraniofaciálních a kostních vad (souhrnná zpráva výboru CVMP, 2004). Veterinární léčivé přípravky obsahující albendazol však uvádějí odpovídající kontraindikaci a stanoví, že albendazol nesmí být používán u březích zvířat, tento aspekt byl tudíž náležitě řešen. Byla rovněž zkoumána plodnost beranů při dávce albendazolu až 15 mg na 1 kg živé hmotnosti, přičemž nebyly pozorovány účinky na kvalitu spermatu (studie plodnosti beranů, 1977).

V další studii bezpečnosti pro cílová zvířata byl dvěma skupinám po šesti devítiměsíčních ovcích podán trojnásobek doporučené dávky 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti a ve druhé skupině pětinasobek doporučené dávky (22,5 a 37,5 mg na 1 kg živé hmotnosti) veterinárního léčivého přípravku obsahujícího albendazol. Po vyšetření následujícím 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 a 120 hodin po léčbě nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky ani nežádoucí reakce (bylo poskytnuto pouze shrnutí).

Ačkoli jsou dostupné studie tolerance u cílových druhů zvířat staršího data, byly zkoumány exponenciálně vyšší než schválené dávky a nebyly zjištěny známky intolerance. To prokazuje široké rozpětí bezpečnosti, které se připisuje vyšší selektivní afinitě albendazolu k beta-tubulinu u parazitů než k beta-tubulinu u savců.

Celkově výbor CVMP dospěl k závěru, že doporučení dávky 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti pro použití u cílového druhu zvířete, kterým je ovce, nevyvolává z hlediska bezpečnosti cílového zvířete žádné obavy. Tento závěr dále podporuje skutečnost, že dávka 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti je již schválena k léčbě *Fasciola hepatica* u ovcí pro všechny veterinární léčivé přípravky, kterých se tento postup přezkoumání týká.

Bezpečnost uživatelů

Držitelé rozhodnutí o registraci nepředložili žádné toxikologické studie týkající se bezpečnosti uživatelů ani revidované hodnocení rizik pro uživatele, neboť toto téma nespádalo do rozsahu otázek položených výborem CVMP v rámci tohoto postupu přezkoumání. Bezpečnostní aspekty, které je třeba považovat za součást hodnocení přínosů a rizik veterinárních léčivých přípravků, však bezpečnost uživatelů zahrnují.

Vzhledem k tomu, že doporučená dávka 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti u ovcí pro gastrointestinální hlístice je již schválena pro všechny veterinární léčivé přípravky dotčené tímto postupem přezkoumání pro jinou indikaci (tj. pro léčbu motolic jaterních u ovcí), bezpečnost uživatelů již byla hodnocena a vztahují se na ni stávající rozhodnutí o registraci přípravků. Proto se v souvislosti s dávkou zvýšenou na 7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti při léčbě gastrointestinálních hlístic neočekávají žádné další obavy týkající se bezpečnosti uživatelů.

Bezpečnost pro životní prostředí

Byly obdrženy odpovědi od tří držitelů rozhodnutí o registraci, kteří předložili hodnocení rizik pro životní prostředí s příslušnými studiemi a referenčními odkazy. Výbor CVMP předložené údaje vyhodnotil z hlediska vědecké platnosti a regulační vhodnosti, pokud jde o požadavky na studii a hodnocení rizik pro životní prostředí podle stávajících pokynů. Z toho důvodu výbor CVMP při hodnocení použil pouze údaje ze spolehlivých a platných studií, které splňují uvedená kritéria.

Při zvážení údajů, které předložili držitelé rozhodnutí o registraci, nebylo zjištěno žádné riziko pro vodní prostředí, bylo nicméně možné určit riziko pro suchozemské prostředí, konkrétně pro koprofilní faunu, při použití albendazolu u ovcí podle režimu dávkování doporučeného v tomto postupu (7,5 mg na 1 kg živé hmotnosti, jednorázová dávka).

Výbor CVMP posoudil údaje z hodnocení rizik pro životní prostředí, které poskytli držitelé rozhodnutí o registraci, neboť byly vyžádány v souvislosti s tímto postupem přezkoumání pro případ, že by výbor měl doporučit novou dávku. Nicméně vzhledem k tomu, že dávka doporučená výborem CVMP pro indikace týkající se gastrointestinálních hlístic je již schválena pro všechny dotčené veterinární léčivé přípravky u jiné indikace (tj. nebyla doporučena žádná dříve neschválená dávka), výbor CVMP v rámci tohoto postupu přezkoumání dále neposuzoval údaje z hodnocení rizik pro životní prostředí a dospěl k závěru, že pro navrhovanou dávku nebyla zjištěna žádná nová rizika pro životní prostředí nad rámec těch, která již jsou známa.

Poměr přínosů a rizik

Přímý léčebný přínos

Albendazol je dobře zavedené širokospektré anthelmintikum, které patří do skupiny benzimidazolů. Způsob jeho účinku je dobře charakterizován a zahrnuje selektivní vazbu β -tubulinu u vnímavých helmintů, což vede k narušení tvorby mikrotubulů, narušenému příjmu glukózy, depleci energie a úhynu parazitů.

Používá se k léčbě různých střevních parazitárních infekcí, včetně gastrointestinálních infekcí hlísticemi, plivnkami, tasemnicemi a léčby infekcí dospělci motolic jaterních.

Veterinární léčivé přípravky obsahující albendazol, které spadají do oblasti působnosti tohoto postupu přezkoumání, se u ovcí používají po celá desetiletí k účinné léčbě široké škály infekcí gastrointestinálními hlísticemi.

Další přínosy

Veterinární léčivé přípravky obsahující albendazol jsou dobře snášeny a u cílových druhů zvířat, kterými jsou ovce, nevyvolávají žádné závažné systémové nežádoucí účinky.

Posouzení rizik

Kvalita nebyla předmětem tohoto postupu přezkoumání, a proto nebyla konkrétně hodnocena.

U veterinárních léčivých přípravků zahrnutých do tohoto postupu přezkoumání bylo zjištěno riziko poukazující na nevhodný režim dávkování, tj. příliš nízké dávky ve vztahu k indikaci přípravků proti gastrointestinálním hlísticím.

Riziko nevhodného režimu dávkování je spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje rezistence na anthelmintika. Anthelmintická rezistence na albendazol je dobře popsána.

Celkově se na základě dostupných údajů neočekává, že by úprava dávky na 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti u cílového druhu zvířat, kterým jsou ovce, k léčbě infekce gastrointestinálními hlísticemi v důsledku obav týkajících se rezistence měla jakýkoli dopad na bezpečnost cílových zvířat, bezpečnost uživatelů, bezpečnost spotřebitelů nebo že by vyvolala nové obavy týkající se bezpečnosti pro životní prostředí. Tento závěr je dále podpořen skutečností, že dávka 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti je již u všech dotčených veterinárních léčivých přípravků registrována v jiné indikaci, tj. k léčbě *Fasciola hepatica* u ovcí.

Opatření k řízení nebo zmírnění rizik

Úpravou dávky na 7,5 mg albendazolu na kg živé hmotnosti u ovcí pro účely léčby infekce gastrointestinálními hlísticemi se rizika spojená s nedostatečnou účinností snižují a má se za to, že rozvoj rezistence na anthelmintika je oddálen.

Další opatření k řízení rizik zahrnují upozornění začleněné do informací o přípravku, které uvede další strategie, včetně prevence poddávkování, zachování refugií, cílené selektivní léčby a rutinního parazitologického monitorování. Tato opatření jsou nezbytná pro zpomalení selekce a šíření rezistentních populací hlístic.

Navíc vzhledem k tomu, že doporučená dávka 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti je již schválena u všech dotčených veterinárních léčivých přípravků pro jinou indikaci, nebyla považována za nezbytná žádná další opatření ke zmírnění rizik, pokud jde o bezpečnost spotřebitelů, bezpečnost cílových zvířat, bezpečnost uživatelů nebo bezpečnost pro životní prostředí.

Veškerá opatření ke zmírnění rizik, která jsou u dotčených veterinárních léčivých přípravků již uvedena v informacích o přípravku, zůstanou zachována.

Hodnocení celkového poměru přínosů a rizik

Veterinární léčivé přípravky obsahující albendazol jako jedinou léčivou látku ve formě perorální suspenze jsou považovány za účinné proti různým parazitům u cílového druhu zvířat, kterým jsou ovce.

Albendazol je širokospektré anthelmintikum, které patří do skupiny benzimidazolů. Stejně jako u jiných anthelmintik je třeba albendazol používat uvážlivě a pouze tehdy, je-li to z lékařského hlediska zapotřebí. Dále je třeba se vyhnout zbytečnému používání těchto léčivých přípravků, příliš dlouhé době léčby a poddávkování.

Celkově dospěl výbor CVMP na základě posouzení všech dostupných údajů k závěru, že za současných evropských terénních podmínek schválené dávky albendazolu nebo dolní meze dávek ve výši 3,75 až 5,0 mg na 1 kg živé hmotnosti pro léčbu infekce gastrointestinálními hlísticemi u ovcí již nezajišťují konzistentní a spolehlivou účinnost a mohou přispět k dalšímu rozvoji rezistence na albendazol. V důsledku toho se úprava dávky na 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti považuje za nezbytnou k zajištění účinné léčby ve výše uvedené indikaci a k podpoře oddálení vzniku rezistence na anthelmintika.

Kromě toho se doporučuje zařadit do informací o přípravku vhodná upozornění jako doplňující opatření k řízení rizik, aby se dále zmírnil výskyt a šíření rezistentních populací hlístic.

Doporučená dávka 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti je již schválena pro jinou indikaci u všech dotčených veterinárních léčivých přípravků a nebyla zjištěna žádná nová rizika, pokud jde o bezpečnost cílových zvířat, bezpečnost spotřebitelů, bezpečnost uživatelů nebo ochranu životního prostředí.

Závěr ohledně poměru přínosů a rizik

Po zvážení důvodů postupu přezkoumání a dostupných údajů, včetně údajů poskytnutých držiteli rozhodnutí o registraci, dospěl výbor CVMP k závěru, že pokud budou provedeny doporučené změny informací o přípravku (viz příloha III), zůstává u dotčených přípravků celkový poměr přínosů a rizik příznivý.

Zdůvodnění změn v informacích o přípravku (souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace)

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor CVMP zvážil postup přezkoumání podle článku 82 nařízení (EU) 2019/6 pro veterinární léčivé přípravky obsahující albendazol jako jedinou léčivou látku ve formě perorální suspenze s dávkami nebo dolními mezemi dávky 3,75 až 5 mg albendazolu na kg živé hmotnosti s cílem zajistit dostatečnou účinnost proti gastrointestinálním hlísticím u ovcí a zároveň omezit riziko rozvoje rezistence vůči albendazolu.
- Výbor CVMP přezkoumal dostupné údaje z hlediska režimu dávkování, deplece reziduí, rizika pro životní prostředí, bezpečnosti cílových zvířat a rizika rezistence na antiparazitika.
- Výbor CVMP konstatoval, že veterinární léčivé přípravky obsahující albendazol jako jedinou léčivou látku ve formě perorální suspenze pro ovce jsou registrovány již desítky let.
- Výbor CVMP přihlédl k tomu, že albendazol je širokospektrá anthelmintická látka ze skupiny benzimidazolů. Veterinární léčivé přípravky obsahující albendazol se u skotu, ovcí, koz, prasat, králíků, ptáků, psů a koček široce používají již desítky let. U přežvýkavců, a zejména u ovcí, se veterinární léčivé přípravky s obsahem albendazolu používají k léčbě cílené na gastrointestinální hlístice, plicnivky, tasemnice a dospělce motolice jaterní. V celé Evropě však byla hlášena vznikající rezistence na benzimidazol týkající se gastrointestinálních hlístic u ovcí.
- Výbor CVMP zvážil, který režim dávkování (dávka, interval dávkování a doba trvání léčby) by byl vhodný pro veterinární léčivé přípravky s dávkami nebo dolními mezemi dávky 3,75 až 5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti, aby byla zajištěna dostatečná účinnost proti gastrointestinálním hlísticím u ovcí a zároveň se omezilo riziko rozvoje rezistence na albendazol.
- S ohledem na výše uvedené úvahy a na základě dostupných údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že dávkování dotčených veterinárních léčivých přípravků je třeba revidovat.

- S cílem minimalizovat riziko rozvoje rezistence na albendazol a zajistit maximální účinnost výbor CVMP doporučil pro léčbu infekce gastrointestinálními hlísticemi u ovcí dávku 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti. Tato úprava optimalizuje účinnost, aniž by ohrozila bezpečnost, a je v souladu s osvědčenými parazitologickými postupy pro oddalování rozvoje rezistence na anthelmintika.
- Neočekává se, že by úprava dávky na 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti u cílového druhu zvířat, kterým jsou ovce, k léčbě infekce gastrointestinálními hlísticemi provedená v důsledku obav týkajících se rezistence měla jakýkoli dopad na bezpečnost cílových zvířat, uživatelů a spotřebitelů nebo že by vyvolala nové obavy týkající se bezpečnosti pro životní prostředí. Tento závěr je dále podpořen skutečností, že dávka 7,5 mg albendazolu na 1 kg živé hmotnosti je již u všech dotčených veterinárních léčivých přípravků registrována v jiné indikaci, tj. k léčbě *Fasciola hepatica* u ovcí.
- Výbor CVMP považoval za přínosné zahrnout do informací o přípravku další informace, tj. vhodná upozornění jako doplňující opatření k řízení rizik, aby se dále zmírnil výskyt a šíření rezistentních populací hlístic.

Stanovisko výboru CVMP

Výbor CVMP proto soudí, že pokud budou v informacích o přípravku provedeny změny, jak je popsáno v příloze III, poměr přínosů a rizik veterinárních léčivých přípravků obsahujících albendazol jako jedinou léčivou látku ve formě perorální suspenze pro ovce zůstává příznivý.

Výbor CVMP proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci veterinárních léčivých přípravků obsahujících albendazol jako jedinou léčivou látku ve formě perorální suspenze pro ovce.

Příloha III

Změny příslušných bodů informací o přípravku

Poznámka:

Tyto změny, které mají být zapracovány do příslušných bodů informací o přípravku, vyplynuly z postupu přezkoumání.

Změny příslušných bodů informací o přípravku

Stávající informace o přípravku se mění (podle potřeby vložním, nahrazením nebo zrušením textu), aby zohlednily schválené znění uvedené níže.

A. Souhrn údajů o přípravku

3.4 Zvláštní upozornění (šablona QRD v9.1) / **4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh** (šablona QRD v8.2)

U všech veterinárních léčivých přípravků doplňte následující doporučení a (případně) nahradte stávající zastaralé znění tímto textem:

Nadbytečné používání antiparazitárních veterinárních léčivých přípravků může zvýšit selekční tlak na rezistenci a vést ke snížené účinnosti. Rozhodnutí o použití veterinárního léčivého přípravku by mělo být pro každé stádo/hejno založeno na potvrzení druhu parazita a s ním spojené zátěže nebo rizika napadení zohledňujícího dostupné epidemiologické vlastnosti.

Opakované používání po delší dobu, zejména při používání stejné skupiny látek, zvyšuje riziko vzniku rezistence. Pro snížení tohoto rizika je nezbytné udržovat v rámci stáda vnímavá refugia. Je třeba se vyhnout systematicky aplikované léčbě v intervalech a léčbě celého stáda/hejna. Pokud je to možné, měla by být spíše léčena pouze vybraná jednotlivá zvířata nebo podskupiny (cílená selektivní léčba). To by mělo být kombinováno s odpovídajícími opatřeními v oblasti chovu a s řízením pastvy. Pokyny pro každé konkrétní stádo/hejno by měl poskytnout odpovědný veterinární lékař.

U malých přežvýkavců byla v celé Evropě hlášena rezistence na benzimidazoly (včetně albendazolu) u druhů *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* a *Trichostrongylus*.

U *H. contortus* byla hlášena mnohočetná léková rezistence na benzimidazoly, imidazothiazoly a makrocyclické laktony, jakož i vedlejší rezistence na všechny benzimidazoly.

Při použití tohoto přípravku je třeba vzít v úvahu místní informace o vnímavosti cílových druhů parazitů, pokud jsou k dispozici.

Doporučuje se dále vyšetřit případy podezření na rezistenci pomocí vhodné diagnostické metody (např. testu redukce počtu vajíček v trusu).

Potvrzená rezistence by měla být hlášena držiteli rozhodnutí o registraci nebo příslušným orgánům.

3.9 Cesty podání a dávkování (šablona QRD v9.1) / **4.9 Podávané množství a způsob podání** (šablona QRD v8.2)

U všech veterinárních léčivých přípravků nahradte stávající režim dávkování pro léčbu infekcí gastrointestinálními hlísticemi u ovcí tímto zněním:

Ovce:

Gastrointestinální hlístice: 7,5 mg albendazolu na kg živé hmotnosti při jednorázovém podání.

V případě, že jsou v informacích o přípravku u některých veterinárních léčivých přípravků upřesněny konkrétní druhy hlístic, je třeba je uvádět i nadále.

V příslušných případech je třeba zachovat doporučení zvláštního režimu dávkování pro motolice jaterní a plicnivky.

U všech veterinárních léčivých přípravků doplňte následující doporučení a (případně) nahradte stávající zastaralé znění tímto textem:

Poddávkování by mohlo vést k neúčinnému použití a mohlo by podpořit rozvoj rezistence.

Pro zajištění správného dávkování je třeba co nejpřesněji stanovit celkovou živou hmotnost.

Přesnost dávkovacího zařízení by měla být pečlivě ověřena.

C. Příbalová informace

6. Zvláštní upozornění (šablona QRD v9.0) / 12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ (šablona QRD v8.2)

Zvláštní upozornění: (šablona QRD v9.0) / Zvláštní upozornění pro každý cílový druh: (šablona QRD v8.2)

U všech veterinárních léčivých přípravků doplňte následující doporučení a (případně) nahradte stávající zastaralé znění tímto textem:

Nadbytečné používání antiparazitárních veterinárních léčivých přípravků může zvýšit selekční tlak na rezistenci a vést ke snížené účinnosti. Rozhodnutí o použití veterinárního léčivého přípravku by mělo být pro každé stádo/hejno založeno na potvrzení druhu parazita a s ním spojené zátěže nebo rizika napadení zohledňujícího dostupné epidemiologické vlastnosti.

Opakované používání po delší dobu, zejména při používání stejné skupiny látek, zvyšuje riziko vzniku rezistence. Pro snížení tohoto rizika je nezbytné udržovat v rámci stáda vnímavá refugia. Je třeba se vyhnout systematicky aplikované léčbě v intervalech a léčbě celého stáda/hejna. Pokud je to možné, měla by být spíše léčena pouze vybraná jednotlivá zvířata nebo podskupiny (cílená selektivní léčba). To by mělo být kombinováno s odpovídajícími opatřeními v oblasti chovu a s řízením pastvy. Pokyny pro každé konkrétní stádo/hejno by měl poskytnout odpovědný veterinární lékař.

U malých přežvýkavců byla v celé Evropě hlášena rezistence na benzimidazoly (včetně albendazolu) u druhů *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* a *Trichostrongylus*.

U *H. contortus* byla hlášena mnohočetná léková rezistence na benzimidazoly, imidazothiazoly a makrocyclické laktony, jakož i vedlejší rezistence na všechny benzimidazoly.

Při použití tohoto přípravku je třeba vzít v úvahu místní informace o vnímavosti cílových druhů parazitů, pokud jsou k dispozici.

Doporučuje se dále vyšetřit případy podezření na rezistenci pomocí vhodné diagnostické metody (např. testu redukce počtu vajíček v trusu).

Potvrzená rezistence by měla být hlášena držiteli rozhodnutí o registraci nebo příslušným orgánům.

8. Dávkování pro každý druh, cesty a způsob podání (šablona QRD v9.0) / 8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ (šablona QRD v8.2)

U všech veterinárních léčivých přípravků nahradte stávající režim dávkování pro léčbu infekcí gastrointestinálními hlísticemi u ovcí tímto zněním:

Ovce:

Gastrointestinální hlístice: 7,5 mg albendazolu na kg živé hmotnosti při jednorázovém podání.

V případě, že jsou v informacích o přípravku u některých veterinárních léčivých přípravků upřesněny konkrétní druhy hlístic, je třeba je uvádět i nadále.

V příslušných případech je třeba zachovat doporučení zvláštního režimu dávkování pro motolice jaterní a plicní.

U všech veterinárních léčivých přípravků doplňte následující doporučení a (případně) nahradte stávající zastaralé znění tímto textem:

Poddávkování by mohlo vést k neúčinnému použití a mohlo by podpořit rozvoj rezistence.

Pro zajištění správného dávkování je třeba co nejpřesněji stanovit celkovou živou hmotnost.

Přesnost dávkovacího zařízení by měla být pečlivě ověřena.