

Anhang I

Verzeichnis der national zugelassenen Tierarzneimittel

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Österreich	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Österreich	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Bulgarien	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Bulgarien	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Bulgarien	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendazol	25 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf, Ziege	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Bulgarien	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Zypern	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf, Ziege	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Zypern	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Zypern	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Tschechische Republik	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Tschechische Republik	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	25 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen
Tschechische Republik	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen
Tschechische Republik	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Tschechische 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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Tschechische 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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Dänemark	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	19 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Dänemark	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Estland	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Estland	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Frankreich	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Frankreich	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazol	19 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Schaf, Ziege	zum Einnehmen
Deutschland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Deutschland	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Griechenland	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazol	5 mg/100 ml	Suspension zum Einnehmen	Rind (calf), Schaf, Ziege	zum Einnehmen
Griechenland	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazol	25 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Griechenland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Griechenland	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Griechenland	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Griechenland	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	Suspension zum Einnehmen	Rind (calf), Schaf, Ziege	zum Einnehmen
Griechenland	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf, Ziege	zum Einnehmen
Griechenland	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	19 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind (calf), Schaf, Ziege	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Griechenland	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf, Ziege	zum Einnehmen
Griechenland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	25 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf, Ziege	zum Einnehmen
Ungarn	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	25 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Ungarn	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Ungarn	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazol	19 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen
Ungarn	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homokosor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Irland	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazol	25 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Irland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogane SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	25 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Irland	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Lettland	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Lettland	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Norwegen	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Schaf, Ziege	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Rumänien	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Rumänien	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazol	25 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen
Rumänien	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf, Ziege, wild ruminants	zum Einnehmen
Rumänien	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazol	25 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf, Ziege	zum Einnehmen
Rumänien	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Rumänien	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Rumänien	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf, Ziege	zum Einnehmen
Rumänien	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf, Ziege, Kamel	zum Einnehmen
Rumänien	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf, Ziege	zum Einnehmen
Rumänien	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Slowakei	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	100 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Slowakei	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Slowakei	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	19 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen
Slowakei	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Slowakei	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	25 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen
Slowenien	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Slowenien	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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen
Spanien	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazol	20 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Spanien	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazol	19 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Schaf, Ziege	zum Einnehmen
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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Schweden	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazol	19 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Schaf	zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich (Nordirland)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazol	25 mg/ml	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Vereinigtes Königreich (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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich (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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich (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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich (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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Mitgliedstaat EU/EWR	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	INN	Stärke	Darreichungs- form	Tierarte n	Art der Anwendung
Vereinigtes Königreich (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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich (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	Suspension zum Einnehmen	Rind, Schaf	zum Einnehmen

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Produktinformation

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Tierarzneimitteln, die Albendazol als Einzelwirkstoff enthalten und als Suspension zum Eingeben für Schafe erhältlich sind (siehe Anhang I)

Einführung

Albendazol ist ein Breitband-Anthelminthikum der Benzimidazol-Klasse. Bei dafür empfindlichen Parasiten wirken Benzimidazole durch Störung des intrazellulären mikrotubulären Transportsystems, indem sie selektiv an Tubulin binden und dieses schädigen, und damit die Tubulinpolymerisation verhindern und die Bildung von Mikrotubuli hemmen (Plumb, 2005)¹.

Albendazol enthaltende Tierarzneimittel werden seit Jahrzehnten sehr häufig bei Rindern, Schafen, Ziegen, Schweinen, Kaninchen, Vögeln, Hunden und Katzen angewendet. Bei Wiederkäuern, insbesondere bei Schafen, werden Albendazol enthaltende Tierarzneimittel zur Behandlung gegen gastrointestinale Nematoden, Lungenwürmer, Bandwürmer und adulte Leberegel angewendet. Allerdings wurde europaweit über neu auftretende Benzimidazol-Resistenz bei gastrointestinalen Nematoden bei Schafen berichtet (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Im Rahmen eines rezenten dezentralisierten Verfahrens (ES/V/0431/001/DC), das gemäß Artikel 18 der Verordnung (EU) 2019/6 eingereicht wurde, wurde festgestellt, dass mehrere Tierarzneimittel im Verkehr sind, darunter „Valbazen 1,9% Suspension zum Eingeben für Schafe“, das Referenzarzneimittel in dem vorstehend genannten dezentralisierten Verfahren, die zur Behandlung gastrointestinaler Nematoden bei Schafen mit Dosen oder mit unteren Dosisgrenzwerten von 3,75 bis 5 mg Albendazol/kg Körpergewicht angewendet werden. Tatsächlich legen mehrere wissenschaftliche Veröffentlichungen nahe, dass Dosen bis zu 5 mg Albendazol/kg Körpergewicht bei Schafen ein schwerwiegendes Risiko einer unzureichenden Wirksamkeit gegen gastrointestinale Nematoden (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) sowie einer Selektion auf Albendazol-Resistenz im Kontext

¹ Plumb, Donald C. Plumb's Veterinary Drug Handbook. Stockholm,Wis:Ames,Iowa:PhrmaVet; Vertrieb über 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 und 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. 2012a

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

⁹ Kowal J, Wyrobisz A, Nosal P, Kucharski M, Kaczor U, Skalska M, Sender 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. Aufl.: S. 17-19, 2008.

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

¹¹ Vineer HR, Morgan ER, Hertzberg H, Bartley DJ, Bosco A, Charlier J, Chartier C, Claerebout E, de Waal T, Hendrickx G, Hinney B, Höglund J, Jezek J, Kasny M, Keane OM, Martinez-Valladares M, Mateus TL, McIntyre J, Mickiewicz M, Munoz AM, Phytian CJ, Ploeger HW, Rataj AV, Skuce PJ, Simin S, Sotiraki S, Spinu M, Stuen S, Thamsborg SM, Vadlejch J, 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.

der bei gastrointestinalen Nematoden bei Schafen in Europa bereits vorhandenen Benzimidazol-Resistenz darstellen können.

Darüber hinaus stellte Deutschland fest, dass die Dosen von Albendazol-Tierarzneimitteln gegen gastrointestinale Nematoden bei Schafen in der Europäischen Union uneinheitlich sind und zwischen 3,75 und 15 mg Albendazol pro kg Körpergewicht liegen.

Aus den oben genannten Gründen erachtete es Deutschland für notwendig, Tierarzneimittel, die Albendazol als Einzelwirkstoff enthalten, als Suspension zum Eingeben erhältlich sind und gegen gastrointestinale Nematoden bei Schafen mit Dosen oder unteren Dosisgrenzwerten von 3,75 bis 5 mg Albendazol/kg Körpergewicht angewendet werden, zu überprüfen. Daher befasste Deutschland den Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) der Agentur gemäß Artikel 82 der Verordnung (EU) 2019/6 im Interesse der Union mit dieser Angelegenheit.

Ziel dieser Überprüfung war es, die sichere und wirksame Anwendung dieser Tierarzneimittel zu gewährleisten und unnötige Risiken im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Resistenz gegen Antiparasitika zu vermeiden. Darüber hinaus erachtete Deutschland es auch für notwendig, Rückstandsstudien, Studien zur Sicherheit der Zieltiere und Studien zur Umweltsicherheit zu bewerten, da eine potenzielle Erhöhung der empfohlenen Dosierung Auswirkungen auf die Sicherheit von Verbrauchern, der Zieltierart und der Umwelt haben könnte.

Allgemeine Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Bei diesem Verfahren wurde der Ausschuss gebeten, zu erwägen, welches Dosierungsschema (d. h. Dosisrate, Dosierungsintervall und Behandlungsdauer) von Albendazol für die betreffenden Tierarzneimittel erforderlich ist, um eine angemessene Wirksamkeit gegen gastrointestinale Nematoden bei Schafen zu gewährleisten und gleichzeitig das Risiko einer Resistenz gegen Albendazol zu begrenzen. Wenn eine Änderung des Dosierungsschemas als notwendig erachtet wurde, mussten auch die Festlegung einer angemessenen Wartezeit bei Schafen und die Beurteilung der potenziellen Auswirkung der neuen empfohlenen Dosis auf die Sicherheit bei der Zieltierart sowie die Umweltverträglichkeitsprüfung der betroffenen Tierarzneimittel in Betracht gezogen werden. Im Rahmen dieses Ersuchens hielt es der CVMP darüber hinaus für notwendig, auch die potenziellen Auswirkungen vorgeschlagener Änderungen des Dosierungsschemas auf die Anwendersicherheit zu bewerten.

Zehn Zulassungsinhaber reichten Antworten auf die Fragenliste des CVMP für dieses Befassungsverfahren ein. Während einige Zulassungsinhaber umfassende Unterlagen, Literaturpakete und Zusammenfassungen vorlegten, stellten andere nur begrenzte Informationen bereit, die sich hauptsächlich auf die qualitative und quantitative Zusammensetzung ihrer Tierarzneimittel beschränkten.

Ein erheblicher Teil der eingereichten veröffentlichten Originalstudien wurde vor mehr als 15 bis 20 Jahren durchgeführt und spiegelte die wissenschaftlichen Standards, die Empfindlichkeitsmuster der Parasiten und die Resistenzsituation wider, die zum Zeitpunkt der ursprünglichen Zulassung vorherrschend waren. Im Gegensatz dazu lagen relativ wenige Feldstudien vor, die sich speziell mit der aktuellen Wirksamkeit von Albendazol in den zugelassenen Dosen befassten.

Um die kritische Beurteilung zu erleichtern und die Ableitung einer wirksamen Dosis zu unterstützen, ermittelte der CVMP zusätzliche Referenzen aus der veröffentlichten Literatur.

Aufgrund von Bedenken hinsichtlich der begrenzten Relevanz historischer Daten wurden bei der Beurteilung der Wirksamkeit in der aktuellen Situation nur Literatur- und Feldstudien (einschließlich

Feldstudien zur Dosisfindung und Dosisbestätigung), die ab 2011 veröffentlicht oder durchgeführt wurden, sowie die vom CVMP identifizierten zusätzlichen Referenzen berücksichtigt. Da die Beurteilung darauf abzielte, die heutige Wirksamkeit von Albendazol bei Dosen oder unteren Dosisgrenzwerten von 3,75 bis 5 mg/kg Körpergewicht im Zusammenhang mit neu auftretender Resistenz zu bewerten, beschränkte der CVMP seine Bewertung auf Daten aus den letzten 15 Jahren. Für Antibiotika ist in der CVMP-Leitlinie zur Beurteilung des Risikos für die öffentliche Gesundheit durch antimikrobielle Resistenz aufgrund der Anwendung eines antimikrobiellen Tierarzneimittels bei der Lebensmittelgewinnung dienenden Tierarten (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³ eine Frist von 5 Jahren angegeben. Wenngleich für Tierarzneimittel gegen Parasiten kein solcher formaler Cut-Off-Zeitraum definiert ist, strebte der CVMP ein Gleichgewicht zwischen dem Alter und der wissenschaftlichen Relevanz der verfügbaren Nachweise an, und vermied es, eine übermäßige Anzahl von Referenzen auszuschließen. Dies führte zur Annahme eines Zeitrahmens von 15 Jahren.

Historische Daten wurden als für die Charakterisierung der Pharmakokinetik, Sicherheit und allgemeinen Wirksamkeitsmuster unterstützend angesehen, waren aber für die Beurteilung der heutigen Wirksamkeit und Resistenz von begrenzter Relevanz.

Der CVMP bewertete die von den Zulassungsinhabern vorgelegten Daten und die vom CVMP ermittelte zusätzliche Literatur für Albendazol enthaltende Tierarzneimittel, die als Suspensionen zum Eingeben erhältlich sind und zur Behandlung gastrointestinaler Nematoden bei Schafen in Dosen oder bei unteren Dosisgrenzwerten von 3,75 bis 5 mg/kg Körpergewicht zugelassen sind.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Acht Zulassungsinhaber legten die qualitative und quantitative Zusammensetzung ihrer Tierarzneimittel vor, sieben davon auch die entsprechenden Arzneimittelspezifikationen.

Obwohl sich die Darreichungsformen der Tierarzneimittel in Bezug auf die Zusammensetzung der Hilfsstoffe und die Spezifikationen unterscheiden, enthalten alle Tierarzneimittel denselben Wirkstoff und werden auf dieselbe Art verabreicht.

Die meisten der aufgeführten Hilfsstoffe wurden im Allgemeinen als pharmakologisch inaktiv angesehen, d. h. in den vorgelegten Zusammensetzungen wurden keine Hilfsstoffe identifiziert, die die Bioverfügbarkeit nach der Eingabe beeinflussen. Auf dieser Grundlage war nicht zu erwarten, dass diese Hilfsstoffe die Resorption, die Verteilung, die Verstoffwechslung oder die Ausscheidung des Wirkstoffs beeinflussen oder erhebliche, durch die Darreichungsform bedingte Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit und die Pharmakokinetik haben.

Unter Berücksichtigung der bekannten Eigenschaften bestimmter Hilfsstoffe, die in einigen Darreichungsformen enthalten sind, konnte eine potenzielle Wirkung auf das pharmakokinetische Profil jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Nichtsdestotrotz werden die betreffenden Darreichungsformen seit vielen Jahren in den Verkehr gebracht, und in einigen Fällen liegen arzneimittelspezifische pharmakokinetische Belegdaten für sie vor (siehe nachstehenden Abschnitt über Pharmakokinetik).

In Anbetracht der weiten Verbreitung dieser Tierarzneimittel auf dem Markt war nicht zu erwarten, dass sich ein hypothetischer Einfluss der Hilfsstoffe auf die Pharmakokinetik in einem klinisch relevanten Einfluss auf die Wirksamkeit niederschlägt. Daher wurde davon ausgegangen, dass die beobachteten Unterschiede in der Zusammensetzung der Hilfsstoffe keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die systemische Exposition haben, und der CVMP hielt es für wissenschaftlich

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](#)

gerechtfertigt, dass für alle Darreichungsformen der Tierarzneimittel ein einheitliches Dosierungsschema festgelegt und angewendet wird. Obwohl nicht alle Zulassungsinhaber die Zusammensetzung und Spezifikationen ihrer Tierarzneimittel vorlegten, wurde nicht davon ausgegangen, dass das Fehlen dieser Daten die Gesamtbeurteilung oder die gezogenen Schlussfolgerungen beeinflusst.

Pharmakokinetik

Fünf Zulassungsinhaber legten Informationen zur Pharmakokinetik von eingegebenem Albendazol vor, die aus Originaldaten und Referenzen aus der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur bestanden. Insgesamt waren die Originalstudien relativ alt, was mit der Tatsache übereinstimmt, dass Albendazol enthaltende Tierarzneimittel seit den 1960er Jahren zugelassen sind. Das Alter der Studien hat jedoch im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik eines Stoffes; eventuell haben sich nur die Analysemethoden im Laufe der Zeit verbessert. Daher wurden die vorgelegten Daten im Rahmen dieses Befassungsverfahrens als valide erachtet.

Bei einigen der eingereichten Studien oder Veröffentlichungen zur Pharmakokinetik wurden reines Albendazol oder verschiedene zugelassene Tierarzneimittel verwendet, die Albendazol als Wirkstoff enthalten. Es gilt zu beachten, dass die Studien und Veröffentlichungen unabhängig voneinander an verschiedenen Orten von verschiedenen Forschern unter Verwendung unterschiedlicher Ausrüstung durchgeführt wurden. Daher könnte die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter innerhalb derselben Dosierung auf die verschiedenen Darreichungsformen zurückzuführen sein.

Bioäquivalenzdaten deuteten nicht auf signifikante Auswirkungen von Unterschieden der Darreichungsform auf die systemische Exposition hin, wenn identische Dosen verabreicht wurden. Dies wurde in von zwei Zulassungsinhabern vorgelegten Bioäquivalenzstudien aufgezeigt (in denen drei Stärken bei 7,5 mg/kg Körpergewicht und zwei Tierarzneimittel bei 10 mg/kg Körpergewicht beurteilt wurden). In einer weiteren Studie wurden die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von zwei zugelassenen Tierarzneimitteln in einer Dosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht untersucht, wobei eine vergleichbare Wirksamkeit gegen *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. columbriformis* und *N. battus* nachgewiesen wurde.

Die Originaldaten wurden darüber hinaus durch vier veröffentlichte Literaturstellen (1991–2004) ergänzt. In zwei Studien wurde die PK von reinem Albendazol und nicht von zugelassenen Tierarzneimitteln bewertet. Swarnkar *et al.*, (1998)¹⁴ untersuchten die Pharmakokinetik von eingegebenem und intraruminal verabreichtem Albendazol in einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht, wobei nach intraruminaler Gabe eine erhöhte Bioverfügbarkeit von Albendazol beobachtet wurde. Galtier *et al.* (1991)¹⁵ untersuchten die Verstoffwechslung von Albendazol, das in Dosen von bis zu 3,8 mg/kg Körpergewicht oral, intravenös oder intraruminal verabreicht wurde, und zeigten, dass Albendazol, unabhängig von der Art der Anwendung, hauptsächlich in der Leber metabolisiert wurde.

In zwei weiteren Veröffentlichungen wurde der Zusammenhang zwischen der Pharmakokinetik im Plasma und der klinischen Wirksamkeit von Albendazol bei infizierten Tieren untersucht. Moreno *et al.*, (2004)¹⁶ untersuchten zwei verschiedene Dosisraten, 3,8 mg/kg Körpergewicht und 7,5 mg/kg Körpergewicht und beobachteten einen proportionalen Zusammenhang zwischen der verabreichten Albendazoldosis und den gemessenen Konzentrationen beider Albendazol-Metaboliten im

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

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

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

Plasma. Bei der Dosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht wurde im Vergleich zu 3,8 mg/kg Körpergewicht ein Anstieg der Plasma-AUC-Werte des aktiven anthelmintischen Metaboliten Albendazolsulfoxid um 100 % beobachtet. Die nach der Behandlung mit 7,5 mg/kg Körpergewicht gemessene höhere und verlängerte Plasmakonzentration führte zu einem verbesserten Muster der Wirksamkeit (geschätzt anhand der Anzahl der Eier und der Anzahl der adulten Würmer in den Fäzes) gegen die meisten der untersuchten gastrointestinalen Nematoden im Vergleich zu dem bei der niedrigeren Dosisrate gemessenen Muster. Die niedrige, gegen die untersuchten gastrointestinalen Nematoden beobachtete nematozide Aktivität (< 24 %) deutet auf eine hohe Resistenz gegen in einer Dosis von 3,8 mg/kg Körpergewicht verabreichtes Albendazol hin. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verabreichung einer höheren Dosis zu einer höheren Exposition und einer Verbesserung der Wirksamkeit führen könnte (was hinsichtlich der Wirksamkeit gegen die am wenigsten empfindlichen Helminthen von Bedeutung sein könnte).

In der zweiten Studie von Lanusse *et al.*, (1995)¹⁷ wurde die Plasma-Dispositionskinetik von Albendazol, Fenbendazol und Oxfendazol nach Eingabe (5 mg/kg Körpergewicht) an adulte Schafe charakterisiert. Insgesamt wurde gezeigt, dass Albendazolsulfoxid eine schnellere Resorption und eine höhere C_{max} als Oxfendazol aufwies, im Plasma relativ schnell abnahm und 60 Stunden nach der Verabreichung von Albendazol nicht mehr nachweisbar war.

Aus den pharmakokinetischen Daten können wichtige Schlussfolgerungen gezogen werden. Es ist bekannt, dass Albendazol ein Prodrug ist und es sich dabei um die aktive Form des in der Leber gebildeten Metaboliten Albendazolsulfoxid handelt. Eine Erhöhung der Albendazoldosis bei Schafen ist mit einer erhöhten Exposition gegenüber Metaboliten im Plasma verbunden (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Darüber hinaus wurde in der Arbeit von Moreno *et al.* ein direkter Zusammenhang zwischen dem pharmakokinetischen Verhalten des Arzneimittels und der anthelmintischen Wirksamkeit gegen Benzimidazol-resistente Nematoden bei Schafen gezeigt. (2004)¹⁶. Obwohl es sich hierbei nicht um eine klassische pharmakokinetische Studie handelt, konnte dennoch gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Albendazoldosis bei Schafen eindeutig mit einer erhöhten Exposition gegenüber Metaboliten im Plasma und einer höheren Wirkstoffkonzentration in Zusammenhang steht, was zu einer erhöhten Wirksamkeit führte.

Dosierungsschema zugelassener Tierarzneimittel

Was das Dosierungsintervall anbelangt, sind alle betroffenen Tierarzneimittel unabhängig von ihrer Dosis für die einmalige Verabreichung zugelassen. Die von den Zulassungsinhabern eingereichten Unterlagen enthielten keine Hinweise darauf, dass dieses Dosierungsintervall möglicherweise nicht angemessen ist. Darüber hinaus wurden im Rahmen der durchgeführten Forschungsarbeiten in der wissenschaftlichen Literatur keine Daten identifiziert, die darauf hindeuten, dass ein alternatives Dosierungsintervall zu einer verbesserten Wirksamkeit führen würde. Auf dieser Grundlage gibt es keine Belege dafür, dass eine einmalige Verabreichung nicht ausreichend ist. Daher wird die einmalige Verabreichung von Albendazol nicht weiter erörtert, und die anschließende Bewertung des Dosierungsschemas konzentriert sich auf die Angemessenheit der Dosisstufe.

Dosisfindung/Dosisbestätigung

Es wurden mehrere präklinische Originalstudien zur Dosisermittlung und Dosisbestätigung vorgelegt, von denen einige unter Feldbedingungen bei Schafen durchgeführt wurden und wahrscheinlich aus den ursprünglichen Zulassungsverfahren stammten. Da die meisten der Tierarzneimittel, die Gegenstand

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

dieses Verfahrens sind, seit vielen Jahren auf dem Markt sind, war keine der vorgelegten Originalstudien weniger als 22 Jahre alt.

In den Studien wurden Albendazoldosen von 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 oder 7,6 mg pro kg Körpergewicht beurteilt und eine Reihe von gastrointestinalen Nematoden abgedeckt, einschließlich der häufigsten Gattungen *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* und *Cooperia*. Insgesamt zeigten die meisten Studien in Bezug auf die meisten gastrointestinale Nematoden Wirksamkeitsraten von über 90 % zum Zeitpunkt der Zulassung der Tierarzneimittel. Dennoch zeigten selbst diese alten Studien, dass niedrige Dosen von 2,5, 3,5 und 3,8 mg/kg Körpergewicht eine variable Wirksamkeit unterhalb des erforderlichen Schwellenwerts von 90 % gegen *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, adult) erreichten, bei dem es sich offenbar um den gastrointestinalen Nematoden mit der geringsten Albendazol-Empfindlichkeit handelt. Obwohl die Studien nicht im Einklang mit aktuellen Leitlinien durchgeführt wurden, wurden die meisten in Bezug auf das Studiendesign als akzeptabel eingestuft.

Eine von Zoetis etwa 1991 durchgeführte Dosisbestätigungsstudie zeigte, dass die Dosis von 7,6 mg Albendazol pro kg Körpergewicht gegen Thiabendazol-resistente Stämme ausreichend wirksam war (mit Wirksamkeitswerten von 100 % bzw. 99,7 % gegen *H. contortus* bzw. *T. colubriformis*), während die Dosis von 5,7 mg Albendazol/kg Körpergewicht nicht ausreichend wirksam war (91 % und 89,6 % Wirksamkeit gegen *H. contortus* bzw. *T. colubriformis*). Obwohl das Studiendesign veraltet ist und kleine Tierbehandlungsgruppen umfasste, sind die Ergebnisse als unterstützend zu betrachten.

In einer späteren Veröffentlichung untersuchten Moreno *et al.*, 2004¹⁶ die Wirksamkeit von zwei Albendazoldosen (3,8 mg/kg Körpergewicht und 7,5 mg/kg Körpergewicht) über die Bestimmung der Anzahl der Eier zusätzlich zur Messung von Albendazol-Metaboliten im Plasma. Die Autoren gelangten zu dem Schluss, dass höhere Plasmakonzentrationen mit einer höheren Wirksamkeit einhergingen. Mit der Dosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht wurde bei Schafen, die mit Benzimidazol-resistenten Nematoden infiziert waren, eine stärkere Reduktion um 49,1 % erzielt, verglichen mit einer Reduktion um 27 % nach Anwendung der Dosis von 3,8 mg/kg Körpergewicht. Ungeachtet der großen Unterschiede bei den Wirksamkeitswerten bei ähnlichen $C_{\max}$ -Werten deuten die Daten von Moreno *et al.*, 2004¹⁶ darauf hin, dass höhere $C_{\max}$ -Werte zu einer erhöhten Wirksamkeit führen, was durch Verabreichung einer höheren Albendazoldosis erreicht werden kann. Unterschiede bei der Wirksamkeit können auf verschiedene Faktoren zurückgeführt werden, wie z. B. darauf, ob es sich um eine künstliche oder eine natürliche Infektion handelt, in welcher Region die Studie durchgeführt wurde und wie hoch der Resistenzgrad bei dem Parasiten ist.

Da die Studien vor mehr als zwei Jahrzehnten durchgeführt wurden und daher die aktuelle Resistenzsituation nicht berücksichtigt werden konnte, bleibt ungewiss, inwieweit die Wirksamkeitsdaten aus diesen Studien auf die aktuelle Situation übertragen werden können. Zwar wurde die Wirksamkeit bei Dosen von 3,75 bis 5 mg/kg Körpergewicht zum Zeitpunkt der Zulassung vor mehr als zwanzig Jahren bestätigt, jedoch liegt die Wirksamkeit dieser Dosen zum damaligen Zeitpunkt außerhalb des Rahmens dieser Befassung.

Insgesamt sind die Schlussfolgerungen aus den vorgelegten Studien zur Dosisermittlung und Dosisbestätigung möglicherweise nicht mehr valide, da keine Dosen von mehr als 5 mg/kg Körpergewicht untersucht wurden, die Studien älter als 20 Jahre sind und nach heutiger Sicht vom Design her Einschränkungen aufweisen.

Wirksamkeit/Resistenz

Resistenzmechanismen

Es wurden mehrere Veröffentlichungen zu Resistenzmechanismen vorgelegt, insbesondere zum Nachweis von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) in den Codons 167, 198 und 200 des β -Tubulin-Gens bei *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) und *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Claerebout *et al.*, 2020⁶). SNP im Zusammenhang mit Benzimidazol-Resistenz sind gut charakterisiert.

Benzimidazol-Resistenz bei Nematoden kann durch eine Mutation in dem Gen bedingt sein, das die Zielstelle codiert; dieselbe Mutation scheint jedoch bei dem Trematoden *Fasciola hepatica* keine Resistenz gegen Triclabendazol zu verursachen (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. Darüber hinaus können innerhalb einer einzelnen Wurmspezies verschiedene Mutationen zu einer Resistenz gegen dasselbe Anthelminthikum führen. So kann beispielsweise Benzimidazol-Resistenz bei *Haemonchus contortus* durch eine Mutation von Phenylalanin zu Tyrosin an der Aminosäureposition 200 des Gens für β -Tubulin des Isotyps 1 verursacht werden (Kwa *et al.*, 1994)²². Die Häufigkeit dieser Resistenz-Punktmutation (Einzelnukleotid-Polymorphismus, SNP) variiert jedoch erheblich und kann bei Benzimidazol-resistenten Populationen (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴), die andere Mutationen aufweisen (z. B. Codon 167), niedrig sein. Obwohl die genetische Selektion zur Resistenz beiträgt, sind unterschiedliche Resistenzmechanismen gegen dasselbe Anthelminthikum auch auf Veränderungen der Wirkstofftransportmechanismen bzw. der Verstoffwechslung des Wirkstoffes innerhalb einer Wurmspezies zurückzuführen (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). Das P-Glykoprotein, ein Zellmembran-Transportprotein, das in der Lage ist, viele verschiedene Wirkstoffe (einschließlich Ivermectin, Benzimidazolen und Imidazothiazolderivaten) zu transportieren, kann zu einer Multiresistenz führen, indem es den aktiven Wirkstofftransport erhöht (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Daten von Barrère *et al.*, 2012¹⁸ zeigten, dass spezifische *H. contortus*-Genotypen, insbesondere die 200 Genotypen, durch eine erhöhte Albendazol-Exposition selektiv angereichert werden und dass ein starker Zusammenhang zwischen SNP in den Codons 167 und 200 in β -Tubulin besteht. Die

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schlussfolgerung stimmt jedoch nicht mit den Ergebnissen von Leathwick und Luo (2017)²⁹ überein, welche die Variablen untersuchten, die die Selektion von Resistenz beeinflussen können. Es zeigte sich eindeutig, dass neben der Art der Anwendung und der Darreichungsform selbst (die beide nicht in den Geltungsbereich dieser Befassung fallen) die Anwendung niedrigerer Dosen zu einer erhöhten Genhäufigkeit nach der Behandlung und damit zu einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung führte und dass eine hohe Variabilität der Dosis eher zu Resistenz führt als eine niedrige Variabilität. Darüber hinaus gelangte man zu dem Schluss, dass in den frühen Stadien der Resistenzentwicklung, in denen Resistenzgene in einer Population noch selten sind, die Paarungswahrscheinlichkeiten bestimmen, ob diese Gene fast vollständig in der heterozygoten Form vorhanden sind. Wenn also diese Würmer durch eine Arzneimittelbehandlung abgetötet werden (d. h. sie sind gewissermaßen rezessiv), verzögert sich die Entwicklung von Resistenz, während sich bei Überleben der Behandlung aufgrund einer unwirksamen Dosis (d. h. sie sind gewissermaßen dominant) relativ schnell eine Resistenz entwickelt. Daraus lässt sich folgern, dass höhere Dosen und eine niedrige Variabilität zu einer zeitlichen Verzögerung bei der Entwicklung von Resistenz führten.

Von Zulassungsinhabern vorgelegte Wirksamkeitsdaten

Fünf Zulassungsinhaber legten Daten zur Wirksamkeit oder Resistenz vor, wobei vier davon vorklinische und klinische Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Albendazol gegen verschiedene Parasiten wie gastrointestinale Nematoden, Lungenwürmer, Bandwürmer und Leberegel in Dosen von 2,5 mg/kg Körpergewicht bis 15 mg/kg Körpergewicht bei Schafen vorlegten. In diesen Studien wurden sowohl natürlich infizierte als auch künstlich infizierte Schafe untersucht, und Albendazol wurde eingegeben, entweder als Suspension oder in Kapseln.

In allen Studien zeigte sich durchgehend, dass je nach Zielparasit unterschiedliche Dosen von Albendazol für eine ausreichende Wirksamkeit erforderlich sind. Gegen gastrointestinale Nematoden waren bereits niedrige Dosen ab 3,75 mg/kg Körpergewicht wirksam. Aufgrund unterschiedlicher Empfindlichkeiten zeigte jedoch *Oesophagostomum columbianum* die niedrigste Albendazol-Empfindlichkeit unter den getesteten gastrointestinalen Nematoden, sodass mindestens 5 mg Albendazol/kg Körpergewicht erforderlich waren, um eine ausreichende Wirksamkeit zu erzielen. Dosen von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht oder mehr zeigten eine Wirksamkeit von fast 100 % gegen gastrointestinale Nematoden, unabhängig von der Parasitenspezies. Eine Wirksamkeit gegen Lungenwürmer, Bandwürmer oder Leberegel erforderte höhere Dosen (ab 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht), um eine ausreichende Wirksamkeit, d. h. eine Reduktion um ≥ 90 %, zu erreichen.

Es gilt zu beachten, dass die Studiendesigns in Bezug auf die Anzahl der infektiösen Stadien bei artifiziiellen Infektionen und die Zeitpunkte der Infektion, der Behandlung und der Autopsie nicht mit VICH GL13 (Wirksamkeit von Anthelmintika: Spezifische Empfehlungen für Schafe) übereinstimmten. Diese Ansätze spiegelten jedoch die zum damaligen Zeitpunkt vorherrschenden wissenschaftlichen Standards wider, da VICH GL13 im Jahr 1999 vom CVMP angenommen wurde. Zwar steht die historische Wirksamkeit von 3,75 bis 5 mg Albendazol/kg Körpergewicht gegen gastrointestinale Nematoden zum Zeitpunkt der Zulassung des Tierarzneimittels (vor mehr als 20 Jahren) heute nach wie vor nicht infrage, aber die vorstehenden Angaben unterstreichen, dass das Alter der Studien ihre Relevanz für dieses Befassungsverfahren einschränkt. In Anbetracht der Zielsetzung, die aktuelle Wirksamkeit dieser Dosen im Kontext neu auftretender Resistenz zu bewerten, berücksichtigte der CVMP daher nur Daten, die in den letzten 15 Jahren erzeugt wurden.

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

Auf der Grundlage der Bewertung der eingereichten Informationen gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten das Alter und den historischen Kontext dieser Tierarzneimittel widerspiegeln und die zum damaligen Zeitpunkt gezogenen Schlussfolgerungen daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht unbedingt valide sind. Obwohl die Studien zum damaligen Zeitpunkt eine wirksame Dosis zwischen 3,75 und 7,5 mg/kg Körpergewicht für verschiedene Parasiten zeigten, stellt sich die aktuelle Situation anders dar, da die Entwicklung und Ausbreitung von Resistenz bei gastrointestinalen Nematoden die Wirksamkeit der Tierarzneimittel erheblich beeinträchtigt hat und die Relevanz der Schlussfolgerungen daher auf die damaligen Feldbedingungen beschränkt ist.

Wirksamkeitsdaten nach Behandlung mit Dosen oder unteren Dosisgrenzwerten von 3,75 bis 5 mg Albendazol pro kg Körpergewicht gegen gastrointestinale Nematoden in Europa seit 2011

Insgesamt wurden 15 Veröffentlichungen für die Bewertung der Wirksamkeit von Albendazol bei Schafen als relevant betrachtet und in die Beurteilung aufgenommen. Von Martinez-Valladares et al. 2012²⁰ und Rinaldi et al. 2014³⁰ wurde nach Eingabe von 3,8 bis 5 mg Albendazol/kg Körpergewicht eine angemessene Wirksamkeit über dem Schwellenwert von 90 % nachgewiesen. In den anderen Studien³¹ wurde jedoch bei Dosen von 3,75 bis 5 mg Albendazol pro kg Körpergewicht eine variable Wirksamkeit beobachtet. Während in einigen Fällen eine ausreichende Wirksamkeit gegen gastrointestinale Nematoden nachgewiesen wurde, dokumentierten andere eine suboptimale Wirksamkeit 90 % oder darunter.

Die vorgelegten Feldstudien wurden in ganz Europa durchgeführt (Belgien, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Italien, Lettland, den Niederlanden, Österreich, Polen, der Slowakei, Spanien, Schweden, der Schweiz und im Vereinigten Königreich). Nach der Verabreichung von Albendazol in den zugelassenen Dosen von 3,75 bis 3,8 mg/kg Körpergewicht und 5 mg/kg Körpergewicht waren die am häufigsten vorkommenden und resistentesten Gattungen *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. und *Teladorsagia* spp., auf die Albendazol-Behandlungen in der Regel abzielen. In diesen Studien wurden natürlich bzw. künstlich infizierte Schafe eingeschlossen. Die Wirksamkeit wurde auf der Grundlage des Tests auf Reduktion der Anzahl der Eier in den Fäzes (FECRT) berechnet, und die Ergebnisse wurden in einigen Fällen durch Pyrosequenzierung von SNP in den Codons 167, 198 und 200 im Gen für β -Tubulin des Isotyps 1 weiter bestätigt. Darüber hinaus wurde in einigen Fällen, in denen verschiedene Anthelmintika wie Levamisol, Ivermectin oder Moxidectin getestet wurden, Multiresistenz beobachtet.

In zahlreichen Veröffentlichungen wurde von unzureichender Wirksamkeit nach Eingabe von Albendazol in einer Dosis von 3,75 bis 5 mg/kg Körpergewicht bei Schafen in den letzten 15 Jahren berichtet. Diese Ergebnisse weisen auf das Vorhandensein einer Anthelminthika-Resistenz bei gastrointestinalen Nematoden in ganz Europa hin, die in Gebieten, in denen Studien durchgeführt wurden, häufig nachgewiesen wurde. Es wird jedoch eingeräumt, dass eine Verzerrung in Bezug auf eine bevorzugte

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

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

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

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

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

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

Domke et al., 2012⁹; 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

Probenahme in einzelnen Betrieben mit vermuteter Anthelmintika-Resistenz vorlag und dass die Forschungsbemühungen hauptsächlich in Westeuropa stattfanden. Regionen in Osteuropa scheinen unterrepräsentiert zu sein. Da jedoch nicht der Schluss gezogen werden konnte, dass es in diesen Regionen Europas keine potenziellen Probleme mit unzureichender Wirksamkeit gegen gastrointestinale Nematoden bei Schafen gibt, war dies eher auf einen Mangel an Daten aus diesen Gebieten zurückzuführen. Daten zur kontinuierlichen Überwachung sind aufgrund kosten- und arbeitsintensiver Untersuchungen sowie unterschiedlicher Einhaltung der Vorschriften durch die Landwirte selten. Daher sind die Daten zur Resistenz im Feld spärlich und spiegeln die breitere „reale Situation“ in Bezug auf die Wirksamkeit von anthelmintischen Behandlungen mit Albendazol bei Schafen im Feld möglicherweise nicht vollständig wider.

Bei der Beurteilung der Daten ist zu beachten, dass die Wirksamkeit in allen Studien in erster Linie allein auf der Grundlage des FECRT berechnet wurde. Obwohl der FECRT ausreichend ist, um einen Mangel an Wirksamkeit unter Feldbedingungen festzustellen, sollte die Bestimmung einer Resistenz idealerweise durch Untersuchungen wie Pyrosequenzierung bestätigt werden, um die damit im Zusammenhang stehenden SNP zu erkennen. In Studien, in denen nach dem FECRT eine Pyrosequenzierung durchgeführt wurde, wurden die In-vivo-Daten bestätigt. Benzimidazol-Resistenz wurde an den Codon-Positionen 167 (8 %) und 200 (92 %) des Gens für Isotyp 1 von β -Tubulin in *H. contortus*, an den Codon-Positionen 198 (47 %) und 200 (43 %) in *T. circumcincta* und an Position 200 (100 %) in *T. colubriformis* (Claerebout *et al.*, 2020)⁶ nachgewiesen. Wie jedoch vorstehend erwähnt, bildeten in den meisten Studien lediglich die FECRT-Ergebnisse die Grundlage für die Wirksamkeits- und Resistenzbeurteilung. Die World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology Guideline (Kaplan *et al.*, 2023)³² legte die Bedingungen fest, die erfüllt sein müssen, um auf der Grundlage einer mit dem FECRT berechneten unzureichenden Wirksamkeit Schlussfolgerungen über eine Anthelmintika-Resistenz ziehen zu können. Zu diesen Bedingungen gehören eine angemessene Dosierung und Verabreichung, die Verwendung eines ordnungsgemäß gelagerten Tierarzneimittels innerhalb des Verfalldatums, die Probenahme bei denselben Tieren sowohl vor als auch nach der Behandlung in einem geeigneten Intervall, ordnungsgemäße Beschriftung und Lagerung frischer Fäzesproben, die Eignung des zur Bestimmung der Anzahl der Eier in den Fäzes verwendeten Verfahrens für die FECR und Anwendung geeigneter Labortechniken, die vorhergehende Bestätigung der Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels gegen die Zielparasiten in der getesteten Dosis, die Verfügbarkeit einer ausreichenden Anzahl von Tieren und ausgeschiedenen Eiern, die Anwendung geeigneter statistischer Methoden und die garantierte Qualität des Anthelminthikums. Die meisten dieser Standards entsprechen der guten veterinärmedizinischen Praxis, und obwohl dies nicht ausdrücklich angegeben wird, wird davon ausgegangen, dass diese Bedingungen daher in Studien mit einem zugelassenen Tierarzneimittel erfüllt waren. Daher werden auf dem FECRT basierende Ergebnisse als valide und geeignet für den Nachweis von Resistenz unter Feldbedingungen erachtet (vorausgesetzt, dass die Bedingungen erfüllt waren). Obwohl eine Anthelmintika-Resistenz den oben genannten Studienergebnissen zufolge mithilfe des FECRT bestätigt wurde, ist zu berücksichtigen, dass mindestens 25 % der Wurmpopulation resistent sein muss, um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten, sodass eine anfänglich schwache Resistenz möglicherweise unentdeckt bleibt. Trotz der Einschränkungen des FECRT handelt es sich hierbei um eine etablierte diagnostische Methode, die unter Feldbedingungen praktikabel ist.

In den Fällen, in denen Daten verfügbar waren, waren die Ergebnisse jedoch besorgniserregend. In ganz Europa wurde in den letzten 15 Jahren ein Anstieg des Auftretens einer Resistenzentwicklung beobachtet, wie nachstehend näher erläutert wird. Dies ist besonders problematisch, da für die

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.

Behandlung gastrointestinaler Nematoden bei Schafen nur eine begrenzte Anzahl von Anthelminthika zugelassen ist (Benzimidazole, makrozyklische Lactone, Imidazothiazole, Amino-Acetonitril-Derivate, Salicylanilid). Darüber hinaus dokumentierten mehrere Studien eine Multiresistenz gegen alle getesteten Wirkstoffe (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martínez-Valladares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), was therapeutische Alternativen erheblich einschränkt. Dies wurde in der von Voigt *et al.*, 2022¹² landesweit in Deutschland durchgeführten Studie untermauert, in der gezeigt wurde, dass die Wirksamkeit einer Anwendung von Benzimidazolen oder makrozyklischen Lactonen gegen gastrointestinale Nematoden bei Schafen unter dem erforderlichen Schwellenwert von $\geq 90\%$ lag.

Kaplan & Vidyashankar (2012)⁴ gaben einen Überblick über die weltweite Prävalenz der Resistenz gegen Anthelminthika bei verschiedenen Zieltierarten. Obwohl der Schwerpunkt dieses Befassungsverfahrens auf der Wirksamkeit von Albendazol bei Schafen in Europa lag, sind die äußerst unzureichenden Wirksamkeitsergebnisse und die Multiresistenz in nichteuropäischen Ländern besorgniserregend. Während der Grad der Resistenzprävalenz in Europa im Vergleich zu anderen Kontinenten und Ländern als viel niedriger beschrieben wurde, ist die Resistenz gegen Benzimidazol weit verbreitet. Eine mögliche Unterdosierung, die wiederholte Anwendung derselben Wirkstoffklasse und die unzureichende Anzahl empfindlicher Würmer, die in einer Refugiumpopulation erhalten bleiben, haben zur Entwicklung einer Resistenz geführt. Daher wird festgestellt, dass sich die Resistenzsituation gegen Benzimidazole weltweit sehr unterscheidet; in diesem Befassungsverfahren wurden jedoch nur europäische Daten berücksichtigt.

Darüber hinaus legte ein Zulassungsinhaber eine Übersicht über Pharmakovigilanzberichte über den vermuteten Mangel an erwarteter Wirksamkeit (*Lack of Expected Efficacy*, LEE) gegen gastrointestinale Nematoden bei Schafen vor, die weltweit im Zeitraum vom 1. Januar 2015 bis zum 31. Dezember 2024 mit einem Albendazol-Tierarzneimittel behandelt wurden. Aufgrund der in diesen Berichten vorgelegten begrenzten Informationen (über bestätigte Infektionen vor der Behandlung, die Bestätigung eines Befalls auf der Grundlage klinischer Symptome anstelle parasitologischer Methoden, das Fehlen von Informationen bezüglich zusätzlicher Behandlungen, den genauen Zeitpunkt des Erfolgs der Behandlung und somit die Frage, ob Parasiten nach der Behandlung aufgrund von Unwirksamkeit oder einer erneuten Infektion nachgewiesen wurden), konnte jedoch ein Zusammenhang mit Anthelminthika-Resistenz auf der Grundlage der von diesem Zulassungsinhaber vorgelegten Pharmakovigilanzdaten nicht bestätigt werden. Darüber hinaus ist zu beachten, dass zwar keine weiteren Pharmakovigilanzdaten von Unternehmen vorlagen, die eine verminderte Wirksamkeit meldeten, Pharmakovigilanzdaten aber ohnehin nur Hinweise auf eine potenzielle Resistenz liefern können. Das tatsächliche Ausmaß in der Praxis kann viel größer sein, bleibt aber aufgrund der unzureichenden Meldung solcher Ereignisse unerkannt.

Insgesamt gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die verfügbaren Belege zwar eine Variabilität zwischen Regionen, Behandlungen und Berichten über Unwirksamkeit aufzeigen, die Daten insgesamt jedoch auf einen Mangel an konsistenter Wirksamkeit bei den empfohlenen Dosen von 3,75 bis 5 mg/kg Körpergewicht bei Schafen sowie auf eine potenzielle Anthelminthika-Resistenz hinweisen. Die im Rahmen dieser Studien gewonnenen Daten erreichten nicht immer den zur Vermeidung von Resistenz empfohlenen Wirksamkeitsschwellenwert von $\geq 90\%$. Obwohl der Resistenznachweis eine methodische Herausforderung darstellt, gibt es Belege dafür, dass es bei den vorstehend genannten empfohlenen Dosen zu Behandlungsversagen kommt, wie aus den wissenschaftlichen Veröffentlichungen und Pharmakovigilanzberichten hervorgeht. Daher war der CVMP

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.

der Auffassung, dass höhere Dosen erforderlich wären, um unter den aktuellen Feldbedingungen einen einheitlichen und bestimmten Grad an Wirksamkeit zu erreichen.

Wirksamkeitsdaten nach der Behandlung mit Dosen von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht oder höher gegen gastrointestinale Nematoden in Europa seit 2011

Für die Behandlung von Infektionen mit gastrointestinalen Nematoden bei Schafen wird in den Vereinigten Staaten eine Dosis von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht empfohlen (Plumb 6. Auflage). In Europa sind nur wenige Albendazol-Tierarzneimittel mit einer Dosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht oder höher gegen gastrointestinale Nematoden bei Schafen zugelassen. In der Studie von Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹ wurde nach der Anwendung von 7,5 mg Albendazol pro kg Körpergewicht in zehn Schafbetrieben in Spanien mit natürlich aufgetretenen Infektionen eine angemessene Wirksamkeit bestätigt. Darüber hinaus wurden vor und nach der Behandlung bei *T. circumcincta* und *T. colubriformis* Allelhäufigkeiten festgestellt, die mit einer Benzimidazol-Resistenz korrelieren. SNP200 war in *T. colubriformis* in mehreren Betrieben und mit hoher Häufigkeit vor (zwischen 48,5 % und 87,8 %) und nach der Behandlung mit Albendazol (Mittelwert bei positiven Herden = 95,1 %) vorhanden, außer in einem landwirtschaftlichen Betrieb, in dem eine hohe Wirksamkeit zwischen 98,5 und 100 % erreicht wurde. Interessanterweise lag in dem landwirtschaftlichen Betrieb mit der niedrigsten Wirksamkeit (91,4 %) eine sehr geringe Häufigkeit von SNP vor und nach der Behandlung vor, was nicht mit den Ergebnissen in landwirtschaftlichen Betrieben mit einer höheren Prävalenz von SNP korrelierte, in denen die Wirksamkeitsraten höher waren. In allen anderen landwirtschaftlichen Betrieben mit ausgezeichneter Wirksamkeit erhöhte sich die Prävalenz von SNP bei den einzelnen überlebenden Larven. Die Ergebnisse zeigten, dass unabhängig vom Grad der SNP-Prävalenz vor der Behandlung mit einer Dosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht eine sehr hohe Wirksamkeit von knapp 100 % erreicht wurde.

Dărăbuș *et al.*, 2021³⁵ veröffentlichten eine Studie, in der die therapeutische Wirkung von 7,5 mg Albendazol pro kg Körpergewicht (oral) im Vergleich zu 0,2 mg Ivermectin pro kg Körpergewicht (subkutan) gegen gastrointestinale Nematoden bei 40 Schafen in Rumänien nach Meldung einer erhöhten Resistenz in dem geografischen Gebiet untersucht wurde. Zwar wurde das Resistenzrisiko auf Ebene der landwirtschaftlichen Betriebe nicht im Detail beschrieben, aber auf Gruppenebene wurden ausreichende Wirksamkeiten von 99,84 % nach der Behandlung mit Albendazol und von 99,73 % nach der Behandlung mit Ivermectin erreicht.

Babják *et al.*, 2023³⁶ veröffentlichten Belege für Unwirksamkeit nach Dosen von 5 mg Albendazol/kg Körpergewicht als Einzeldosis oder in jeweils halben im Abstand von 6 Stunden verabreichten Dosen, 10 mg Albendazol/kg Körpergewicht als Einzeldosis oder 0,2 mg/kg Körpergewicht Ivermectin in einem Schafbetrieb mit hoher Resistenz in der Slowakei. In dieser Studie wurde darüber hinaus eine Multiresistenz bei gastrointestinalen Nematoden bei Schafen festgestellt. In der zweiten Phase der Studie wurde eine Wirksamkeit von 100 % nach der Verabreichung von Levamisol erreicht, was aufgrund der seit langem bestehenden Nichtverfügbarkeit von Levamisol im lokalen Handel und somit der fehlenden Exposition von Nematoden gegenüber diesem Wirkstoff nicht überraschend war.

Obwohl nur wenige Veröffentlichungen verfügbar sind, veranschaulichen die Studien von Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărăbuș³⁵ und Babják³⁶, in welchen Fällen eine Erhöhung der Dosierung von Albendazol von Nutzen wäre und in welchen Fällen eine Dosisanpassung keine Auswirkungen mehr auf die

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 Medicina Veterinara, 77-80. 2021

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

Wirksamkeit haben würde. Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹ zeigten, dass trotz einer Häufigkeit von 48,5 bis 87,8 % des SNP200 bei *T. columbriformis* vor der Behandlung eine Dosis von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht in fast allen Gruppen eine sehr hohe Wirksamkeit von fast 100 % erreichte. Es wird festgestellt, dass die Häufigkeiten resistenter Nematoden nach der Behandlung höher waren als die Häufigkeiten vor der Behandlung, was von Barrère *et al.*, 2012¹⁸ untermauert wird. Dies ist schlüssig, da bei niedrigeren Dosen resistente Nematoden, die weniger empfindlich sind, überleben, während diese Nematoden bei höheren Dosen abgetötet werden und fast nur resistente Nematoden die Behandlung überleben (sofern sie vorhanden sind). Daher wird die Häufigkeit resistenter Nematoden nach der Behandlung höher sein als zuvor, da nur resistente Nematoden übrigbleiben. Um die Entwicklung einer resistenten Population nach einer solchen Behandlung zu verhindern, ist die Verdünnung mit einer empfindlichen Population von entscheidender Bedeutung. Daher werden Strategien zur Erhaltung empfindlicher Parasiten in Refugien, z. B. durch gezielte selektive Behandlung oder Strategien zum Weidemanagement (z. B. Behandlung nach Weidewechsel), angewendet, um nach der Behandlung einen echten Verdünnungseffekt mit resistenten Nematoden und empfindlichen Nematoden aus Weideland zu erzielen, und sind als wichtige Maßnahme zur Verlangsamung der Entwicklung von Resistenz zu betrachten. Die Refugienpopulation ist der Anteil der Gesamtpopulation, der keiner Anthelmintika-Behandlung ausgesetzt wurde. Dies können Larven auf Weideland und/oder Würmer bei unbehandelten Tieren sein. Wenn daher ein erhöhtes Resistenzrisiko besteht, sollte die höchstmögliche Dosis angewendet werden, um die wirksamste Behandlung bei den behandelten Tieren zu erreichen, zusammen mit Strategien wie gezielte selektive Behandlung und Weidemanagement. Dies wurde auch von Dărăbuș *et al.*, 2021³⁵ in Westrumänien nachgewiesen, wo eine erhöhte Resistenz in dem geografischen Gebiet gemeldet wurde. Zwar wurde die Resistenz auf Ebene der landwirtschaftlichen Betriebe nicht ausführlich beschrieben, aber die erhöhte Dosis von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht war ausreichend wirksam. Babják *et al.*, 2023³⁶ zeigten, dass eine Dosisanpassung ohne Wirkung war, wenn die Resistenz ein bestimmtes Ausmaß erreicht hatte. In deren Studie wurde der hohe Grad an Resistenz durch In-vitro-Daten aus einem Eischlupftest und einem Larvenentwicklungstest bestätigt, wobei es bei allen geprüften Dosen von Thiabendazol sowohl zum Eischlupf kam (über 90 % mittlerer Schlupf bei der Cut-Off-Konzentration von 0,05 µg/ml Thiabendazol) als auch die Larven sich bis zum Larvenstadium L3 entwickelten (etwa 50 % der Larven bei einer Schwellenkonzentration von 0,08 µg/ml Thiabendazol). Darüber hinaus wurde eine Multiresistenz bestätigt, und es wurde auch eine unzureichende Wirksamkeit gegen Ivermectin nachgewiesen. In diesem speziellen Fall zeigte die Anwendung von Levamisol, das zuvor noch nie angewendet worden war, eine Wirksamkeit von 100 %. Dieses Szenario veranschaulicht zum einen die Folgen einer jahrzehntelangen zu häufigen Anwendung einer bestimmten Klasse von Anthelmintika und zum anderen, dass die einzige Lösung zur Überwindung von Resistenz die Verabreichung eines Wirkstoffs einer Klasse ist, die eine andere Wirkungsweise hat und im Idealfall noch nicht angewendet wurde.

Gesamtzusammenfassung des CVMP zu Wirksamkeit/Resistenz und empfohlener Dosierung

Die Entwicklung von Resistenz ist ein komplexer Prozess, der von vielen Faktoren beeinflusst wird. Aus diesem Grund umfasst das Management des Resistenzrisikos eine Reihe von miteinander verknüpften Maßnahmen, und es ist nachvollziehbar, warum die Umsetzung nur einer Maßnahme wahrscheinlich nicht erfolgreich sein wird.

Zu den allgemein bekannten Kontrollmaßnahmen zählen als Schlüsselfaktoren zur Verzögerung einer Resistenzentwicklung die Verhinderung einer Unterdosierung, das Belassen empfindlicher Populationen in Refugien, die parasitologische Überwachung bei erforderlicher Behandlung, die Beurteilung des Behandlungserfolgs sowie die Anwendung einer hochwirksamen Anthelmintika-Behandlung. Aufgrund des bekannten globalen Problems einer Resistenz gegen Benzimidazole bei kleinen Wiederkäuern

wurde dieses Befassungsverfahren eingeleitet, um zu beurteilen, ob die zugelassenen Dosen oder unteren Dosisgrenzwerte von 3,75 bis 5 mg Albendazol pro kg Körpergewicht in Feldpopulationen gastrointestinaler Nematoden bei Schafen in Europa weiterhin ausreichend wirksam sind oder ob eventuell eine höhere Dosis erforderlich ist, um eine angemessene Wirksamkeit zu gewährleisten.

Mehrere veröffentlichte Berichte aus ganz Europa zeigten eine unzureichende Wirksamkeit gegen gastrointestinale Nematoden nach der Anwendung von 3,75 bis 3,8 oder 5 mg Albendazol/kg Körpergewicht bei Schafen und wiesen auf resistente Feldpopulationen hin. Im Rahmen dieses Befassungsverfahrens wurden die von den Zulassungsinhabern vorgelegten Referenzen bewertet, und der CVMP führte eine unabhängige Literaturrecherche durch, um die verfügbaren Daten zu der Frage zu ermitteln, ob höhere Dosen von Albendazol im Hinblick auf die Wirksamkeit unter aktuellen Feldbedingungen von Nutzen sein könnten, ohne dass die Verträglichkeit bei Schafen beeinträchtigt ist.

Abschließend stützten die Belege auf der Grundlage der Beurteilung der verfügbaren Daten die Notwendigkeit einer Anpassung der Albendazoldosis für die Behandlung gastrointestinaler Nematoden bei Schafen. Da Meldungen nach der Verabreichung von Dosen von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht oder mehr selten sind, konnte aus den veröffentlichten Berichten kein abschließendes Bild abgeleitet werden. Es war jedoch zu beobachten, dass die Verabreichung von Dosen von 3,75 bis 5 mg Albendazol/kg Körpergewicht in zahlreichen Fällen zu einer unzureichenden Wirksamkeit geführt hat. Eine Resistenz gegen Albendazol könnte eine Mitursache für eine verminderte Wirksamkeit sein. Mehrere Berichte belegen eine verminderte Wirksamkeit bei diesen niedrigeren Dosen, was bestätigt, dass Resistenz in vielen Regionen zu einem erheblichen und anhaltenden Problem geworden ist.

Darüber hinaus führt die Verabreichung höherer Dosen von Albendazol zu einer höheren C_{max} und auch zu einer höheren Rate der Reduktion gastrointestinaler Nematoden. Eine von einem der betroffenen Zulassungsinhaber durchgeführte Dosisbestätigungsstudie zeigte, dass höhere Dosen (7,6 mg Albendazol/kg Körpergewicht) gegen resistente Stämme ausreichend wirksam waren, während mit der konventionellen Dosis keine ausreichende Wirkung erzielt wurde. Mit Ausnahme von Fällen mit sehr fortgeschrittener Multiresistenz, wie sie beispielsweise von Babják *et al.*, (2023)³⁶ beschrieben wurden, gab es nach der Verabreichung von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht keine Hinweise auf Behandlungsversagen. Zudem ist 7,5 mg/kg Körpergewicht auch die in den USA festgelegte Dosis zur Behandlung gastrointestinaler Nematoden bei Schafen, und in den Studien von Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ und Dărăbuș (2021)³⁵ wurde bei dieser Dosis eine Wirksamkeit von fast 100 % in Europa nachgewiesen, wenngleich in ersterer Studie das Vorhandensein resistenter Nematoden berichtet wurde. Es wurden keine Berichte identifiziert, die eine Unwirksamkeit nach Verabreichung von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht oder höheren Dosen belegen, und derzeit gibt es keine anderen Bedenken, wie z. B. eine reduzierte Verträglichkeit bei den Zieltierarten, die die Anwendung einer Dosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht ausschließen würden. Daher sollte gemäß den parasitologischen Grundsätzen für das Management des Risikos der Entwicklung einer Anthelmintika-Resistenz die maximale wirksame Dosis angewendet werden, die als die Dosis definiert ist, bei deren Überschreitung keine Verbesserung der Wirksamkeit vermutet und/oder erreicht wird. Obwohl die Daten von Barrère *et al.*, 2012¹⁸, zeigten, dass intraruminal verabreichte, erhöhte Dosen von Albendazol resistente *H. contortus*-Genotypen selektiv anreichern, sind diese Daten aufgrund der Wirksamkeit von 94 % nach der Behandlung mit 45 mg Albendazol pro kg Körpergewicht und somit einer begrenzten Anzahl von Nematoden für die Genotypisierung mit Vorsicht zu interpretieren, worauf von den Autoren selbst hingewiesen wird. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse von Leathwick und Luo (2017)²⁹, dass die Anwendung niedrigerer Dosen mit hoher Variabilität einen größeren Einfluss auf die

Resistenzentwicklung auf der genetischen Ebene hat als die Anwendung höherer Dosen mit geringer Variabilität.

Um das Risiko der Entwicklung einer Resistenz gegen Albendazol zu minimieren und eine maximale Wirksamkeit zu gewährleisten, empfahl der CVMP daher eine Dosis von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht zur Behandlung gastrointestinaler Nematoden bei Schafen. Diese Anpassung optimiert die Wirksamkeit, ohne die Sicherheit zu gefährden, und steht im Einklang mit den besten parasitologischen Praktiken zur Verzögerung der Entwicklung einer Anthelmintika-Resistenz.

Darüber hinaus unterstreichen die Daten weiter, dass eine Dosisanpassung allein nicht ausreicht, um Resistenz langfristig zu kontrollieren. Ein nachhaltiges Parasitenmanagement muss zusätzliche Strategien umfassen, einschließlich der Verhinderung einer Unterdosierung, der Aufrechterhaltung von Refugien, einer gezielten selektiven Behandlung und einer routinemäßigen parasitologischen Überwachung. Diese Maßnahmen sind unerlässlich, um die Selektion und Ausbreitung resistenter Nematodenpopulationen zu verlangsamen. Daher schlug der CVMP auch vor, die Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Kennzeichnung und Packungsbeilage) der in den Anwendungsbereich dieses Befassungsverfahrens fallenden Tierarzneimittel entsprechend zu ändern und Informationen gemäß der CVMP-Leitlinie zur Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels für antiparasitäre Tierarzneimittel (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷ aufzunehmen.

Weitere Einzelheiten zu den vom CVMP vorgeschlagenen Änderungen in Abschnitt 3.4 *Besondere Warnhinweise (QRD-Template v9.1)*/4.4 *Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart (QRD-Template v8.2)* und Abschnitt 3.9 *Art der Anwendung und Dosierung (QRD-Template v9.1)*/4.9 *Dosierung und Art der Anwendung (QRD-Template v8.2)* der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels sind Anhang III zu entnehmen.

Wartezeit

Die Versuche zur Elimination von Rückständen, die für die von diesem Befassungsverfahren betroffenen Albendazol-enthaltenden Tierarzneimittel vorgelegt wurden, zeigten eine erhebliche Heterogenität hinsichtlich der Qualität des Versuchs, der angewendeten Dosen (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg Albendazol/kg Körpergewicht), des Versuchsdesigns und der verwendeten analytischen Testmethoden. Darüber hinaus sind die Ergebnisse und die aus den Daten in Bezug auf die Festlegung von Wartezeiten gezogenen Schlussfolgerungen heterogen. Mit Ausnahme von drei Versuchen zur Elimination von Rückständen in essbaren Geweben und einem Versuch mit Milch (für den nur eine Zusammenfassung vorgelegt wurde) entsprechen die meisten der eingereichten Versuche nicht den aktuellen regulatorischen Leitlinien (z. B. VICH GL48 und 49). Insbesondere wurden Abweichungen bei wichtigen Aspekten des Versuchsdesigns (Anzahl der Tiere, Probenahmezeitpunkte, Körpergewicht usw.) und den verwendeten analytischen Testmethoden festgestellt. Darüber hinaus wurden nicht für alle betroffenen Tierarzneimittel detaillierte Versuche zur Elimination von Rückständen eingereicht, und in einigen Fällen wurden nur Zusammenfassungen oder Veröffentlichungen vorgelegt, in denen die wesentlichen Informationen für die Bewertung fehlten. In einigen der Fälle lagen die vorgelegten Rückstandsdaten überwiegend unter der Quantifizierungs- oder Nachweisgrenze (LOQ/LOD), was die statistische Analyse der Wartezeiten unmöglich machte.

Die Bewertung der von den Zulassungsinhabern eingereichten Rückstandsdaten lieferte keine zusätzlichen Erkenntnisse über die Wartezeiten im Rahmen bestehender Zulassungen. Die verfügbaren

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

Daten deuteten nicht darauf hin, dass die zugelassenen Wartezeiten ein Risiko für die Verbrauchersicherheit darstellen.

Die von den Zulassungsinhabern vorgelegten Rückstandsdaten wurden vom CVMP im Rahmen dieses Verfahrens in Erwartung einer potenziellen Empfehlung eines neuen Dosierungsschemas angefordert und beurteilt. Da die vom CVMP für die Behandlung gastrointestinaler Nematoden empfohlene Dosis bereits in einer anderen Indikation bei allen betroffenen Tierarzneimitteln zugelassen ist (d. h. es wurde keine bislang nicht zugelassene Dosis empfohlen), gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die empfohlene Dosis wahrscheinlich keine zusätzlichen Bedenken hinsichtlich der Verbrauchersicherheit aufkommen lassen oder Änderungen der festgelegten Wartezeiten erforderlich machen wird.

Sicherheit bei der Zieltierart

Von den betroffenen Zulassungsinhabern wurde ein umfangreicher Datensatz zur Sicherheit bei Schafen als Zieltierart eingereicht. Ein Zulassungsinhaber legte Originaldaten und den zusammenfassenden CVMP-Bericht 2004 – Albendazol (Extrapolation auf alle Wiederkäuer) vor, und ein anderer Zulassungsinhaber verwies auf die veröffentlichte Literatur und legte einen umfassenden Kurzbericht vor, der sich mit potenziellen Sicherheitsbedenken bei der Zieltierart befasste.

Die verfügbaren Studien zur Sicherheit bei der Zieltierart decken einmalige Verabreichungen von Albendazol in Dosen bis zu 500 mg/kg Körpergewicht ab. Eine einmalige Verabreichung von Albendazol in Dosen von bis zu 37,5 mg/kg Körpergewicht bei Schafen war gut verträglich. Selbst bei Überdosierungen mit 100 mg/kg Körpergewicht wurde Albendazol gut vertragen, ohne dass makroskopisch-pathologische Anomalien oder histopathologische Veränderungen gemeldet wurden. Höhere Dosen von 200 oder 500 mg/kg Körpergewicht schienen jedoch den Albendazol-Sicherheitsbereich zu überschreiten (die beobachtete Mortalität betrug bis zu 100 %).

Die reproduktive Sicherheit wurde in drei Studien untersucht (es wurden nur Zusammenfassungen vorgelegt), in denen Mutterschafe mit Dosen von bis zu 15 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden. In zwei dieser Studien traten bei Lämmern keine Anomalien auf, und es wurden keine Unterschiede in den Ablammraten im Vergleich zu der unbehandelten Kontrollgruppe beschrieben. In einer dieser Studien wurden Mutterschafe jedoch in verschiedenen Phasen der Trächtigkeit behandelt, und es traten einige seltene unerwünschte Ereignisse auf, einschließlich angeborener Anomalien und einer höheren Inzidenz von totgeborenen Lämmern.

Darüber hinaus wurden in Entwicklungsstudien bei Schafen auch Fehlbildungen, einschließlich viszeraler und craniofazialer Defekte und Knochendefekte, beobachtet (zusammenfassender CVMP-Bericht, 2004). Die Albendazol-Tierarzneimittel enthalten jedoch eine entsprechende Gegenanzeige, wonach Albendazol nicht bei trächtigen Tieren angewendet werden darf; daher ist dieser Aspekt angemessen berücksichtigt worden. Es wurde auch die Fertilität von Schafböcken bei einer Albendazoldosis von bis zu 15 mg/kg Körpergewicht untersucht, wobei keine Auswirkungen auf die Samenqualität beobachtet wurden (Fertilitätsstudie bei Schafböcken, 1977).

In einer zusätzlichen Studie zur Sicherheit bei der Zieltierart mit zwei Gruppen von sechs 9 Monate alten Schafen erhielt die eine Gruppe das 3-Fache der empfohlenen Dosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht und die andere das 5-Fache der empfohlenen Dosis (22,5 bzw. 37,5 mg/kg Körpergewicht) eines Albendazol enthaltenden Tierarzneimittels. Die Untersuchung 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 und 120 Stunden nach der Behandlung ergab keine Nebenwirkungen oder unerwünschten Wirkungen (es wurde nur eine Zusammenfassung vorgelegt).

Obwohl die verfügbaren Verträglichkeitsstudien bei den Zieltierarten veraltet sind, wurden exponentiell höhere Dosen als die zugelassenen untersucht, ohne dass Anzeichen von Unverträglichkeit auftraten.

Dies weist auf einen breiteren Sicherheitsbereich hin, der auf die höhere selektive Affinität von Albendazol für parasitäres β -Tubulin als für Säugetier- β -Tubulin zurückzuführen ist.

Insgesamt gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Empfehlung einer Dosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht zur Anwendung bei Schafen als Zieltierart keine Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bei der Zieltierart aufwirft. Diese Schlussfolgerung wird ferner durch die Tatsache gestützt, dass eine Dosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht zur Behandlung eines Befalls mit *Fasciola hepatica* bei Schafen für alle von diesem Befassungsverfahren betroffenen Tierarzneimittel bereits zugelassen ist.

Anwendersicherheit

Vom Zulassungsinhaber wurden keine toxikologischen Studien zur Anwendersicherheit oder eine überarbeitete Beurteilung des Risikos für Anwender vorgelegt, da dies nicht in den Rahmen der vom CVMP in diesem Befassungsverfahren gestellten Fragen fiel. Die Sicherheitsaspekte, die im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung für Tierarzneimittel zu berücksichtigen sind, schließen jedoch auch die Anwendersicherheit ein.

Da die empfohlene Dosis von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht bei Schafen in Bezug auf gastrointestinale Nematoden bereits für alle von diesem Befassungsverfahren betroffenen Tierarzneimittel in einer anderen Indikation (d. h. für die Behandlung eines Befalls mit Leberegel bei Schafen) zugelassen ist, ist die Anwendersicherheit bereits bewertet worden und durch bestehende Produktzulassungen abgedeckt. Daher sind keine zusätzlichen Bedenken hinsichtlich der Anwendersicherheit im Zusammenhang mit einer Erhöhung der Dosis auf 7,5 mg/kg Körpergewicht zur Behandlung gastrointestinaler Nematoden zu erwarten.

Umweltsicherheit

Es gingen Antworten von drei Zulassungsinhabern ein, die eine Umweltverträglichkeitsprüfung mit ihren jeweiligen Studien und Referenzen vorlegten. Die eingereichten Daten wurden vom CVMP im Hinblick auf die wissenschaftliche Validität und regulatorische Eignung in Bezug auf die Anforderungen an Studien und Umweltverträglichkeitsprüfungen gemäß den aktuellen Leitlinien bewertet. Daher wurden bei der Beurteilung durch den CVMP nur Daten aus zuverlässigen und validen Studien herangezogen, die diese Kriterien erfüllten.

Unter Berücksichtigung der von den Zulassungsinhabern vorgelegten Daten wurde kein Risiko für Gewässer festgestellt, jedoch konnte basierend auf der Anwendung von Albendazol bei Schafen gemäß dem in diesem Verfahren empfohlenen Dosierungsschema (7,5 mg/kg Körpergewicht, Einzeldosis) ein Risiko für die terrestrische Umwelt und insbesondere für die Dungfauna identifiziert werden.

Die von den Zulassungsinhabern vorgelegten Daten der Umweltverträglichkeitsprüfung wurden vom CVMP beurteilt, da sie im Rahmen dieses Befassungsverfahrens für den Fall angefordert worden waren, dass vom Ausschuss eine neue Dosierung empfohlen würde. Da die vom CVMP für gastrointestinale Indikationen empfohlene Dosis bereits bei allen betroffenen Tierarzneimitteln in einer anderen Indikation zugelassen ist (d. h. es wurde keine bislang nicht zugelassene Dosis empfohlen), berücksichtigte der CVMP die Daten der Umweltverträglichkeitsprüfung im Rahmen dieses Befassungsverfahrens nicht weiter und gelangte zu dem Schluss, dass für die vorgeschlagene Dosis keine neuen Umweltrisiken ermittelt wurden, die über die bereits bekannten hinausgehen.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Direkter therapeutischer Nutzen

Albendazol ist ein bewährtes Breitband-Anthelminthikum, das zu den Benzimidazolen gehört. Seine Wirkungsweise ist gut beschrieben und umfasst die selektive Bindung an β -Tubulin bei empfindlichen Helminthen, was zu einer Störung der Mikrotubuli-Bildung, einer Beeinträchtigung der Glukoseaufnahme, einer Energiedepletion und zum Tod der Parasiten führt.

Es wird zur Behandlung verschiedener intestinaler parasitärer Infektionen angewendet, einschließlich gastrointestinaler Infektionen mit Rundwürmern, Lungenwürmern und Bandwürmern und adulten Leberegel.

Albendazol enthaltende Tierarzneimittel im Rahmen dieser Befassung werden seit Jahrzehnten bei Schafen zur wirksamen Behandlung eines breiten Spektrums an Infektionen mit gastrointestinalen Nematoden angewendet.

Zusätzlicher Nutzen

Albendazol enthaltende Tierarzneimittel sind gut verträglich und verursachen bei Schafen als Zieltierart keine schwerwiegenden systemischen Nebenwirkungen.

Risikobewertung

Qualitätsaspekte lagen nicht im Umfang dieses Befassungsverfahrens und wurden daher nicht konkret beurteilt.

Für die von diesem Befassungsverfahren betroffenen Tierarzneimittel wurde ein Risiko festgestellt, das auf ein unangemessenes Dosierungsschema hindeutet, d. h. zu niedrige Dosen im Zusammenhang mit ihrer Indikation gegen gastrointestinale Nematoden.

Das Risiko eines unangemessenen Dosierungsschemas ist mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Anthelminthika-Resistenz verbunden. Die Anthelminthika-Resistenz gegen Albendazol ist gut beschrieben.

Insgesamt ist auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht zu erwarten, dass die Anpassung der Dosis auf 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht zur Behandlung gastrointestinaler Nematoden bei Schafen als Zieltierart aufgrund von Bedenken hinsichtlich einer Resistenz Auswirkungen auf die Sicherheit bei der Zieltierart, die Sicherheit der Anwender oder die Verbrauchersicherheit hat oder neue Bedenken hinsichtlich der Umweltsicherheit aufwirft. Diese Schlussfolgerung wird ferner durch die Tatsache gestützt, dass eine Dosis von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht bei allen betroffenen Tierarzneimitteln bereits in einer anderen Indikation, d. h. zur Behandlung eines Befalls mit *Fasciola hepatica* bei Schafen, zugelassen ist.

Risikomanagement- bzw. Risikominderungsmaßnahmen

Durch Anpassung der Dosis auf 7,5 mg Albendazol pro kg Körpergewicht bei Schafen zur Behandlung gastrointestinaler Nematoden werden die Risiken im Zusammenhang mit Unwirksamkeit reduziert, und die Entwicklung einer Anthelminthika-Resistenz gilt als verzögert.

Weitere Risikomanagementmaßnahmen sind die Aufnahme von Warnhinweisen in die Produktinformation zur Angabe zusätzlicher Strategien, einschließlich der Vorbeugung einer Unterdosierung, der Aufrechterhaltung von Refugien, einer gezielten selektiven Behandlung und einer

routinemäßigen parasitologischen Überwachung. Diese Maßnahmen sind unerlässlich, um die Selektion und Ausbreitung resistenter Nematodenpopulationen zu verlangsamen.

Da die empfohlene Dosis von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht bei allen betroffenen Tierarzneimitteln bereits in einer anderen Indikation zugelassen ist, wurden darüber hinaus keine weiteren Maßnahmen zur Risikominderung im Hinblick auf die Verbrauchersicherheit, die Sicherheit bei der Zieltierart, die Sicherheit der Anwender oder die Umweltsicherheit für notwendig erachtet.

Alle Maßnahmen zur Risikominderung, die bereits in der Produktinformation der betroffenen Tierarzneimittel enthalten sind, bleiben bestehen.

Bewertung des allgemeinen Nutzen-Risiko-Verhältnisses

Tierarzneimittel, die Albendazol als Einzelwirkstoff enthalten und als Suspension zum Eingeben erhältlich sind, werden als wirksam gegen verschiedene Parasiten bei Schafen als Zieltierart betrachtet.

Albendazol ist ein Breitband-Anthelminthikum, das zu den Benzimidazolen gehört. Wie bei allen anderen Anthelminthika sollte Albendazol umsichtig und nur bei medizinischem Bedarf angewandt werden. Darüber hinaus sollten unnötige Anwendungen, übermäßig lange Behandlungszeiträume und eine Unterdosierung vermieden werden.

Insgesamt kam der CVMP nach der Bewertung aller verfügbaren Daten zu dem Schluss, dass die zugelassenen Albendazoldosen bzw. unteren Dosisgrenzwerte von 3,75 bis 5,0 mg/kg Körpergewicht für die Behandlung gastrointestinaler Nematoden bei Schafen unter den derzeitigen Feldbedingungen in Europa keine einheitliche und zuverlässige Wirksamkeit mehr gewährleisten und zur weiteren Entwicklung einer Resistenz gegen Albendazol beitragen können. Daher wird eine Anpassung der Dosis auf 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht als notwendig erachtet, um eine wirksame Behandlung für die vorstehend genannte Indikation zu gewährleisten und zur Verzögerung der Entwicklung einer Anthelmintika-Resistenz beizutragen.

Darüber hinaus wird die Aufnahme geeigneter Warnhinweise in die Produktinformation als ergänzende Risikomanagementmaßnahme empfohlen, um das Entstehen und die Ausbreitung resistenter Nematodenpopulationen weiter zu verringern.

Die empfohlene Dosis von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht ist bei allen betroffenen Tierarzneimitteln bereits in einer anderen Indikation zugelassen, und es wurden keine neuen Risiken im Hinblick auf die Sicherheit bei der Zieltierart, die Verbrauchersicherheit, die Sicherheit der Anwender oder den Schutz der Umwelt festgestellt.

Schlussfolgerung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Unter Berücksichtigung der Gründe für das Befassungsverfahren und der vorliegenden Daten, einschließlich der von den Zulassungsinhabern vorgelegten Daten, gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die betroffenen Tierarzneimittel vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen in der Produktinformation (siehe Anhang III) insgesamt weiterhin positiv ist.

Begründung für die Änderung der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Kennzeichnung und Packungsbeilage)

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CVMP berücksichtigte das Befassungsverfahren gemäß Artikel 82 der Verordnung (EU) 2019/6 für Tierarzneimittel, die Albendazol als Einzelwirkstoff enthalten und als Suspension zum Eingeben mit Dosen oder unteren Dosisgrenzwerten von 3,75 bis 5 mg Albendazol pro kg Körpergewicht

erhältlich sind, um eine angemessene Wirksamkeit gegen gastrointestinale Nematoden bei Schafen zu gewährleisten und gleichzeitig das Risiko für eine Resistenz gegen Albendazol zu begrenzen.

- Der CVMP überprüfte die verfügbaren Daten zur Untermauerung des Dosierungsschemas, des Rückstandsabbaus, des Umweltrisikos, der Sicherheit bei den Zieltierarten und des Risikos einer Antiparasitikum-Resistenz.
- Der CVMP stellte fest, dass Tierarzneimittel, die Albendazol als Einzelwirkstoff enthalten und als Suspension zum Eingeben für Schafe erhältlich sind, seit Jahrzehnten zugelassen sind.
- Der CVMP berücksichtigte, dass Albendazol ein Breitband-Anthelminthikum der Benzimidazol-Klasse ist. Albendazol enthaltende Tierarzneimittel werden seit Jahrzehnten sehr häufig bei Rindern, Schafen, Ziegen, Schweinen, Kaninchen, Vögeln, Hunden und Katzen angewendet. Bei Wiederkäuern, insbesondere bei Schafen, werden Albendazol enthaltende Tierarzneimittel zur Behandlung gegen gastrointestinale Nematoden, Lungenwürmer, Bandwürmer und adulte Leberegel angewendet. Allerdings wurde in ganz Europa über neu auftretende Benzimidazol-Resistenz bei gastrointestinalen Nematoden bei Schafen berichtet.
- Der CVMP berücksichtigte, welches Dosierungsschema (Dosisrate, Dosierungsintervall und Behandlungsdauer) für Tierarzneimittel mit Dosen oder unteren Dosisgrenzwerten von 3,75 bis 5 mg Albendazol/kg Körpergewicht geeignet wäre, um eine angemessene Wirksamkeit gegen gastrointestinale Nematoden bei Schafen zu gewährleisten und gleichzeitig das Risiko der Entwicklung einer Albendazol-Resistenz einzuschränken.
- In Anbetracht der vorstehenden Erwägungen und auf der Grundlage der verfügbaren Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass die Dosen der betreffenden Tierarzneimittel überarbeitet werden müssen.
- Um das Risiko der Entwicklung einer Resistenz gegen Albendazol zu minimieren und eine maximale Wirksamkeit zu gewährleisten, empfahl der CVMP eine Dosis von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht für die Behandlung gastrointestinaler Nematoden bei Schafen. Diese Anpassung optimiert die Wirksamkeit, ohne die Sicherheit zu gefährden, und steht im Einklang mit den besten parasitologischen Vorgehensweisen zur Verzögerung der Entwicklung einer Anthelmintika-Resistenz.
- Es ist nicht zu erwarten, dass die Anpassung der Dosis auf 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht zur Behandlung gastrointestinaler Nematoden bei Schafen als Zieltierart aufgrund von Bedenken hinsichtlich einer Resistenz Auswirkungen auf die Sicherheit bei der Zieltierart, die Sicherheit der Anwender oder die Verbrauchersicherheit hat oder neue Bedenken hinsichtlich der Umweltsicherheit aufwirft. Diese Schlussfolgerung wird ferner durch die Tatsache gestützt, dass eine Dosis von 7,5 mg Albendazol/kg Körpergewicht bei allen betreffenden Tierarzneimitteln bereits in einer anderen Indikation, d. h. zur Behandlung eines Befalls mit *Fasciola hepatica* bei Schafen, zugelassen ist.
- Der CVMP erachtete es als sinnvoll, zusätzliche Informationen in die Produktinformation aufzunehmen, d. h. entsprechende Warnhinweise als ergänzende Risikomanagementmaßnahme, um das Entstehen und die Ausbreitung resistenter Nematodenpopulationen weiter zu verringern.

CVMP-Gutachten

Der CVMP ist daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tierarzneimitteln, die Albendazol als Einzelwirkstoff enthalten und als Suspension zum Eingeben für Schafe erhältlich sind, vorbehaltlich der in Anhang III beschriebenen Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt der CVMP die Änderung der Zulassungsbedingungen für Tierarzneimittel, die Albendazol als Einzelwirkstoff enthalten und als Suspension zum Eingeben für Schafe erhältlich sind.

Anhang III

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen

Hinweis:

Diese in die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmenden Änderungen sind das Ergebnis des Befassungsverfahrens.

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen

Die bestehende Produktinformation ist entsprechend zu ändern (Einfügen, Ersetzen oder Streichen des Textes), um den vereinbarten Wortlaut wie unten angegeben wiederzugeben.

A. Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels

3.4 Besondere Warnhinweise (QRD-Template v9.1)/**4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart** (QRD-Template v8.2)

Bei allen Tierarzneimitteln ist der folgende Hinweis hinzuzufügen und der bestehende veraltete Wortlaut (falls zutreffend) durch folgenden Text zu ersetzen:

Die unnötige Anwendung antiparasitärer Tierarzneimittel kann den Resistenzselektionsdruck erhöhen und zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Die Entscheidung über die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf einer Bestätigung der Parasitenart und der Belastung oder des Infektionsrisikos basierend auf den epidemiologischen Merkmalen der jeweiligen Herde/des jeweiligen Bestandes beruhen.

Die wiederholte Anwendung über einen längeren Zeitraum, insbesondere bei Anwendung derselben Wirkstoffklasse, erhöht das Risiko einer Resistenzentwicklung. Innerhalb einer Herde/eines Bestandes ist die Aufrechterhaltung von Empfindlichkeitsrefugien unerlässlich, um dieses Risiko zu verringern. Eine systematisch angewendete intervallbasierte Behandlung und die Behandlung einer ganzen Herde/eines ganzen Bestands sind zu vermeiden. Stattdessen sollten, sofern machbar, nur ausgewählte einzelne Tiere oder Untergruppen behandelt werden (gezielte selektive Behandlung). Dies sollte mit angemessenen Haltungsmaßnahmen und einem angemessenen Weidemanagement kombiniert werden. Für jede spezifische Herde/jeden spezifischen Bestand sind Empfehlungen vom zuständigen Tierarzt einzuholen.

Eine Resistenz gegen Benzimidazole (einschließlich Albendazol) wurde bei *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* and *Trichostrongylus* spp. bei kleinen Wiederkäuern in ganz Europa berichtet. Bei *H. contortus* wurde Multiresistenz gegen Benzimidazole, Imidazothiazole und makrozyklische Lactone berichtet, ebenso wie eine übergreifende Resistenz gegen alle Benzimidazole.

Bei der Anwendung dieses Tierarzneimittels sind gegebenenfalls lokale Informationen über die Empfindlichkeit der Zielparasiten zu berücksichtigen.

Es wird empfohlen, Resistenzverdachtsfälle mithilfe einer geeigneten diagnostischen Methode (z. B. Test auf Reduktion der Anzahl der Eier in den Fäzes, FECRT) weiter zu untersuchen.

Eine bestätigte Resistenz sollte dem Zulassungsinhaber oder den zuständigen Behörden gemeldet werden.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung (QRD-Template v9.1)/**4.9 Dosierung und Art der Anwendung** (QRD-Template v8.2)

Bei allen Tierarzneimitteln ist das aktuelle Dosierungsschema für die Behandlung gastrointestinaler Nematoden bei Schafen durch folgenden Wortlaut zu ersetzen:

Schafe:

Gastrointestinale Nematoden: 7,5 mg Albendazol pro kg Körpergewicht als einmalige Behandlung.

Für den Fall, dass in der Produktinformation bestimmter Tierarzneimittel spezifische Arten von Nematoden aufgeführt sind, sind diese beizubehalten.

Spezielle Empfehlungen zum Dosierungsschema bei Leberegel und Lungenwürmern sind gegebenenfalls beizubehalten.

Bei allen Tierarzneimitteln ist der folgende Hinweis hinzuzufügen und der bestehende veraltete Wortlaut (falls zutreffend) durch folgenden Text zu ersetzen:

Eine Unterdosierung könnte zu einer unwirksamen Anwendung führen und die Entwicklung von Resistenzen begünstigen.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

Die Genauigkeit der Dosiereinrichtung ist gründlich zu prüfen.

C. Packungsbeilage

6. Besondere Warnhinweise (QRD-Vorlage v9.0)/12. BESONDERE WARNHINWEISE (QRD-Vorlage v8.2)

Besondere Warnhinweise: (QRD-Template v9.0)/Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart: (QRD-Template v8.2)

Bei allen Tierarzneimitteln ist der folgende Hinweis hinzuzufügen und der bestehende veraltete Wortlaut (falls zutreffend) durch folgenden Text zu ersetzen:

Die unnötige Anwendung antiparasitärer Tierarzneimittel kann den Resistenzselektionsdruck erhöhen und zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Die Entscheidung über die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf einer Bestätigung der Parasitenart und der Belastung oder des Infektionsrisikos basierend auf den epidemiologischen Merkmalen der jeweiligen Herde/des jeweiligen Bestandes beruhen.

Die wiederholte Anwendung über einen längeren Zeitraum, insbesondere bei Anwendung derselben Wirkstoffklasse, erhöht das Risiko einer Resistenzentwicklung. Innerhalb einer Herde/eines Bestandes ist die Aufrechterhaltung von Empfindlichkeitsrefugien unerlässlich, um dieses Risiko zu verringern. Eine systematisch angewendete intervallbasierte Behandlung und die Behandlung einer ganzen Herde/eines ganzen Bestands sind zu vermeiden. Stattdessen sollten, sofern machbar, nur ausgewählte einzelne Tiere oder Untergruppen behandelt werden (gezielte selektive Behandlung). Dies sollte mit angemessenen Haltungsmaßnahmen und einem angemessenen Weidemanagement kombiniert werden. Für jede spezifische Herde/jeden spezifischen Bestand sind Empfehlungen vom zuständigen Tierarzt einzuholen.

Eine Resistenz gegen Benzimidazole (einschließlich Albendazol) wurde bei *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* and *Trichostrongylus* spp. bei kleinen Wiederkäuern in ganz Europa berichtet. Bei *H. contortus* wurde Multiresistenz gegen Benzimidazole, Imidazothiazole und makrozyklische Lactone berichtet, ebenso wie eine übergreifende Resistenz gegen alle Benzimidazole.

Bei der Anwendung dieses Tierarzneimittels sind gegebenenfalls lokale Informationen über die Empfindlichkeit der Zielparasiten zu berücksichtigen.

Es wird empfohlen, Resistenzverdachtsfälle mithilfe einer geeigneten diagnostischen Methode (z. B. Test auf Reduktion der Anzahl der Eier in den Fäzes, FECRT) weiter zu untersuchen.

Eine bestätigte Resistenz sollte dem Zulassungsinhaber oder den zuständigen Behörden gemeldet werden.

8. Dosierung für jede Tierart, Art und Dauer der Anwendung (QRD-Template v9.0) / **8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG** (QRD-Template v8.2)

Bei allen Tierarzneimitteln ist das aktuelle Dosierungsschema für die Behandlung gastrointestinaler Nematoden bei Schafen durch folgenden Wortlaut zu ersetzen:

Schafe:

Gastrointestinale Nematoden: 7,5 mg Albendazol pro kg Körpergewicht als einmalige Behandlung.

Für den Fall, dass in der Produktinformation bestimmter Tierarzneimittel spezifische Arten von *Nematoden* aufgeführt sind, sind diese beizubehalten.

Spezielle Empfehlungen zum Dosierungsschema bei Leberegel und Lungenwürmern sind gegebenenfalls beizubehalten.

Bei allen Tierarzneimitteln ist der folgende Hinweis hinzuzufügen und der bestehende veraltete Wortlaut (falls zutreffend) durch folgenden Text zu ersetzen:

Eine Unterdosierung könnte zu einer unwirksamen Anwendung führen und die Entwicklung von Resistenzen begünstigen.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden.

Die Genauigkeit der Dosiervorrichtung ist gründlich zu prüfen.