

Bilag I

Liste over nationalt godkendte veterinærlægemidler

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Østrig	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Østrig	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Bulgarien	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Bulgarien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Bulgarien	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Bulgarien	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	kvæg, får, ged	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Bulgarien	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Bulgarien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Kroatien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Kroatien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Kroatien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Cypern	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får, ged	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Cypern	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Cypern	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	får	oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	får	oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Den Tjekkiske republik	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Danmark	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Danmark	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Estland	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Estland	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Frankrig	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Frankrig	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	får, ged	oral anvendelse
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Tyskland	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Grækenland	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazol	5 mg/100 ml	oral suspension	kvæg (calf), får, ged	oral anvendelse
Grækenland	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Grækenland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Grækenland	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration vej
Grækenland	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Grækenland	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	oral suspension	kvæg (calf), får, ged	oral anvendelse
Grækenland	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får, ged	oral anvendelse
Grækenland	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	kvæg (calf), får, ged	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Grækenland	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får, ged	oral anvendelse
Grækenland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	kvæg, får, ged	oral anvendelse
Ungarn	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Ungarn	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Ungarn	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration vej
Ungarn	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	får	oral anvendelse
Ungarn	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	oral suspension	får	oral anvendelse
Ungarn	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homoksor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Irland	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Irland	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration vej
Irland	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Irland	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Irland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Irland	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration vej
Irland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Irland	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Irland	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Italien	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	oral suspension	får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Italien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Italien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Italien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Italien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Italien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Italien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Italien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Letland	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Letland	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Litauen	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Litauen	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Norge	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Polen	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Polen	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Polen	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Polen	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Portugal	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Portugal	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Portugal	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	oral suspension	får	oral anvendelse
Portugal	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	oral suspension	får, ged	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Rumænien	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Rumænien	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	får	oral anvendelse
Rumænien	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får, ged, wild ruminants	oral anvendelse
Rumænien	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	kvæg, får, ged	oral anvendelse
Rumænien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Rumænien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Rumænien	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får, ged	oral anvendelse
Rumænien	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får, ged, kamel	oral anvendelse
Rumænien	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	oral suspension	kvæg, får, ged	oral anvendelse
Rumænien	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Slovakiet	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Slovakiet	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Slovakiet	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	får	oral anvendelse
Slovakiet	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Slovakiet	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	får	oral anvendelse
Slovenien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Slovenien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Spanien	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazol	100 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Spanien	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	oral suspension	får	oral anvendelse
Spanien	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazol	20 mg/ml	oral suspension	får	oral anvendelse
Spanien	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	oral suspension	får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Spanien	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	får	oral anvendelse
Spanien	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensi3n oral para ovino y caprino	albendazol	20 mg/ml	oral suspension	får, ged	oral anvendelse
Spanien	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Sverige	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazol	19 mg/ml	oral suspension	får	oral anvendelse
Storbritannien (Nordirland)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazol	25 mg/ml	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration vej
Storbritannien (Nordirland)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazol	10 % w/v	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Storbritannien (Nordirland)	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Storbritannien (Nordirland)	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Storbritannien (Nordirland)	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel- form	Dyreart(er)	Administration svej
Storbritannien (Nordirland)	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	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse
Storbritannien (Nordirland)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	oral suspension	kvæg, får	oral anvendelse

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktinformationen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af veterinærlægemidler, der indeholder albendazol som eneste aktive stof, og som fås som oral suspension til får (se bilag I)

Indledning

Albendazol er et bredspektret anthelmintisk stof i benzimidazolklassen. Hos følsomme parasitter virker benzimidazoler ved at forstyrre det intracellulære mikrotubulære transportsystem ved at bindes selektivt og beskadige tubulin, forhindre tubulinpolymerisering og hæmme dannelsen af mikrotubuli (Plumb, 2005)¹.

Veterinærlægemidler indeholdende albendazol har i årtier været almindeligt anvendt hos kvæg, får, geder, grise, kaniner, fugle, hunde og katte. Hos drøvtyggere, og navnlig hos får anvendes albendazolholdige veterinærlægemidler til behandling af gastrointestinale nematoder (GIT), lungeorm, bændelorm og voksne leverikter. Der er imidlertid rapporteret om ny benzimidazolresistens i hele Europa over for gastrointestinale nematoder hos får (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Under en nylig decentraliseret procedure (ES/V/0431/001/DC), der er indsendt i overensstemmelse med artikel 18 i forordning (EU) 2019/6, er det blevet bemærket, at der er flere veterinærlægemidler på markedet, herunder "Valbazen 1,9 % Suspension zum Eingeben für Schafe", referencelægemidlet i ovennævnte decentrale procedure, som er indiceret til behandling af gastrointestinale nematoder hos får med doser eller nedre dosisgrænser på 3,75 mg-5 mg albendazol/kg kropsvægt. Faktisk tyder en række videnskabelige publikationer på, at doser på op til 5 mg albendazol/kg kropsvægt kan udgøre en alvorlig risiko for utilstrækkelig virkning mod gastrointestinale nematoder hos får (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *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), og derudover at selektore for albendazolresistens i sammenhæng med den benzimidazolresistens, der allerede findes i gastrointestinale nematoder hos får i Europa.

¹ Plumb, Donald C. Plumb's Veterinary Drug Handbook. Stockholm,Wis:Ames,Iowa:PhmmaVet; distribueret af Blackwell Pub, 2005

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

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

⁴ Kaplan RM og Vidyashankar AN: An inconvenient truth: Global warming 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. 2012 a

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. Udgave: s. 17-19, 2008.

¹⁰ Untersweg F, Ferner V, Wiedermann S, Göller, M, Hörll-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, Varady M, von Samson-Himmelstjerna G, Rinaldi L: Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database, Parasite 27, 69, 2020.

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.

Tyskland bemærkede desuden, at doserne af albendazol-veterinærlægemidler mod gastrointestinale nematoder hos får ikke er harmoniseret i hele EU og ligger på mellem 3,75 og 15 mg albendazol pr. kg kropsvægt.

Af ovennævnte grunde fandt Tyskland det nødvendigt at gennemgå veterinærlægemidler, der indeholder albendazol som eneste aktive stof, og som fås som orale suspensioner og er indiceret mod gastrointestinale nematoder hos får med doser eller nedre dosisgrænser på 3,75-5 mg albendazol/kg kropsvægt. Tyskland indbragte derfor sagen for agenturets Udvalg for Lægemidler til Dyr (CVMP) i henhold til artikel 82 i forordning (EU) 2019/6 i Unionens interesse.

Formålet med denne gennemgang var at sikre risikofri og effektiv anvendelse af disse veterinærlægemidler og at undgå unødvendige risici i forbindelse med udvikling af antiparasitær resistens. Derudover fandt Tyskland det også nødvendigt at evaluere studier af restkoncentrationer, sikkerhedsstudier hos måldyrearten og miljøsikkerhedsstudier, da en potentiel stigning i den anbefalede dosering kan have konsekvenser for forbrugersikkerheden, sikkerheden for måldyret og for miljøet.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

I denne procedure skulle udvalget overveje, hvilket doseringsregime (dvs. dosishastighed, dosisinterval og behandlingsvarighed) for albendazol, der er nødvendigt for de pågældende veterinærlægemidler for at sikre tilstrækkelig virkning mod gastrointestinale nematoder hos får og samtidig begrænse risikoen for udvikling af resistens over for albendazol. Hvis en ændring af doseringsregimet blev anset for nødvendig, skulle der også tages hensyn til fastsættelse af en passende tilbageholdelsestid for får og til vurdering af den potentielle indvirkning af den nye anbefalede dosis på sikkerheden for måldyrearten samt miljørisikovurderingen af de pågældende veterinærlægemidler. I forlængelse af denne anmodning fandt CVMP det nødvendigt også at vurdere den potentielle indvirkning af eventuelle foreslåede ændringer af doseringsregimet på brugersikkerheden.

Ti indehavere af markedsføringstilladelse indsendte svar på CVMP's liste med spørgsmål til denne indbringelsesprocedure. Nogle indehavere af markedsføringstilladelse fremlagde omfattende dokumentation, litteraturpakker og resuméer, mens andre kun fremlagde begrænsede oplysninger, hovedsagelig begrænset til den kvalitative og kvantitative sammensætning af deres veterinærlægemidler.

En væsentlig del af de fremlagte interne og offentliggjorte undersøgelser blev genereret for mere end 15-20 år siden og afspejlede de videnskabelige standarder og parasitfølsomhedsmønstre og den resistenssituation, der var fremherskende på tidspunktet for den oprindelige godkendelse. Derimod forelå der relativt få feltundersøgelser, der specifikt omhandlede den aktuelle virkning af albendazol i de godkendte doser.

For at lette den kritiske vurdering og understøtte afledningen af en effektiv dosis identificerede CVMP yderligere referencer fra den offentliggjorte litteratur.

På grund af betænkeligheder med hensyn til den begrænsede relevans af historiske data er der ved effektivvurderingen i den aktuelle situation kun taget hensyn til litteratur og feltundersøgelser (herunder feltstudier til dosisbestemmelse og -bekræftelse), som er offentliggjort eller gennemført fra 2011 og fremefter, herunder de yderligere referencer, der er identificeret af CVMP. Da vurderingen havde til formål at vurdere den aktuelle virkning af albendazol i doser eller ved nedre dosisgrænser på 3,75-5 mg/kg kropsvægt i forbindelse med ny resistens, begrænsede CVMP sin vurdering til data, der var fremkommet inden for de seneste 15 år. Selvom der ikke er fastsat en formel afskæringsperiode for antiparasitære veterinærlægemidler, søgte CVMP, i modsætning til antibiotika, for hvilke der er fastsat

en 5-års grænse i CVMP-retningslinjerne for vurdering af risikoen for folkesundheden ved antimikrobiel resistens som følge af brugen af et antimikrobielt veterinærlægemiddel hos fødevareproducerende dyrearter (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³ at opnå en balance mellem alderen og den videnskabelige relevans af den tilgængelige evidens, samtidig med at det undgås at udelukke et uforholdsmæssigt stort antal referencer. Dette resulterede i accept af en tidsramme på 15 år.

Historiske data blev anset for at understøtte karakteriseringen af farmakokinetik, sikkerhed og generelle effektmønstre, men var af begrænset relevans for vurderingen af den aktuelle virkning og resistens.

CVMP vurderede de data, der var indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse, og den supplerende litteratur, som CVMP havde identificeret for veterinærlægemidler indeholdende albendazol, der var fremlagt som orale suspensioner og godkendt til behandling af gastrointestinale nematoder hos får ved doser eller nedre dosisgrænser på 3,75-5 mg/kg kropsvægt.

Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Otte indehavere af markedsføringstilladelse fremlagde den kvalitative og kvantitative sammensætning af deres veterinærlægemidler, og syv af disse fremlagde også de tilsvarende produktspecifikationer.

Selv om formuleringerne af veterinærlægemidlerne er forskellige, hvad angår sammensætning og specifikationer af hjælpestoffer, indeholder alle veterinærlægemidler det samme aktive stof og administreres ad den samme administrationsvej.

De fleste af de anførte hjælpestoffer blev generelt betragtet som farmakologisk inaktive, dvs. der blev ikke identificeret hjælpestoffer, som påvirker biotilgængeligheden efter oral administration i de angivne sammensætninger. På dette grundlag forventedes disse hjælpestoffer ikke at påvirke det aktive stofs absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse eller at have væsentlige formuleringsrelaterede virkninger på biotilgængeligheden og farmakokinetikken.

I betragtning af de kendte egenskaber ved visse hjælpestoffer, der er til stede i visse formuleringer, kunne en potentiel virkning på den farmakokinetiske profil imidlertid ikke helt udelukkes. Ikke desto mindre har de pågældende formuleringer været markedsført i mange år og understøttes i nogle tilfælde af produktspecifikke farmakokinetiske data (se punktet om farmakokinetik nedenfor).

I betragtning af den omfattende tilstedeværelse på markedet af disse veterinærlægemidler forventedes en eventuel hypotetisk virkning på farmakokinetikken relateret til hjælpestoffer ikke at give anledning til en klinisk relevant indvirkning på virkningen. De observerede forskelle i sammensætningen af hjælpestoffer blev derfor ikke anset for at have klinisk relevant indvirkning på den systemiske eksponering, og CVMP fandt det videnskabeligt begrundet at udlede og anvende et ensartet doseringsregime for alle formuleringer af veterinærlægemidlerne. Selv om ikke alle indehavere af markedsføringstilladelse fremlagde sammensætningen af og specifikationerne for deres veterinærlægemidler, forventedes fraværet af disse data ikke at påvirke den samlede vurdering eller de konklusioner, der blev draget.

Farmakokinetik

Fem indehavere af markedsføringstilladelse fremlagde information om farmakokinetikken af oralt administreret albendazol i form af interne data og henvisninger fra offentliggjort videnskabelig litteratur. Samlet set var de interne studier forholdsvis gamle, hvilket er i overensstemmelse med det faktum, at veterinærlægemidler, der indeholder albendazol, har været godkendt siden 1960'erne.

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) – [link](#)

Studiernes alder har dog generelt ingen indflydelse på et stofs farmakokinetik, men kun analysemetoderne kan være blevet forbedret over tid. Som sådan blev de fremlagte data anset for at være gyldige i forbindelse med denne indbringelsesprocedure.

I nogle af de fremlagte undersøgelser eller publikationer om farmakokinetik blev der anvendt ren albendazol eller forskellige godkendte veterinærlægemidler, der indeholder albendazol som aktivt stof. Det skal bemærkes, at undersøgelserne og publikationerne blev udført uafhængigt af hinanden på forskellige steder af forskellige forskere med forskelligt udstyr. De farmakokinetiske parametres variabilitet inden for samme dosis kan således skyldes de forskellige formuleringer.

Bioækvivalensdata viste, at forskelle i formuleringerne ikke havde nogen væsentlig indvirkning på den systemiske eksponering, når der blev givet identiske doser. Dette blev påvist i bioækvivalensstudier udført af to indehavere af markedsføringstilladelse (hvor der blev vurderet tre styrker ved henholdsvis 7,5 mg/kg kropsvægt og to veterinærlægemidler ved 10 mg/kg kropsvægt). I en anden undersøgelse vurderedes farmakokinetikken og virkningen af to godkendte veterinærlægemidler ved en dosis på 7,5 mg/kg kropsvægt, hvilket påviste sammenlignelig virkning mod *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis*, og *N. battus*.

Derudover supplerede fire litteraturhenvisninger (1991-2004) de interne data. I to undersøgelser vurderedes farmakokinetikken ved ren albendazol i stedet for godkendte veterinærlægemidler. Swartkar *et al.* (1998)¹⁴ undersøgte farmakokinetikken af oralt og intraruminalt administreret albendazol i en dosis på 5 mg/kg kropsvægt, og iagttog en øget biotilgængelighed af albendazol ved intraruminal administration. Galtier *et al.* (1991)¹⁵ undersøgte metaboliseringen af albendazol, der blev administreret oralt, intravenøst eller intraruminalt i doser på op til 3,8 mg/kg kropsvægt, og påviste, at albendazol hovedsagelig blev metaboliseret i leveren, uanset administrationsvej.

To andre publikationer så nærmere på sammenhængen mellem farmakokinetikken for plasma og den kliniske virkning af albendazol hos inficerede dyr. Moreno *et al.* (2004)¹⁶ undersøgte to forskellige doseringer, nemlig 3,8 mg/kg kropsvægt og 7,5 mg/kg kropsvægt, og observerede et proportionalt forhold mellem den administrerede albendazoldosis og de målte plasmakoncentrationer af begge albendazolmetabolitter. Der sås en stigning på over 100 % i AUC-værdierne for plasma for den anthelmintiske aktive metabolit albendazolsulfoxid ved dosis på 7,5 mg/kg kropsvægt sammenholdt med 3,8 mg/kg kropsvægt. Den højere og langvarige plasmakoncentration af lægemidlet, som blev målt efter behandlingen med 7,5 mg/kg kropsvægt, resulterede i et bedre effektmønster (estimeret ud fra både antallet af æg i fæces og antallet af voksne orm) i forhold til de fleste af de undersøgte gastrointestinale nematoder, sammenlignet med det, der sås ved den lavere dosishastighed. Den lave nematocidale aktivitet (<24 %), der er observeret mod de undersøgte gastrointestinale nematoder, viser en høj resistens over for albendazol givet i en dosis på 3,8 mg/kg kropsvægt. Som konklusion kan administration af en højere dosis medføre en højere eksponering og en forbedring af virkningen (som kan være af betydning for virkningen mod de mindst følsomme helminther).

I den anden undersøgelse karakteriserede Lanusse *et al.* (1995)¹⁷ plasmaelimineringskinetikken for albendazol, fenbendazol og oxfendazol efter oral administration (5 mg/kg kropsvægt) til voksne får. Samlet set blev det påvist, at albendazolsulfoxid udviste hurtigere absorption og et højere C_{max} end

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. december 1998;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. januar 1991; 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

oxfendazol og forholdsvis hurtigt faldt i plasma, idet det nåede ikke-detekterbare koncentrationer ved 60 timer efter administration af albendazol.

Der kan drages vigtige konklusioner på grundlag af de farmakokinetiske data. Det er velkendt, at albendazol er et prodrug, og den aktive form er metabolitten albendazolsulfoxid, som dannes i leveren. En stigning i albendazoldosis hos får er forbundet med øget eksponering for plasmametabolitter (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Desuden blev der påvist en direkte sammenhæng mellem lægemidlets farmakokinetiske adfærd og anthelmintiske virkning mod benzimidazolresistente nematoder hos får i arbejdet af Moreno *et al.* (2004)¹⁶. Selv om dette ikke er en klassisk farmakokinetisk undersøgelse, var det ikke desto mindre muligt at påvise, at en stigning i albendazoldosis til får er klart forbundet med øget eksponering for metabolitter i plasma og højere lægemiddelkoncentration, hvilket resulterede i øget virkning.

Doseringsregime for godkendte veterinærlægemidler

Hvad angår doseringsintervallet, er alle berørte veterinærlægemidler godkendt til enkeltadministration uanset deres dosis. Den dokumentation, som indehaverne af markedsføringstilladelse har fremlagt, indeholdt ikke evidens for, at dette dosisinterval muligvis ikke er tilstrækkeligt. Desuden blev der i den videnskabelige litteratur ikke fundet data, der indikerer, at et alternativt doseringsinterval ville give en forbedret virkning. På dette grundlag er der ingen evidens for, at enkeltadministration ikke er tilstrækkelig. Derfor diskuteres enkeltadministration af albendazol ikke yderligere, og den efterfølgende vurdering af doseringsregimet fokuserer på egnetheden af dosisniveauet.

Dosisbestemmelse/dosisbekræftelse

Der blev forelagt en række interne prækliniske studier om dosisbestemmelse og dosisbekræftelse, hvoraf nogle blev udført under feltbetingelser hos får og sandsynligvis stammer fra de oprindelige procedurer for markedsføringstilladelse. Da de fleste veterinærlægemidler, der er omfattet af denne indbringelse, har været på markedet i mange år, var ingen af de fremlagte interne studier under 22 år gamle.

Studierne vurderede albendazoldoser på 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 eller 7,6 mg pr. kg kropsvægt og omfattede en række gastrointestinale nematoder, herunder de mest almindelige slægter *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* og *Cooperia*. Samlet set viste de fleste studier virkningsrater over 90 % for de fleste gastrointestinale nematoder på tidspunktet for godkendelsen af veterinærlægemidlerne. Ikke desto mindre viste selv disse gamle studier, at lave doser på 2,5, 3,5 og 3,8 mg/kg legemsvægt opnåede variabel virkning under den nødvendige tærskelværdi på 90 % mod *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, voksen), som synes at være den mindst følsomme gastrointestinale nematode for albendazol. Selv om studierne ikke blev udført i overensstemmelse med de gældende retningslinjer, blev de fleste anset for acceptable hvad angår studiedesignet.

Et dosisbekræftende studie udført af Zoetis omkring 1991 viste, at en dosis på 7,6 mg albendazol pr. kg legemsvægt var tilstrækkeligt effektivt mod thiabendazolresistente stammer (med effektværdier på henholdsvis 100 % og 99,7 % mod *H. contortus* og *T. colubriformis*), hvorimod 5,7 mg albendazol/kg legemsvægt ikke opnåede tilstrækkelig virkning (henholdsvis 91 % og 89,6 % mod henholdsvis *H. contortus* og *T. colubriformis*). Selv om studiets design er forældet og involverer små dyrebehandlingsgrupper, anses resultaterne for at være understøttende.

I en senere publikation undersøgte Moreno *et al.*, 2004¹⁶, virkningen af to doser albendazol (3,8 og 7,5 mg/kg legemsvægt) ved hjælp af ægtal i tillæg til måling af albendazolmetabolitter i plasma. Forfatterne konkluderede, at højere niveauer af metabolitter i plasma var forbundet med en højere virkning. Med dosen på 7,5 mg/kg legemsvægt opnåedes en større reduktion på 49,1 % hos får, der

var inficeret med benzimidazolresistente nematoder, sammenlignet med en reduktion på 27 % efter administration af en dosis på 3,8 mg/kg legemsvægt. På trods af den store variation i virkningsværdierne med lignende $C_{\max}$ -værdier indikerer data fra Moreno *et al.*, 2004¹⁶, at højere $C_{\max}$ -værdier fører til øget virkning, hvilket kan opnås ved at administrere en højere dosis albendazol. Forskelle i virkning kan tilskrives forskellige faktorer, såsom kunstig eller naturlig infektion, den region, hvor studiet blev gennemført, og parasittens resistensniveau.

Da studierne blev gennemført for mere end to årtier siden, og den faktiske resistenssituation derfor ikke kunne tages i betragtning, er det fortsat usikkert, i hvilket omfang virkningsdataene fra disse studier kan anvendes på den nuværende situation. Selvom virkningen ved doser på mellem 3,75 og 5 mg/kg legemsvægt blev bekræftet ved godkendelsen for mere end 20 år siden, er virkningen af disse doser på daværende tidspunkt ikke omfattet af denne indbringelse.

Samlet set er de konklusioner, der er draget ud fra de forelagte studier til dosisbestemmelse og -bekræftelse, muligvis ikke længere gyldige, da der ikke er testet doser på over 5 mg/kg kropsvægt, studierne er mere end 20 år gamle, og de har designbegrænsninger ud fra et nuværende perspektiv.

Virkning/resistens

Resistensmekanismer

Flere publikationer om resistensmekanismer blev fremlagt, især til påvisning af enkeltnukleotid-polymorfier (SNP'er) på codon 167, 198 og 200 af beta-tubulin-genet i *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) and *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Claerebout *et al.*, 2020⁶). Enkeltnukleotid-polymorfier, der er forbundet med benzimidazolresistens, er velkarakteriserede.

Benzimidazolresistens hos nematoder kan skyldes en mutation i det gen, der koder for målstedet. Den samme mutation synes dog ikke at forårsage resistens over for triclabendazol i trematoden *Fasciola hepatica* (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. Desuden kan forskellige mutationer hos en enkelt ormeart føre til resistens over for det samme anthelmintikum. Benzimidazolresistens hos *Haemonchus contortus* kan f.eks. skyldes en phenylalanin til tyrosin-mutation i aminosyreposition 200 af isotypen af 1 β -tubulin-genet (Kwa *et al.*, 1994)²². Hyppigheden af denne resistenspunktmutation (enkeltnukleotid-polymorfi, SNP) varierer imidlertid betydeligt, og den kan være lav hos benzimidazolresistente populationer (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴), som bærer andre mutationer (f.eks. codon 167). Genetisk selektion bidrager til resistens, ændringer i lægemiddeltransportmekanismerne eller i stofskiftet hos ormearter tegner sig også for forskellige resistensmekanismer over for det samme anthelmintiske stof

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. februar 1994; 63(2):299-303.

²³ James CE og 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.

(Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). P-glykoprotein, som er et cellemembrantransportprotein, der transporterer proteiner, som kan transportere mange forskellige lægemidler (herunder ivermectin, benzimidazoler og imidazothiazolderivater), kan føre til resistens over for lægemidler ved at øge den aktive lægemiddeltransport (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Data fra Barrère *et al.*, 2012¹⁸, viste, at specifikke *H. contortus*-genotyper, navnlig de 200 genotyper, selektivt beriges af øget eksponering for albendazol, og at der er en stærk sammenhæng mellem enkeltnukleotid-polymorfier ved codon 167 og 200 i β -tubulin. Konklusionen stemmer imidlertid ikke overens med resultaterne fra Leuthwick og Luo (2017)²⁹, som vurderede de variable, der kan påvirke selektionen af resistens. Ud over selve administrationsvejen og formuleringen (som begge ikke er omfattet af denne indbringelse) blev det klart fastslået, at anvendelse af lavere doser medførte en højere genfrekvens efter behandling og dermed en højere sandsynlighed for udvikling af resistens, og at en høj variabilitet i dosis har større sandsynlighed for at føre til resistens end en lav variabilitet. Det blev desuden konkluderet, at sandsynligheden for parring i de tidlige stadier af resistensudvikling, hvor resistensgener stadig er sjældne i en population, bevirker, at disse gener næsten udelukkende er til stede i den heterozygot form. Hvis disse orm aflives ved lægemiddelbehandling (dvs. de er effektivt recessive), forsinkes resistensudviklingen, hvorimod der forholdsvis hurtigt opstår øget resistens, hvis de overlever behandlingen som følge af en ineffektiv dosis (dvs. de er effektivt dominante). Det kan derfor konkluderes, at højere doser og en lav variabilitet medførte en forsinkelse i udviklingen af resistens.

Data vedrørende virkning fremlagt af indehaverne af markedsføringstilladelse

Fem indehavere af markedsføringstilladelse fremlagde data om virkning eller resistens, hvoraf fire indsendte prækliniske og kliniske studier til vurdering af virkningen af albendazol mod forskellige parasitter, f.eks. gastrointestinale nematoder, lungeorm, bændelorm og leverikter, ved doser på 2,5-15 mg/kg kropsvægt hos får. I disse studier indgik får med både naturlig og kunstig infektion, og albendazol blev administreret oralt, enten som suspension eller i kapsler.

I alle studierne blev det konsekvent påvist, at det var nødvendigt med forskellige doser albendazol af hensyn til tilstrækkelig virkning, afhængigt af målparasitterne. Mod gastrointestinale nematoder var selv lave doser, der begyndte med 3,75 mg/kg kropsvægt, effektive. På grund af varierende modtagelighed har *Oesophagostomum columbianum* imidlertid vist den laveste følsomhed hos de testede gastrointestinale nematoder over for albendazol, og kræver mindst 5 mg albendazol/kg kropsvægt for at opnå tilstrækkelig virkning. Doser på 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt eller derover viste en virkning på næsten 100 % over for gastrointestinale nematoder, uafhængigt af parasittens art. Virkningen mod lungeorm, bændelorm eller leverikter krævede højere doser (begyndende med 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt) for at opnå en tilstrækkelig virkning på ≥ 90 %.

Det skal bemærkes, at studiedesignet ikke var i overensstemmelse med VICH GL13 (virkningen af anthelmintika: Specifikke anbefalinger for får) vedrørende antallet af infektionsstadier for kunstig infektion og tidspunkter for infektion, behandling og obduktion. Disse tilgange afspejlede imidlertid de

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.

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 og Prichard R (1998): Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog, *Molecular and Biochemical Parasitology*, 91: 327-335.

²⁹ Leuthwick 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.

gældende videnskabelige standarder på daværende tidspunkt i betragtning af, at VICH GL13 blev vedtaget af CVMP i 1999. Selvom den historiske virkning af 3,75-5 mg albendazol/kg kropsvægt mod gastrointestinale nematoder på tidspunktet for godkendelsen af veterinærlægemidlet (mere end 20 år siden) stadig ikke drages i tvivl i dag, belyser ovenstående endnu en gang, at studierne alder begrænser deres relevans for denne indbringelsesprocedure. I betragtning af målet om at vurdere den aktuelle virkning af disse doser i forbindelse med ny resistens vurderede CVMP derfor kun data, der er genereret inden for de seneste 15 år.

På grundlag af evalueringen af de fremlagte oplysninger konkluderede CVMP, at de fremlagte data afspejler disse veterinærlægemidlers alder og historiske sammenhæng, og at de konklusioner, der blev draget på det tidspunkt, derfor ikke nødvendigvis er gyldige nu. Selv om studierne viste en effektiv dosis for forskellige parasitter på det pågældende tidspunkt på mellem 3,75 og 7,5 mg/kg kropsvægt, er den nuværende situation en anden, da udviklingen og spredningen af resistens blandt gastrointestinale nematoder har haft en betydelig indvirkning på veterinærlægemidlets effektive virkning, og dermed har begrænset relevansen af konklusionerne for aktuelle feltbetingelser.

Data vedrørende virkning efter behandling med doser eller nedre dosisgrænser på 3,75-5 mg albendazol pr. kg kropsvægt mod gastrointestinale nematoder i Europa siden 2011

I alt blev 15 publikationer anset for relevante for vurderingen af albendazols virkning hos får og er medtaget i vurderingen. Tilstrækkelig virkning over tærsklen på 90 % blev påvist af Martinez-Valladares et al. 2012²⁰ og Rinaldi et al. 2014³⁰ efter oral administration af 3,8-5 mg albendazol/kg kropsvægt. I de andre studier er der dog observeret variabel effekt³¹ ved doser fra 3,75 til 5 mg albendazol pr. kg kropsvægt. Der er i nogle tilfælde påvist tilstrækkelig virkning mod gastrointestinale nematoder, mens andre har dokumenteret suboptimal virkning på eller under 90 %.

De fremlagte feltundersøgelser blev gennemført i hele Europa (Belgien, Estland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Italien, Letland, Nederlandene, Norge, Polen, Slovakiet, Spanien, Sverige, Schweiz, og Det Forenede Kongerige). Efter administration af albendazol i de godkendte doser på 3,75-3,8 mg/kg kropsvægt og 5 mg/kg kropsvægt var de hyppigst observerede, resistente slægter *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. og *Teladorsagia* spp., som normalt er omfattet af albendazolbehandlinger. I disse undersøgelser indgik henholdsvis naturligt og kunstigt inficeret får. Virkningen blev beregnet på grundlag af en test til reduktion af antallet af æg i fæces (FECRT), og resultaterne blev i nogle tilfælde yderligere bekræftet af pyrosekventering af enkelt nukleotid-polymorfier ved codon 167, 198 og 200 på β 1-tubulin-genet. Desuden blev der observeret multilægemiddelresistens i nogle tilfælde, hvor forskellige anthelmintika såsom levamisol, ivermectin eller moxidectin blev testet.

Der er i adskillige publikationer inden for de seneste 15 år rapporteret om utilstrækkelig virkning efter oral administration af albendazol i en dosis på 3,75-5 mg/kg kropsvægt hos får. Disse fund viser forekomst af anthelmintisk resistens hos gastrointestinale nematoder i hele Europa, hvilket ofte er

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 16. juni;203(1-2):139-43. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.02.006. Epub, 2014, 17. februar

³¹ Anupöld AM, Hinney B, Joachim A. Die Resitenzlage von Magen-darm-Strongylden gegenüber Anthelminthika i drei estnischen Schafherden [The resistance status of gastrointestinal strongyles against anthelmintics in three Estonian sheep flocks]. *Berl Münch Tierarztl Wochenschr.* 2014; 127(1-2):50-55.

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

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

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

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

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

blevet påvist i områder, hvor der er gennemført undersøgelser. Det vedgås dog, at der var bias i præferenceprøveudtagning på individuelle brug med formodet anthelmintisk resistens, og at forskningsarbejdet var partisk i Vesteuropas favør. Regionerne i Østeuropa synes at være underrepræsenteret. Det kan dog ikke udledes, at der ikke er nogen potentielle problemer med utilstrækkelig virkning mod gastrointestinale nematoder hos får i disse regioner i Europa, men snarere at dette skyldes manglende data fra disse områder. Da kontinuerlige overvågningsdata er sjældne på grund af omkostnings- og arbejdsintensive undersøgelser og landbrugernes varierende overholdelse, er dataene om resistens i felten sparsomme og afspejler muligvis ikke fuldt ud den bredere "virkelige situation" med hensyn til virkningen af anthelmintiske behandlinger med albendazol hos får i felten.

Ved vurderingen af data skal det bemærkes, at virkningen primært blev beregnet på grundlag af FECRT alene i alle undersøgelserne. Skønt FECRT er tilstrækkelig til at fastslå manglende virkning under feltbetingelser, bør bestemmelse af resistens ideelt set bekræftes af undersøgelser såsom pyrosekventering for at detektere de ansvarlige enkelt nukleotid-polymorfier. I undersøgelser, hvor pyrosekventering blev udført efter FECRT, blev *in vivo*-dataene bekræftet. Benzimidazolresistens blev påvist ved codon-positionerne 167 (8 %) og 200 (92 %) af isotype-1 betatubulin-genet i *H. contortus*, codon-position 198 (47 %) og 200 (43 %) i *T. runcinata* og position 200 (100 %) i *T. colubriformis* (Claerebout *et al.*, 2020)⁶. Som nævnt ovenfor var FECRT-resultaterne imidlertid i de fleste undersøgelser kun grundlaget for vurderingen af virkning og resistens. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology Guideline (Kaplan *et al.*, 2023)³² fastlagde, hvilke betingelser der skal være opfyldt for at kunne drage konklusioner om anthelmintisk resistens på grundlag af en utilstrækkelig virkning beregnet ud fra FECRT. Disse betingelser omfatter passende dosering og administration, anvendelse af et korrekt opbevaret veterinærlægemiddel inden udløbsdatoen, prøvetagning af de samme dyr både før og efter behandling med et passende interval, korrekt mærkede og opbevarede friske gødningsprøver, den metode, der anvendes til at bestemme antallet af fækale æg, er egnet til FECR, og der anvendes passende laboratorieteknikker, det testede lægemiddel har tidligere vist sig at være effektivt mod målparasitterne ved den testede dosis, et tilstrækkeligt antal dyr og udskilte æg er tilgængelige, der anvendes passende statistiske metoder, og kvaliteten af anthelmintikummet kan garanteres. De fleste af disse standarder er i overensstemmelse med god veterinær praksis, og selv om det ikke udtrykkeligt er angivet, antages det derfor, at disse betingelser var opfyldt i studier med et godkendt veterinærlægemiddel. Resultaterne baseret på FECRT anses derfor for at være gyldige og egnede til påvisning af resistens under feltbetingelser (forudsat at betingelserne blev opfyldt). Selv om anthelmintisk resistens blev bekræftet ved hjælp af FECRT i henhold til ovennævnte undersøgelsesresultater, bør det bemærkes, at mindst 25 % af ormepopulationen skal være resistent for at opnå pålidelige resultater, således at den i første omgang svage resistens måske vil forblive uopdaget. På trods af begrænsningerne i FECRT er dette en anerkendt diagnostisk metode, som er praktisk mulig under feltbetingelser.

I de tilfælde, hvor der forelå data, var resultaterne imidlertid bekymrende. I hele Europa er der i løbet af de seneste 15 år observeret en stigning i forekomsten af resistensudvikling, jf. nærmere diskussion nedenfor. Dette er særlig problematisk i betragtning af det begrænsede antal anthelmintiske klasser, der er godkendt til behandling af gastrointestinale nematoder hos får (benzimidazoler, makrocycliske lactoner, imidazothiazoler, aminoacetonitrilderivater og salicylanilid). Desuden har flere studier dokumenteret multiresistens over for alle testede aktive stoffer (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martinez-

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.

Valladares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), hvilket væsentligt begrænser de terapeutiske alternativer. Dette blev underbygget i den tyske landsdækkende undersøgelse foretaget af Voigt *et al.*, 2022¹², hvor det blev påvist, at anvendelse af benzimidazoler eller makrocycliske lactoner mod gastrointestinale nematoder hos får resulterede i en effekt under den nødvendige tærskel på $\geq 90\%$.

Kaplan & Vidyashankar (2012)⁴ gav et overblik over den verdensomspændende forekomst af anthelmintisk resistens hos forskellige måldyrearter. Selv om denne indbringelsesprocedure fokuserede på virkningen af albendazol hos får i Europa, er resultaterne vedrørende yderst utilstrækkelig effektiv virkning og multiresistens i ikke-europæiske lande bekymrende. Mens prævalensniveauerne for resistens i Europa blev beskrevet som meget lavere i forhold til andre kontinenter og lande, er resistens over for benzimidazol udbredt. Potentiel underdosering, gentagen brug af samme stofklasse og utilstrækkeligt antal følsomme orme, der holdes inden for en "in refugia" population har ført til udvikling af resistens. Det bemærkes derfor, at resistenssituationen over for benzimidazoler er meget forskellig på verdensplan, men kun europæiske data blev taget i betragtning i denne indbringelsesprocedure.

Desuden fremlagde én indehaver af markedsføringstilladelse en oversigt over lægemiddelovervågningsrapporter om formodede tilfælde af manglende forventet virkning mod gastrointestinale nematoder hos får, der er blevet behandlet med et albendazolveterinærlægemiddel i hele verden i perioden fra den 1. januar 2015 til den 31. december 2024. På grund af de begrænsede oplysninger i disse rapporter (om bekræftede infektioner inden behandlingen, bekræftelse af parasitinfestation baseret på kliniske symptomer snarere end parasitologiske metoder, manglende oplysninger om yderligere behandlinger, det nøjagtige tidspunkt for behandlingens succes og dermed spørgsmålet om, hvorvidt der er påvist parasitter efter behandlingen på grund af utilstrækkelig virkning eller reinfektion), kunne en forbindelse med anthelmintisk resistens imidlertid ikke bekræftes på grundlag af de lægemiddelovervågningsdata, der er fremlagt af denne indehaver af markedsføringstilladelse. Selv om der ikke forelå yderligere lægemiddelovervågningsdata fra virksomheder, der rapporterede om nedsat virkning, skal det desuden bemærkes, at lægemiddelovervågningsdata kun kan give indikationer af potentiel resistens. Det virkelige omfang på området kan være meget større, men forbliver uopdaget på grund af underrapportering af sådanne hændelser.

Samlet set konkluderede CVMP, at den foreliggende evidens viser variabilitet på tværs af regioner, behandlinger og indberetninger af manglende virkning, men de samlede data tyder på manglende konsistent effekt ved de anbefalede doser på 3,75-5 mg/kg kropsvægt hos får sammen med indikationer af potentiel anthelmintisk resistens. Dataene fra disse studier nåede ikke altid op på den effektgrænse på $\geq 90\%$, der anbefales for at undgå resistens. Selvom påvisning af resistens er metodologisk udfordrende, er der evidens for, at der ved ovennævnte anbefalede doser er behandlingssvigt som påvist i de videnskabelige publikationer og lægemiddelovervågningsrapporter. CVMP fandt derfor, at højere doser ville være nødvendige for at opnå et vist ensartet effektivitetsniveau under de aktuelle feltbetingelser.

Data vedrørende virkning efter behandling med doser på 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt eller derover mod gastrointestinale nematoder i Europa siden 2011

En dosis på 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt anbefales til behandling af infektioner med gastrointestinale nematoder hos får i USA (6. udgave Plumb). I Europa er kun få

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.

albendazolveterinærlægemidler med doser på 7,5 mg/kg kropsvægt eller derofter godkendt mod gastrointestinale nematoder hos får. I studiet af Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, blev der påvist tilstrækkelig virkning efter administration af 7,5 mg albendazol pr. kg kropsvægt i 10 naturligt inficerede fårebesætninger i Spanien. Desuden blev allefrekvenser, der svarer til benzimidazolresistens, påvist før og efter behandling af *T. circumcincta* og *T. colubriformis*. Enkeltnukleotid-polymorfi200 var til stede i *T. colubriformis* på flere brug med høj hyppighed før (mellem 48,5 og 87,8 %) og efter behandling med albendazol (gennemsnit i positive flokke=95,1 %), bortset fra ét brug, hvor der blev opnået en høj virkning mellem 98,5-100 %. Interessant nok havde det brug, der havde den laveste virkning (91,4 %), en meget lav hyppighed af SNP'er før og efter behandlingen, hvilket ikke stemte overens med resultaterne for landbrug med en højere prævalens af enkeltnukleotid-polymorfier med højere virkningsgrader. I alle andre landbrug med fremragende virkning steg forekomsten af enkeltnukleotid-polymorfier blandt de enkelte overlevende larver. Resultaterne viste, at der blev opnået en meget høj virkning på næsten 100 % ved en dosis på 7,5 mg/kg kropsvægt, uanset graden af enkeltnukleotid-polymorfi-prævalens før behandlingen.

Dărăbuș *et al.*, 2021³⁵, offentliggjorde et studie, hvor den terapeutiske virkning mod gastrointestinale nematoder af 7,5 mg albendazol pr. kg kropsvægt, p.o. eller 0,2 mg ivermectin pr. kg kropsvægt, s.c. blev testet komparativt hos 40 rumænske får, efter at der var rapporteret om øget resistens i det geografiske område. Selvom resistensrisikoen på bedriftsniveau ikke var beskrevet i detaljer, var der en tilstrækkelig effektivitet på 99,84 % efter behandling med albendazol og 99,73 % efter behandling med ivermectin på gruppeniveau.

Babják *et al.*, 2023³⁶, offentliggjorde evidens for manglende virkning efter doser på 5 mg/kg kropsvægt albendazol som enkeltdosis eller delt i halve og administreret med 6 timers mellemrum, 10 mg albendazol/kg kropsvægt som enkeltdosis eller 0,2 mg/kg kropsvægt ivermectin på et fårebrug med høj resistens i Slovakiet. I dette studie blev der desuden påvist multiresistens over for gastrointestinale nematoder hos får. I studiets anden fase blev der opnået en virkningsgrad på 100 % efter administration af levamisol, hvilket ikke var overraskende, da levamisol ikke havde været tilgængeligt på det lokale marked i lang tid, og nematoder ikke var blevet eksponeret for dette aktive stof.

Selv om der kun foreligger få publikationer, viser studierne fra Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărăbuș³⁵ og Babják³⁶, i hvilke tilfælde en stigning i dosen af albendazol ville være gavnlig, og i hvilke tilfælde en dosisjustering ikke længere ville have nogen virkning på virkningen. Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, viste, at en dosis på 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt havde en meget høj virkning på næsten 100 % i næsten alle grupper trods en hyppighed på 48,5-87,8 % af enkeltnukleotid-polymorfi200 i *T. colubriformis* før behandlingen. Det bemærkes, at forekomsten af resistente nematoder var højere efter behandlingen end før behandlingen, hvilket bekræftes af Barrère *et al.*, 2012¹⁸. Dette er konklusivt, da resistente nematoder, der er mindre følsomme, overlever ved lavere doser, mens disse nematoder dør ved højere doser, og næsten kun resistente nematoder overlever behandlingen (hvis de er til stede). Hyppigheden af resistente nematoder vil derfor være højere efter behandlingen end før, da der kun efterlades resistente nematoder. For at forebygge udvikling af en resistent population efter en sådan behandling er det afgørende, at der fortyndes med en følsom population. Derfor anvendes strategier til at bevare følsomme parasitter ved refugier, f.eks. gennem målrettet selektiv behandling eller græsningsstyringsstrategier (f.eks. flytning og derefter dosering), for at opnå en reel fortyndingseffekt med resistente nematoder efter behandling og følsomme nematoder fra græsningsarealerne, og de betragtes som en vigtig foranstaltning til at bremse udviklingen af

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 Română de Medicină Veterinară, 77-80. 2021

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

resistens. Refugiepopulationen er den andel af den samlede population, der ikke er eksponeret for anthelmintisk behandling. Det kan være larver på græsningsarealer og/eller orm hos ubehandlede dyr. Hvis der er øget risiko for resistens, bør den højeste mulige dosis derfor anvendes til at opnå den mest effektive behandling af de behandlede dyr sammen med strategier som målrettet selektiv behandling og græsningsstyring. Dette blev også påvist af Dărăbuș *et al.*, 2021³⁵ i det vestlige Rumænien, hvor der blev indberettet øget resistens i det geografiske område. Selvom resistensen på bedriftsniveau ikke var beskrevet detaljeret, var den øgede dosis på 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt tilstrækkeligt effektiv. Babják *et al.*, 2023³⁶, viste, at hvis resistensen er nået op på et vist niveau, var en dosisjustering uden effekt. I hans undersøgelse blev det høje resistensniveau bekræftet ved in vitro-data fra ægklækket test og larveudviklingstest, hvor både de udklækkede æg (over 90 % gennemsnitlig klækning ved en afskæringskoncentration på 0,05 µg/ml thiabendazol) og larverne udviklede sig til larvestadiet L3 (ca. 50 % af larverne ved tærskelkoncentrationen på 0,08 µg/ml thiabendazol) ved alle undersøgte doser af thiabendazol. Desuden blev der bekræftet flerlægemiddelresistens, og der blev også påvist utilstrækkelig effekt mod ivermectin. I dette særlige tilfælde viste anvendelsen af levamisol, som aldrig tidligere var blevet administreret, en virkning på 100 %. Dette scenarie viser på den ene side konsekvenserne af årtier med for hyppige anvendelser af en bestemt anthelmintikumklasse, og på den anden side, at den eneste løsning til at overvinde resistens er administration af et aktivt stof i en klasse, som har en anden virkemåde, og som ideelt set endnu ikke er blevet anvendt.

CVMP's samlede resumé vedrørende virkning/resistens og anbefalet dosis

Udvikling af resistens er en kompleks proces, der påvirkes af mange faktorer. Håndteringen af risikoen for resistens omfatter derfor en række indbyrdes forbundne foranstaltninger, og det er forståeligt, hvorfor gennemførelse af kun én foranstaltning sandsynligvis ikke vil være vellykket.

Blandt de almindeligt kendte bekæmpelsesforanstaltninger er de vigtigste faktorer, der kan forsinke udviklingen af resistens, bl.a. forebyggelse af underdosering, fastholdelse af følsomme populationer i refugier, parasitologisk overvågning, hvis behandling er nødvendig, vurdering af behandlingens succes og anvendelse af meget effektiv anthelmintisk behandling. På grund af det velkendte globale problem med resistens over for benzimidazoler hos små drøvtyggere blev denne indbringelsesprocedure indledt for at vurdere, om de godkendte doser eller nedre dosisgrænser på 3,75-5 mg albendazol pr. kg kropsvægt fortsat opnår tilstrækkelig virkning hos feltpopulationer af gastrointestinale nematoder hos får i Europa, eller om det kan være nødvendigt med en øget dosis for at sikre tilstrækkelig virkning.

Adskillige rapporter offentliggjort i Europa har vist utilstrækkelig virkning mod gastrointestinale nematoder efter administration af 3,75-3,8 eller 5 mg albendazol/kg kropsvægt hos får og indikerede resistente feltpopulationer. I forbindelse med denne indbringelsesprocedure blev de af indehaverne af markedsføringstilladelse fremlagte referencer vurderet, og CVMP foretog en uafhængig litteratursøgning for at afgøre den foreliggende evidens for, hvorvidt højere doser albendazol kunne være gavnlige hvad angår virkning under de nuværende feltbetingelser, uden at tolerabiliteten hos får bliver kompromitteret.

Ud fra vurderingen af de foreliggende data kunne det konkluderes, at evidensen understøttede behovet for en justering af albendazoldosen til behandling af gastrointestinale nematoder hos får. Da indberetninger efter administration af doser på 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt eller derover er sjældne, kunne der ikke udledes et endeligt billede af de offentliggjorte rapporter. Der kunne dog observeres, at administration af doser på 3,75-5 mg albendazol/kg kropsvægt i mange tilfælde har ført til utilstrækkelig virkning. Resistens over for albendazol kan være en medvirkende årsag til nedsat virkning. Flere rapporter viser nedsat virkning ved disse lavere doser, hvilket bekræfter, at resistens er blevet et betydeligt og vedvarende problem i mange regioner.

Desuden medfører højere doser af albendazol højere C_{max} og også højere reduktion af gastrointestinale nematoder. En undersøgelse til bekræftelse af dosis udført af en af de berørte indehavere af markedsføringstilladelse viste, at højere doser (7,6 mg albendazol/kg kropsvægt) var tilstrækkeligt effektive mod resistente stammer, hvorimod den konventionelle dosis ikke havde tilstrækkelig virkning. Bortset fra tilfælde, der involverer meget fremskreden multiresistens, såsom dem, der er beskrevet af Babják *et al.* (2023)³⁶, var der ingen evidens for behandlingssvigt efter administration af 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt. Desuden er en dosis på 7,5 mg/kg kropsvægt også den fastsatte dosis i USA til behandling af gastrointestinale nematoder hos får, og studierne af Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ og Dărăbuș (2021)³⁵ har vist en virkning, der er tæt på 100 % i Europa ved denne dosis, på trods af at der er rapporteret om forekomst af resistente nematoder i den førnævnte undersøgelse. Der er ikke fundet rapporter, der påviser manglende virkning efter administration af 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt eller højere doser, og på nuværende tidspunkt er der ingen andre betænkeligheder, såsom nedsat tolerabilitet hos måldyreaten, som udelukker anvendelse af en dosis på 7,5 mg/kg kropsvægt. I overensstemmelse med parasitologiske principper for håndtering af risikoen for udvikling af anthelmintisk resistens bør der derfor anvendes den maksimale effektive dosis, der defineres som den dosis, over hvilken der ikke er mistanke om og/eller opnås nogen forbedring af virkningen. Selvom data fra Barrère *et al.*, 2012¹⁸, viste, at øgede doser af albendazol administreret intraruminalt selektivt beriger *H. contortus*-resistente genotyper, bør disse data fortolkes med forsigtighed på grund af 94 % effekt efter behandling med 45 mg albendazol pr. kg kropsvægt og dermed begrænset antal nematoder med henblik på genotypebestemmelse, hvilket angives af forfatterne selv. Desuden viste resultaterne fra Leuthwick og Luo (2017)²⁹, at brugen af lavere doser med høj variabilitet har en større indvirkning på resistensudviklingen på det genetiske niveau end højere doser med lav variabilitet.

For at minimere risikoen for udvikling af resistens over for albendazol og sikre maksimal virkning anbefalede CVMP derfor en dosis på 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt til behandling af gastrointestinale nematoder hos får. Denne justering optimerer virkningen uden at gå på kompromis med sikkerheden, og den er i overensstemmelse med bedste parasitologiske praksis for at forsinke udviklingen af anthelmintisk resistens.

Desuden understregede dataene yderligere, at dosisjustering alene ikke er tilstrækkeligt til at kontrollere resistens på lang sigt. Bæredygtig forvaltning af parasitter skal omfatte yderligere strategier, herunder forebyggelse af underdosering, opretholdelse af refugier, målrettet selektiv behandling og rutinemæssig parasitologisk overvågning. Disse foranstaltninger er afgørende for at bremse selektion og spredning af resistente nematodepopulationer. CVMP foreslog derfor også at ændre produktinformationen (produktresumé, etikettering og indlægsseddel) for de veterinærlægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure i overensstemmelse hermed, så den indeholder oplysninger, der er i overensstemmelse med CVMP's retningslinjer for produktresuméet for antiparasitære veterinærlægemidler (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

For yderligere oplysninger om de af CVMP foreslåede ændringer i produktresuméets pkt. 3.4 *Særlige advarsler (QRD-skabelon v9.1)*/4.4 *Særlige advarsler for hver måldyreat (QRD-skabelon v8.2)* og produktresuméets pkt. 3.9 *Administrationsveje og dosering (QRD-skabelon v9.1)*/4.9 *Dosering og indgivelsesvej (QRD-skabelon v8.2)*, se bilag III.

Tilbageholdelsestid

De restkoncentrationsstudier, der er fremlagt for de veterinærlægemidler, der indeholder albendazol, og som er omfattet af denne indbringelsesprocedure, viste betydelig heterogenitet hvad angår studiets kvalitet, de administrerede doser (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg albendazol/kg kropsvægt), studiets

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

udformning og de anvendte analytiske testmetoder. Desuden er resultaterne og konklusionerne af dataene vedrørende fastsættelse af tilbageholdelsestider uensartede. Bortset fra tre restkoncentrationsundersøgelser i spiseligt væv og én undersøgelse i mælk (hvoraf der kun blev fremlagt et sammendrag) er størstedelen af de forelagte undersøgelser ikke i overensstemmelse med gældende forskriftsmæssige retningslinjer (f.eks. VICH GL48 og 49). Der blev navnlig observeret afvigelser i de centrale aspekter af undersøgelsesdesignet (antal dyr, prøvetagningstidspunkter, kropsvægt osv.) og de anvendte analytiske testmetoder. Desuden blev der ikke fremlagt detaljerede undersøgelser af restkoncentrationsdepletion for alle berørte veterinærlægemidler, og i nogle tilfælde blev der kun fremlagt resuméer eller publikationer, hvor de nødvendige oplysninger til vurdering manglede. I nogle af tilfældene lå de forelagte restkoncentrationsdata overvejende under kvantificeringsgrænsen eller detektionsgrænsen (LOQ/LOD), hvilket udelukker statistisk analyse af tilbageholdelsestiderne.

Vurderingen af de restkoncentrationsdata, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde indsendt, gav ikke yderligere indsigt i tilbageholdelsestiderne i de eksisterende markedsføringstilladelser. De foreliggende data tydede ikke på, at de godkendte tilbageholdelsestider udgør en risiko for forbrugersikkerheden.

De af markedsføringstilladelsesindehaverne forelagte restkoncentrationsdata blev anmodet om og vurderet af CVMP i forbindelse med denne indbringelse i forventning om en potentiel anbefaling af et nyt doseringsregime. Da den dosis, som CVMP anbefaler til behandling af gastrointestinale nematoder, allerede er godkendt til en anden indikation for alle de pågældende veterinærlægemidler (dvs. der er ikke anbefalet en tidligere ikke-godkendt dosis), konkluderede CVMP imidlertid, at den anbefalede dosis derfor ikke forventes at give anledning til yderligere betænkeligheder med hensyn til forbrugersikkerheden eller til at nødvendiggøre ændringer af de fastlagte tilbageholdelsestider.

Sikkerhed hos måldyrene

De berørte indehavere af markedsføringstilladelse fremlagde et stort datasæt om sikkerheden hos måldyrearten får. En af indehaverne af markedsføringstilladelse fremlagde interne data og CVMP's sammenfattende rapport for 2004 – albendazol (ekstrapolering til alle drøvtyggere), og en anden indehaver af markedsføringstilladelse henviste til offentliggjort litteratur og fremlagde et omfattende resumé vedrørende potentielle betænkeligheder med hensyn til sikkerheden hos måldyrearten.

De foreliggende sikkerhedsstudier hos måldyrearten omfatter enkeltindgift af albendazol i doser på op til 500 mg/kg kropsvægt. En enkelt administration af albendazol i doser på op til 37,5 mg/kg kropsvægt til får blev godt tolereret. Selv ved en overdosis på 100 mg/kg kropsvægt var albendazol veltolereret, og der blev ikke indberettet makroskopiske patologiske abnormiteter eller histopatologiske forandringer. Højere doser på 200 eller 500 mg/kg kropsvægt syntes imidlertid at overstige albendazolsikkerhedsmargenen (observeret dødelighed på op til 100 %).

Reproduktionssikkerheden blev undersøgt i tre studier (der blev kun forelagt resuméer), hvor moderfår blev behandlet med doser på op til 15 mg/kg kropsvægt. I to af disse studier forekom der ingen abnormiteter hos lam, og der blev ikke beskrevet nogen forskel i læmningsrate i forhold til den ubehandlede kontrolgruppe. I et af disse studier blev moderfår imidlertid behandlet på forskellige stadier under drægtigheden med nogle sjældne bivirkninger, herunder medfødte misdannelser og en højere forekomst af dødfødte lam.

Desuden blev der i udviklingsstudier af får også observeret misdannelser, herunder viscerale defekter, kraniofaciale defekter og knogledefekter (CVMP's sammenfattende rapport, 2004). Albendazolholdige veterinærlægemidler indeholder imidlertid en tilsvarende kontraindikation, hvoraf det fremgår, at albendazol ikke må anvendes til drægtige dyr, hvorfor dette aspekt er blevet tilstrækkeligt behandlet.

Vædderes fertilitet blev også undersøgt ved en albendazoldosis på op til 15 mg/kg kropsvægt, uden at der blev observeret nogen virkninger på sædkvaliteten (fertilitetsstudie i væddere, 1977).

I et yderligere studie af sikkerheden hos måldyrearten fik to grupper på seks får i 9-måneders alderen 3 gange den anbefalede dosis på 7,5 mg/kg kropsvægt, mens den anden fik 5 gange den anbefalede dosis (henholdsvis 22,5 og 37,5 mg/kg kropsvægt) af et albendazolholdigt veterinærlægemiddel. Der blev ikke indberettet bivirkninger efter undersøgelse 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 og 120 timer efter behandlingen (kun resuméet findes).

Skønt de foreliggende tolerancestudier hos måldyrearterne er daterede, er eksponentielt højere doser end de godkendte blevet undersøgt og har ikke vist tegn på intolerance. Dette viser en bred sikkerhedsmargen, som skyldes albendazols større selektive affinitet for parasitisk betatubulin end for pattedyr-betatubulin.

Samlet set konkluderede CVMP, at anbefalingen om en dosis på 7,5 mg/kg kropsvægt til anvendelse hos måldyrearten får ikke giver anledning til betænkeligheder med hensyn til sikkerheden hos måldyrearten. Denne konklusion understøttes yderligere af, at en dosis på 7,5 mg/kg kropsvægt allerede er godkendt til behandling af *Fasciola hepatica* hos får for alle de veterinærlægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure.

Brugersikkerhed

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde ingen toksikologiske studier vedrørende brugersikkerhed eller en revideret vurdering af brugerrisikoen, da dette ikke var omfattet af de spørgsmål, som CVMP stillede under denne indbringelsesprocedure. De sikkerhedsmæssige aspekter, der skal tages i betragtning ved vurdering af benefit/risk-forholdet for lægemidler til dyr, omfatter imidlertid brugersikkerhed.

Da den anbefalede dosis på 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt hos får til behandling af gastrointestinale nematoder allerede er godkendt for alle veterinærlægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure til en anden indikation (dvs. til behandling af leverikter hos får), er brugersikkerheden allerede blevet vurderet og er omfattet af eksisterende produktgodkendelser. Der forventes derfor ingen yderligere sikkerhedsmæssige betænkeligheder i forbindelse med en dosis øget til 7,5 mg/kg kropsvægt til behandling af gastrointestinale nematoder.

Miljøsikkerhed

Der blev modtaget svar fra tre indehavere af markedsføringstilladelse, hvori der blev indsendt en miljørisikovurdering sammen med de respektive studier og referencer. De indsendte data blev vurderet af CVMP med hensyn til videnskabelig validitet og regulatorisk egnethed hvad angår studiekrav og krav til miljøsikkerhedsvurdering, i henhold til de gældende retningslinjer. Derfor blev der i CVMP's vurdering kun anvendt data fra pålidelige og valide studier, der opfylder disse kriterier.

På baggrund af de data, som indehaverne af markedsføringstilladelse har fremlagt, blev der ikke identificeret nogen risiko for det akvatiske miljø, men der kunne identificeres en risiko for det terrestriske miljø og specifikt for gødningsfaunaen ud fra anvendelsen af albendazol hos får i henhold til det doseringsregime, der anbefales ved denne procedure (7,5 mg/kg kropsvægt og en enkelt dosis).

CVMP vurderede de af markedsføringstilladelsesindehaverne forelagte data fra miljørisikovurderingen, således som der blev anmodet om i forbindelse med denne indbringelse i tilfælde af, at udvalget anbefalede en ny dosis. Da den dosis, som CVMP anbefalede til gastrointestinale indikationer, allerede er godkendt i alle de berørte veterinærlægemidler til en anden indikation (dvs. der er ikke tidligere anbefalet en ikke-godkendt dosis), gennemgik CVMP ikke dataene vedrørende miljørisikovurderingen

yderligere i forbindelse med denne indbringelsesprocedure og konkluderede, at der ikke er identificeret nye miljømæssige risici for den ansøgte dosis ud over dem, der allerede er kendt.

Benefit/risk-forhold

Direkte terapeutisk fordel

Albendazol er et veletableret, bredspektret anthelmintisk middel, der tilhører benzimidazolerne. Dets virkemåde er velkarakteriseret og indebærer en selektiv binding af β -tubulin hos følsomme helminther, hvilket medfører afbrydelse af mikrotubulusdannelsen, nedsat glukoseoptagelse, energitab og parasitdød.

Det anvendes til behandling af en række parasitære tarminfektioner, herunder gastrointestinale infektioner med rundorm, lungeorm, bændelorm og behandling af voksne leverleverikter.

Veterinærlægemidler indeholdende albendazol omfattet af denne indbringelse har i årtier været anvendt hos får til effektivt at behandle en lang række infektioner med gastrointestinale nematoder.

Yderligere fordele

Veterinærlægemidler, der indeholder albendazol, er veltolererede og forårsager ingen alvorlige systemiske bivirkninger hos måldyrearten får.

Risikovurdering

Kvaliteten var ikke omfattet af denne indbringelsesprocedure og blev derfor ikke specifikt vurderet.

For de veterinærlægemidler, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure, er der identificeret en risiko, der indikerer et uhensigtsmæssigt doseringsregime, dvs. for lave doser relateret til deres indikation mod gastrointestinale nematoder.

Risikoen for et uhensigtsmæssigt doseringsregime er forbundet med en øget risiko for udvikling af resistens mod anthelmintika. Resistens mod anthelmintika over for albendazol er velbeskrevet.

På baggrund af de tilgængelige data forventes en tilpasning af dosen til 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt hos måldyrearten får til behandling af gastrointestinale nematoder som følge af resistensbetæneligheder ikke at have nogen indvirkning på sikkerheden hos måldyrene, brugersikkerheden, forbrugersikkerheden eller at give anledning til nye betæneligheder med hensyn til miljø sikkerheden. Denne konklusion underbygges yderligere af, at en dosis på 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt allerede er godkendt i alle berørte veterinærlægemidler til en anden indikation, dvs. behandling af *Fasciola hepatica* hos får.

Risikostyring og risikominimerende foranstaltninger

Ved at justere dosen til 7,5 mg albendazol pr. kg kropsvægt hos får til behandling af gastrointestinale nematoder reduceres risiciene ved manglende virkning, og udviklingen af anthelmintisk resistens anses for at være forsinket.

Andre risikostyringsforanstaltninger er tilføjelse af advarsler i produktinformationen for at angive yderligere strategier, herunder forebyggelse af underdosering, opretholdelse af refugier, målrettet selektiv behandling og rutinemæssig parasitologisk overvågning. Disse foranstaltninger er afgørende for at bremse selektion og spredning af resistente nematodepopulationer.

Da den anbefalede dosis på 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt allerede er godkendt i alle berørte veterinærlægemidler til en anden indikation, blev det desuden ikke anset for nødvendigt at træffe

yderligere risikobegrænsende foranstaltninger med hensyn til forbrugersikkerheden, sikkerheden hos måldyrearten, brugersikkerheden eller miljø sikkerheden.

Eventuelle risikobegrænsende foranstaltninger, der allerede findes i produktinformationen for de pågældende veterinærlægemidler, vil blive opretholdt.

Vurdering af det samlede benefit/risk-forhold

Veterinærlægemidler, der indeholder albendazol som eneste aktive stof, og som fås som oral suspension, anses for at være effektive mod forskellige parasitter hos måldyrearten får.

Albendazol er et bredspektret anthelmintisk middel, der tilhører benzimidazolerne. Ligesom alle andre anthelmintiske midler bør albendazol kun anvendes med forsigtighed og kun, når der er et medicinsk behov for det. Desuden bør enhver unødvendig brug, for lange behandlingsperioder og underdosering undgås.

Efter at have vurderet alle tilgængelige data konkluderede CVMP, at de godkendte doser albendazol eller nedre dosisgrænser på 3,75-5,0 mg/kg kropsvægt til behandling af gastrointestinale nematoder hos får ikke længere sikrer ensartet og pålidelig virkning under de nuværende europæiske feltbetingelser og kan bidrage til udvikling af yderligere resistens over for albendazol. Det anses derfor for nødvendigt at justere dosen til 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt for at sikre effektiv behandling af ovennævnte indikation og bidrage til at forsinke udviklingen af resistens over for anthelmintika.

Desuden anbefales det, at der indsættes passende advarsler i produktinformationen som en supplerende risikohåndteringsforanstaltning til yderligere at afbøde fremkomsten og spredningen af resistente nematodepopulationer.

Den anbefalede dosis på 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt er allerede godkendt til en anden indikation for alle berørte veterinærlægemidler, og der blev ikke identificeret nye risici med hensyn til sikkerheden hos måldyrearten, forbrugersikkerheden, brugersikkerheden eller miljøbeskyttelsen.

Konklusion om benefit/risk-forholdet

Efter at have gennemgået begrundelserne for indbringelsesproceduren og de foreliggende data, herunder dem, der er fremlagt af indehaverne af markedsføringstilladelse, konkluderede CVMP, at det overordnede benefit/risk-forhold for de pågældende veterinærlægemidler fortsat er positivt, forudsat at de anbefalede ændringer indføres i produktinformationen (se bilag III).

Begrundelse for ændringen af produktinformationen (produktresumé, etikettering og indlægsseddel)

Ud fra følgende betragtninger –

- CVMP behandlede indbringelsesproceduren i henhold til artikel 82 i forordning (EU) 2019/6 for veterinærlægemidler, der indeholder albendazol som eneste aktive stof, og som fås som oral suspension med doser eller nedre dosisgrænser på 3,75-5 mg albendazol pr. kg kropsvægt, for at sikre tilstrækkelig virkning mod gastrointestinale nematoder hos får og samtidig begrænse risikoen for udvikling af resistens over for albendazol.
- CVMP gennemgik de tilgængelige data til understøttelse af doseringsregimet, depletion af restkoncentrationer, miljørisiko, sikkerhed for måldyrearten og risiko for antiparasitær resistens.
- CVMP bemærkede, at veterinærlægemidler, der indeholder albendazol som eneste aktive stof, og som fås som oral suspension til får, har været godkendt i årtier.

- CVMP tog hensyn til, at albendazol er et bredspektret anthelmintisk stof i benzimidazolklassen. Veterinærlægemidler indeholdende albendazol har været almindeligt anvendt i årtier hos kvæg, får, geder, svin, kaniner, fugle, hunde og katte. Hos drøvtyggere, og navnlig hos får, anvendes albendazolholdige veterinærlægemidler til behandling af gastrointestinale nematoder (GIT), lungeorm, bændelorm og voksne leverikter. Der er imidlertid i hele Europa rapporteret om voksende benzimidazolresistens hos får, hvad angår gastrointestinale nematoder.
- CVMP overvejede, hvilket doseringsregimet (dosishastighed, dosisinterval og behandlingsvarighed) der ville være hensigtsmæssigt for veterinærlægemidler med doser eller nedre dosisgrænser på 3,75-5 mg albendazol/kg kropsvægt for at sikre tilstrækkelig virkning mod gastrointestinale nematoder hos får og samtidig begrænse risikoen for udvikling af albendazolresistens.
- I lyset af ovenstående betragtninger og på grundlag af de foreliggende data konkluderede CVMP, at det er nødvendigt at revidere doserne af de pågældende veterinærlægemidler.
- For at minimere risikoen for udvikling af resistens over for albendazol og sikre maksimal virkning anbefalede CVMP en dosis på 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt til behandling af gastrointestinale nematoder hos får. Denne justering optimerer virkningen uden at gå på kompromis med sikkerheden, og den er i overensstemmelse med bedste parasitologiske praksis for at forsinke udviklingen af anthelmintisk resistens.
- Justeringen af dosen til 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt hos måldyrearten får til behandling af gastrointestinale nematoder som følge af betænkeligheder omkring resistens forventes ikke at have nogen indvirkning på sikkerheden hos måldyrene, brugerne, forbrugerne eller give anledning til nye sikkerhedsmæssige betænkeligheder. Denne konklusion underbygges yderligere af, at en dosis på 7,5 mg albendazol/kg kropsvægt allerede er godkendt i alle berørte veterinærlægemidler til anden indikation, dvs. behandling af *Fasciola hepatica* hos får.
- CVMP fandt det hensigtsmæssigt at medtage yderligere oplysninger i produktinformationen, dvs. passende advarsler som en supplerende risikohåndteringsforanstaltning for yderligere at afbøde fremkomsten og spredningen af resistente nematodepopulationer.

CVMP's udtalelse

På baggrund af ovenstående vurderer CVMP, at benefit/risk-forholdet for veterinærlægemidler indeholdende albendazol som eneste aktive stof, der fås som oral suspension til får, fortsat er positivt, forudsat at de ændringer i produktinformationen gennemføres, der er beskrevet i bilag III.

CVMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for veterinærlægemidler indeholdende albendazol som eneste aktive stof, der fås som oral suspension til får.

Bilag III

Ændringer af relevante punkter i produktinformationen

Bemærkning:

Disse ændringer af de relevante punkter i produktinformationen er en følge af indbringelsesproceduren.

Ændringer af relevante punkter i produktinformationen

Den eksisterende produktinformation skal ændres (ved indsættelse, erstatning eller sletning af tekst), så den gengiver den godkendte ordlyd, som er givet nedenfor.

A. Produktresumé

3.4 Særlige advarsler (QRD-skabelon v9.1)/4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til (QRD-skabelon v8.2)

Tilføj følgende råd til alle veterinærlægemidler, og erstat eksisterende forældet ordlyd med denne tekst (hvor det er relevant):

Unødvendig brug af antiparasitære veterinærlægemidler kan øge selektionstrykket og føre til nedsat virkning. Beslutningen om at anvende veterinærlægemidlet bør baseres på bekræftelse af parasittens art og byrde eller af infektionsrisikoen på grundlag af de epidemiologiske karakteristika for hver besætning/flok.

Gentagen anvendelse i en længere periode, navnlig ved anvendelse af samme stofklasse, øger risikoen for resistensudvikling. I en besætning er opretholdelse af modtagelige refugier afgørende for at reducere denne risiko. Systematisk anvendelse af intervalbaseret behandling og behandling af en hel besætning/flok bør undgås. I stedet bør kun udvalgte individuelle dyr eller undergrupper behandles, hvis det er muligt (målrettet selektiv behandling). Dette bør kombineres med passende foranstaltninger til forvaltning af dyrehold og græsgange. Der bør søges vejledning for hver enkelt besætning/flok hos den ansvarlige dyrlæge.

Der er rapporteret om resistens over for benzimidazoler (som omfatter albendazol) hos *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* og *Trichostrongylus* spp. hos små drøvtyggere i hele Europa. Der er rapporteret om multilægemiddelresistens over for benzimidazoler, imidazothiazoler og makrocycliske lactoner i *H. contortus*, samt sideresistens over for alle benzimidazoler.

Ved anvendelse af dette veterinærlægemiddel skal der tages hensyn til eventuelle lokale oplysninger om målparasiternes følsomhed.

Det anbefales at undersøge tilfælde af formodet resistens yderligere ved hjælp af en passende diagnostisk metode (f.eks. test til reduktion af antallet af æg i fæces).

Bekræftet resistens bør indberettes til indehaveren af markedsføringstilladelsen eller til de kompetente myndigheder.

3.9 Administrationsveje og dosering (QRD-skabelon v9.1)/4.9 Dosering og indgivelsesvej (QRD-skabelon v8.2)

Det aktuelle doseringsregime til behandling af gastrointestinale nematoder hos får erstattes i alle veterinærlægemidler af følgende ordlyd:

Får:

Gastrointestinale nematoder: 7,5 mg albendazol pr. kg kropsvægt i en enkelt behandling.

Hvis der er beskrevet specifikke typer af nematoder i produktinformationen for visse veterinærlægemidler, bør disse fastholdes.

Specifikke doseringsanbefalinger for leverikter og lungeorm bør opretholdes, hvor det er relevant.

Tilføj følgende råd til alle veterinærlægemidler, og erstat eksisterende forældet ordlyd med denne tekst (hvor det er relevant):

Underdosering kan gøre brugen ineffektiv og fremme udvikling af resistens.

For at sikre en korrekt dosering bør kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt.

Doseringsanordningens nøjagtighed bør kontrolleres grundigt.

C. Indlægsseddel

6. Særlige advarsler (QRD-skabelon v9.0)/12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER (QRD-skabelon v8.2)

Særlige advarsler: (QRD-skabelon v9.0)/Særlige advarsler for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til: (QRD-skabelon v8.2)

Tilføj følgende råd til alle veterinærlægemidler, og erstat eksisterende forældet ordlyd med denne tekst (hvor det er relevant):

Unødvendig brug af antiparasitære veterinærlægemidler kan øge selektionstrykket og føre til nedsat virkning. Beslutningen om at anvende veterinærlægemidlet bør baseres på bekræftelse af parasittens art og byrde eller af infektionsrisikoen på grundlag af de epidemiologiske karakteristika for hver besætning/flok.

Gentagen anvendelse i en længere periode, navnlig ved anvendelse af samme stofklasse, øger risikoen for resistensudvikling. I en besætning er opretholdelse af modtagelige refugier afgørende for at reducere denne risiko. Systematisk anvendelse af intervalbaseret behandling og behandling af en hel besætning/flok bør undgås. I stedet bør kun udvalgte individuelle dyr eller undergrupper behandles, hvis det er muligt (måltrettet selektiv behandling). Dette bør kombineres med passende foranstaltninger til forvaltning af dyrehold og græsgange. Der bør søges vejledning for hver enkelt besætning/flok hos den ansvarlige dyrlæge.

Der er rapporteret om resistens over for benzimidazoler (som omfatter albendazol) hos *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* og *Trichostrongylus* spp. hos små drøvtyggere i hele Europa. Der er rapporteret om multilægemiddelresistens over for benzimidazoler, imidazothiazoler og makrocycliske lactoner i *H. contortus*, samt sideresistens over for alle benzimidazoler.

Ved anvendelse af dette veterinærlægemiddel skal der tages hensyn til eventuelle lokale oplysninger om målparasitternes følsomhed.

Det anbefales at undersøge tilfælde af formodet resistens yderligere ved hjælp af en passende diagnostisk metode (f.eks. test til reduktion af antallet af æg i fæces).

Bekræftet resistens bør indberettes til indehaveren af markedsføringstilladelsen eller til de kompetente myndigheder.

8. Dosering for hver dyreart, administrationsvej og administrationsmåde (QRD-skabelon v9.0) / 8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E) (QRD-skabelon v8.2)

Det aktuelle doseringsregime til behandling af gastrointestinale nematoder hos får erstattes i alle veterinærlægemidler af følgende ordlyd:

Får:

Gastrointestinale nematoder: 7,5 mg albendazol pr. kg kropsvægt i en enkelt behandling.

Hvis der er beskrevet specifikke typer af nematoder i produktinformationen for visse *veterinærlægemidler, bør disse fastholdes.*

Specifikke doseringsanbefalinger for leverikter og lungeorm bør opretholdes, hvor det er relevant.

Tilføj følgende råd til alle veterinærlægemidler, og erstat eksisterende forældet ordlyd med denne tekst (hvor det er relevant):

Underdosering kan gøre brugen ineffektiv og fremme udvikling af resistens.

For at sikre en korrekt dosering bør kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt.

Doseringsanordningens nøjagtighed bør kontrolleres grundigt.