

Παράρτημα Ι

Κατάλογος εθνικά εγκεκριμένων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Αυστρία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Αυστρία	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Sudachim Ltd.,	Албендазол 2,5 %	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria						
Βουλγαρία	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Κροατία	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspenzija za goveda i ovce	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Κροατία	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspenzija za goveda i ovce	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Κροατία	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspenzija za goveda i ovce	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Κύπρος	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση
Κύπρος	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Κύπρος	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Τσεχία	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Τσεχία	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση
Τσεχία	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Τσεχία	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspense	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Τσεχία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Τσεχία	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Δανία	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	αλβενδαζόλη	19 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Δανία	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø	Valbazen Vet.	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	Denmark						
Εσθονία	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Εσθονία	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Γαλλία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Γαλλία	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	αλβενδαζόλη	19 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση
Γερμανία	aniMedica GmbH Im Südfeld 9	Albendazol 10% suspension aniMedica	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	48308 Senden-Bösensell Germany						
Γερμανία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ελλάδα	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	αλβενδαζόλη	5 mg/100 ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή (calf), πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση
Ελλάδα	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ελλάδα	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	Co Galway H62 FH90 Ireland						
Ελλάδα	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ελλάδα	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ελλάδα	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	αλβενδαζόλη	2.5 mg/100 ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή (calf), πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση
Ελλάδα	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	455 00 Greece						
Ελλάδα	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	αλβενδαζόλη	19 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή (calf), πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση
Ελλάδα	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση
Ελλάδα	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5.,	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	Hungary						
Ουγγαρία	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ουγγαρία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	αλβενδαζόλη	19 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση
Ουγγαρία	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.	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homoksor 7.,	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	Hungary						
Ιρλανδία	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ιρλανδία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ιρλανδία	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	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited	Albex 100 mg/ml oral suspension	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland						
Ιρλανδία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght,	Endospec 25 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	Dublin, 24, Ireland						
Ιρλανδία	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ιταλία	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση
Ιταλία	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	αλβενδαζόλη	50 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ιταλία	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	αλβενδαζόλη	19 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ιταλία	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma	Valbazen 100 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	00192 Italy						
Ιταλία	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	αλβενδαζόλη	19 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ιταλία	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ιταλία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ιταλία	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Λετονία	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42,	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	Kerulet, Budapest XIX, Hungary	lietošanai liellopiem un aitām					
Λετονία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Λιθουανία	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Λιθουανία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Μάλτα	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Νορβηγία	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	αλβενδαζόλη	19 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Πολωνία	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Πολωνία	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Πολωνία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Πολωνία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29,	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain						
Πορτογαλία	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Πορτογαλία	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	αλβενδαζόλη	19 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση
Πορτογαλία	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	αλβενδαζόλη	28.5 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση
Ρουμανία	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Ρουμανία	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση
Ρουμανία	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο, αίγα, wild ruminants	από στόματος χρήση
Ρουμανία	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση
Ρουμανία	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ρουμανία	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	Barcelona Spain						
Ρουμανία	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση
Ρουμανία	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο, αίγα, camel	από στόματος χρήση
Ρουμανία	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	αλβενδαζόλη	2.5 mg/100 ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση
Ρουμανία	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Σλοβακία	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5,	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	Cerman, Nitra, Slovakia						
Σλοβακία	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Σλοβακία	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	αλβενδαζόλη	19 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση
Σλοβακία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Σλοβακία	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση
Σλοβενία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Σλοβενία	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ισπανία	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ισπανία	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	αλβενδαζόλη	20 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	αλβενδαζόλη	28.5 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
Ισπανία	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	αλβενδαζόλη	19 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση
Ισπανία	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensi3n oral para ovino y caprino	αλβενδαζόλη	20 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο, αίγα	από στόματος χρήση
Ισπανία	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	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Σουηδία	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	αλβενδαζόλη	19 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	πρόβατο	από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο (Βόρεια Ιρλανδία)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	αλβενδαζόλη	25 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	H62 FH90 Ireland						
Ηνωμένο Βασίλειο (Βόρεια Ιρλανδία)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	αλβενδαζόλη	10 % w/v	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο (Βόρεια Ιρλανδία)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	αλβενδαζόλη	2.5 % w/v	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο (Βόρεια Ιρλανδία)	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	αλβενδαζόλη	10 % w/v	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο (Βόρεια Ιρλανδία)	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	αλβενδαζόλη	2.5 % w/v	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	INN	Περιεκτικό τητα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Ζωικά είδη	Οδός χορήγησης
	Tallaght D24 FH9V Ireland						
Ηνωμένο Βασίλειο (Βόρεια Ιρλανδία)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	αλβενδαζόλη	100 mg/ml	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο (Βόρεια Ιρλανδία)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	αλβενδαζόλη	2.5 % w/v	πόσιμο εναιώρημα	βοοειδή, πρόβατο	από στόματος χρήση

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλβενδαζόλη ως μοναδική δραστική ουσία υπό μορφή πόσιμου εναιωρήματος για πρόβατα (βλ. παράρτημα Ι)

Εισαγωγή

Η αλβενδαζόλη είναι μια ανθελμινθική ουσία ευρέος φάσματος της κατηγορίας της βενζιμιδαζόλης. Στα ευαίσθητα παράσιτα, οι βενζιμιδαζόλες δρουν διακόπτοντας το ενδοκυτταρικό μικροσωληναριακό σύστημα μεταφοράς με επιλεκτική πρόσδεση και πρόκληση βλάβης στην τουμπουλίνη, προλαμβάνοντας τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης και αναστέλλοντας τον σχηματισμό μικροσωληνίσκων (Plumb, 2005)¹.

Τα κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν αλβενδαζόλη χρησιμοποιούνται ευρέως εδώ και δεκαετίες σε βοοειδή, πρόβατα, αίγες, χοίρους, κουνέλια, πτηνά, σκύλους και γάτες. Στα μηρυκαστικά, και ιδίως στα πρόβατα, τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλβενδαζόλη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των γαστρεντερικών νηματωδών (GIT), των σκωλήκων του πνεύμονα, των ταινιών και των ενήλικων σκωλήκων του ήπατος. Ωστόσο, σε ολόκληρη την Ευρώπη έχει αναφερθεί αναδυόμενη ανθεκτικότητα των GIT νηματωδών των προβάτων στη βενζιμιδαζόλη (Borgsteede et al., 2007, Cernanská et al., 20063, Kaplan & Vidyashankar, 20124, Scheuerle et al., 20095).

Κατά τη διάρκεια πρόσφατης αποκεντρωμένης διαδικασίας (ES/V/0431/001/DC) που υποβλήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 18 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6, παρατηρήθηκε ότι υπάρχουν αρκετά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα στην αγορά, συμπεριλαμβανομένου του «Valbazen 1,9% Suspension zum Eingeben für Schafe», του προϊόντος αναφοράς στην προαναφερθείσα αποκεντρωμένη διαδικασία, τα οποία ενδείκνυνται για τη θεραπεία των GIT νηματωδών σε πρόβατα με δόσεις 3,75 mg-5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους, ή με χαμηλότερες οριακές δόσεις. Στην πραγματικότητα, ορισμένες επιστημονικές δημοσιεύσεις δείχνουν ότι οι δόσεις έως 5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους ενδέχεται να ενέχουν σοβαρό κίνδυνο ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας κατά των GIT νηματωδών στα πρόβατα (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

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

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

³ Cernanská D, Váradý 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 and Vidyashankar AN: An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance, Veterinary Parasitology 186, 70-78, 2012.

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

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

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

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

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

et al., 2021¹⁰, Vineer et al., 2020¹¹, Voigt et al., 2022¹²) και, επιπλέον, κίνδυνο επιλεκτικής ανάπτυξης ανθεκτικότητας στην αλβενδαζόλη στο πλαίσιο της ήδη υφιστάμενης στην Ευρώπη ανθεκτικότητας των GIT νηματωδών των προβάτων στη βενζιμιδαζόλη.

Επιπλέον, η Γερμανία παρατήρησε ότι οι δόσεις κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων αλβενδαζόλης κατά των GIT νηματωδών σε πρόβατα δεν είναι εναρμονισμένες σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση, καθώς κυμαίνονται από 3,75 έως 15 mg αλβενδαζόλης ανά kg σωματικού βάρους.

Για τους λόγους που περιγράφονται ανωτέρω, η Γερμανία έκρινε απαραίτητη την επανεξέταση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλβενδαζόλη ως μοναδική δραστική ουσία, τα οποία διατίθενται υπό μορφή πόσιμων εναιωρημάτων και ενδείκνυνται για την καταπολέμηση των GIT νηματωδών σε πρόβατα, με δόσεις των 3,75 mg - 5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους ή με χαμηλότερες οριακές δόσεις Ως εκ τούτου, η Γερμανία παρέπεμψε το θέμα στην Επιτροπή Κτηνιατρικών Φαρμάκων (CVMP) του Οργανισμού, σύμφωνα με το άρθρο 82 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6, προς το συμφέρον της Ένωσης.

Στόχος της εν λόγω επανεξέτασης ήταν η διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και η αποφυγή περιττών κινδύνων που σχετίζονται με την ανάπτυξη αντιπαρασιτικής ανθεκτικότητας. Πέραν τούτου, η Γερμανία έκρινε επίσης απαραίτητο να αξιολογηθούν οι μελέτες για τα κατάλοιπα, οι μελέτες για την ασφάλεια των ζώων-στόχων και οι μελέτες περιβαλλοντικής ασφάλειας, καθώς η πιθανή αύξηση της συνιστώμενης δόσης μπορεί να έχει επιπτώσεις για την ασφάλεια των καταναλωτών, των ζώων-στόχων και του περιβάλλοντος.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας, η επιτροπή επρόκειτο να εξετάσει ποιο δοσολογικό σχήμα αλβενδαζόλης των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται (π.χ. δοσολογία, δοσολογικό μεσοδιάστημα και διάρκεια θεραπείας), ώστε να διασφαλιστεί επαρκής αποτελεσματικότητα κατά των γαστρεντερικών νηματωδών στα πρόβατα, περιορίζοντας παράλληλα τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικότητας στην αλβενδαζόλη. Εάν κριθεί αναγκαία η αλλαγή του δοσολογικού σχήματος στα πρόβατα, θα πρέπει επίσης να προσδιοριστεί το κατάλληλο χρονικό διάστημα αναμονής και να αξιολογηθεί η πιθανή επίδραση της νέας συνιστώμενης δόσης στην ασφάλεια των ζώων-στόχων, καθώς και να αξιολογηθεί ο κίνδυνος των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων για το περιβάλλον. Σε συνέχεια του εν λόγω αιτήματος, η CVMP έκρινε επίσης απαραίτητο να αξιολογήσει τις πιθανές επιπτώσεις στην ασφάλεια του χρήστη των τυχόν προτεινόμενων αλλαγών στο δοσολογικό σχήμα.

Στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής υπέβαλαν απαντήσεις στον κατάλογο ερωτήσεων της CVMP δέκα κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ). Ορισμένοι ΚΑΚ υπέβαλαν εκτεταμένη τεκμηρίωση, βιβλιογραφικά δεδομένα και περιλήψεις, ενώ άλλοι παρείχαν λίγες μόνο πληροφορίες, οι οποίες

¹⁰ Untersweg F, Ferner V, Wiedermann S, Göller M, Hörli-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, Stuenkel 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., Zablotzki Y., Effectiveness of anthelmintic treatments in small ruminants in Germany, *Animals* 12, 1501, 2022.

περιορίζονταν κυρίως στην ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των κτηνιατρικών τους φαρμακευτικών προϊόντων.

Σημαντικό ποσοστό των αποκλειστικών και των δημοσιευμένων μελετών που υποβλήθηκαν έχουν διενεργηθεί πριν από τουλάχιστον 15–20 χρόνια και αποτυπώνουν τα επιστημονικά πρότυπα, τους τύπους ευαισθησίας στα παράσιτα και την κατάσταση ανθεκτικότητας που επικρατούσε κατά τον χρόνο χορήγησης της αρχικής άδειας κυκλοφορίας. Αντιθέτως, οι διαθέσιμες μελέτες υπό πραγματικές συνθήκες που αφορούσαν συγκεκριμένα την τρέχουσα αποτελεσματικότητα της αλβενδαζόλης στις εγκεκριμένες δόσεις ήταν σχετικά λίγες.

Προκειμένου να διευκολυνθεί η κρίσιμη αξιολόγηση και να υποστηριχθεί ο επιτυχής προσδιορισμός μιας αποτελεσματικής δόσης, η CVMP εντόπισε πρόσθετες αναφορές από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία.

Λόγω ανησυχιών που προκύπτουν από την περιορισμένη συνάφεια των ιστορικών δεδομένων, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της τρέχουσας κατάστασης έχουν ληφθεί υπόψη μόνο η βιβλιογραφία και οι μελέτες υπό πραγματικές συνθήκες (συμπεριλαμβανομένων των μελετών προσδιορισμού και επιβεβαίωσης της δόσης υπό πραγματικές συνθήκες) που δημοσιεύθηκαν ή διενεργήθηκαν από το 2011 και μετά, καθώς και οι πρόσθετες αναφορές που εντόπισε η CVMP. Καθώς η αξιολόγηση αποσκοπούσε στην αξιολόγηση της τρέχουσας αποτελεσματικότητας της αλβενδαζόλης σε δόσεις 3,75–5 mg/kg σωματικού βάρους ή σε χαμηλότερες οριακές δόσεις στο πλαίσιο της αναδυόμενης ανθεκτικότητας, η CVMP περιόρισε την αξιολόγησή της στα δεδομένα που προέκυψαν κατά τα τελευταία 15 έτη. Παρόλο που δεν ορίζεται επίσημη περίοδος διαχωρισμού των δεδομένων που αφορούν τα αντιπαρασιτικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, σε αντίθεση με τα αντιβιοτικά για τα οποία ορίζεται όριο πέντε ετών στην κατευθυντήρια γραμμή της CVMP σχετικά με την αξιολόγηση του κινδύνου που ενέχει για τη δημόσια υγεία η ανάπτυξη μικροβιακής ανθεκτικότητας λόγω της χρήσης ενός αντιμικροβιακού κτηνιατρικού φαρμάκου σε είδη ζώων που προορίζονται για την παραγωγή τροφίμων (EMA/CVMP/ΕΠΕ/706442/2013)¹³, η CVMP επιδίωξε την επίτευξη ισορροπίας μεταξύ της ηλικίας και της επιστημονικής συνάφειας των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων, αποφεύγοντας παράλληλα τον αποκλεισμό υπερβολικού αριθμού αναφορών. Το γεγονός αυτό είχε ως αποτέλεσμα την αποδοχή χρονικού πλαισίου 15 ετών.

Τα ιστορικά δεδομένα θεωρήθηκαν υποστηρικτικά για τον χαρακτηρισμό της φαρμακοκινητικής, της ασφάλειας και των γενικών προτύπων αποτελεσματικότητας, αλλά ήταν περιορισμένης σημασίας για την αξιολόγηση της τρέχουσας αποτελεσματικότητας και ανθεκτικότητας.

Η CVMP αξιολόγησε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ, καθώς και την πρόσθετη βιβλιογραφία που προσδιορίστηκε από την CVMP για τα κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν αλβενδαζόλη υπό μορφή πόσιμων εναιωρημάτων τα οποία έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία γαστρεντερικών νηματοδών σε πρόβατα, σε δόσεις των 3,75–5 mg/kg σωματικού βάρους ή σε χαμηλότερες οριακές δόσεις.

Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Οκτώ ΚΑΚ υπέβαλαν στοιχεία για την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών τους προϊόντων, ενώ επτά εξ αυτών υπέβαλαν επίσης τις αντίστοιχες προδιαγραφές του προϊόντος.

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](#)

Μολονότι τα σκευάσματα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων διαφέρουν ως προς τη σύνθεση και τις προδιαγραφές των εκδόχων, όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα περιέχουν την ίδια δραστική ουσία και χορηγούνται μέσω της ίδιας οδού.

Τα περισσότερα από τα απαριθμούμενα έκδοχα θεωρήθηκαν γενικά ως μη δραστικά από φαρμακολογική άποψη, δηλαδή στις συνθέσεις που παρασχέθηκαν δεν εντοπίστηκαν έκδοχα που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση. Με βάση τα παραπάνω, τα έκδοχα αυτά δεν αναμενόταν να επηρεάσουν την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό ή την απέκκριση της δραστικής ουσίας, ούτε να ασκήσουν σημαντική επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα και τη φαρμακοκινητική που σχετίζεται με το σκεύασμα.

Ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη των γνωστών ιδιοτήτων ορισμένων εκδόχων που περιέχονται σε ορισμένα σκευάσματα, δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς η πιθανότητα επίδρασης στο φαρμακοκινητικό προφίλ. Παρόλα αυτά, τα εν λόγω σκευάσματα κυκλοφορούν εδώ και πολλά χρόνια στην αγορά και, σε ορισμένες περιπτώσεις, υποστηρίζονται από ειδικά φαρμακοκινητικά δεδομένα του προϊόντος (βλ. παράγραφο σχετικά με τη φαρμακοκινητική παρακάτω).

Λαμβανομένης υπόψη της εκτεταμένης παρουσίας των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων στην αγορά, τυχόν υποθετική επίδραση του εκδόχου στη φαρμακοκινητική δεν αναμενόταν να μεταφραστεί σε συναφή, από κλινική άποψη, επίδραση στην αποτελεσματικότητα. Ως εκ τούτου, οι παρατηρηθείσες διαφορές στη σύνθεση των εκδόχων δεν θεωρήθηκε ότι έχουν κλινικά σημαντικό αντίκτυπο στη συστηματική έκθεση και η CVMP έκρινε επιστημονικά αιτιολογημένο τον καθορισμό και την εφαρμογή ενιαίου δοσολογικού σχήματος για όλα τα σκευάσματα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλο που δεν υπέβαλαν όλοι οι ΚΑΚ τη σύνθεση και τις προδιαγραφές των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, η απουσία αυτών των δεδομένων δεν αναμενόταν να επηρεάσει τη συνολική αξιολόγηση ή τα συμπεράσματα που συνάχθηκαν.

Φαρμακοκινητική

Πέντε ΚΑΚ υπέβαλαν πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοκινητική της από του στόματος χορηγούμενης αλβενδαζόλης, οι οποίες περιλάμβαναν αποκλειστικά δεδομένα και αναφορές από τη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία. Συνολικά, οι αποκλειστικές μελέτες ήταν σχετικά παλαιές, κάτι το οποίο συνάδει με το ότι τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλβενδαζόλη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας από τη δεκαετία του 1960. Ωστόσο, η ηλικία των μελετών γενικά δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική μιας ουσίας· μόνο οι αναλυτικές μέθοδοι μπορεί να έχουν βελτιωθεί με την πάροδο του χρόνου. Ως εκ τούτου, στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, τα υποβληθέντα δεδομένα θεωρήθηκαν έγκυρα.

Σε ορισμένες από τις υποβληθείσες μελέτες ή δημοσιεύσεις σχετικά με τη φαρμακοκινητική χρησιμοποιήθηκαν καθαρή αλβενδαζόλη ή διάφορα εγκεκριμένα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που ως δραστική ουσία περιέχουν αλβενδαζόλη. Επισημαίνεται ότι οι μελέτες και οι δημοσιεύσεις ήταν ανεξάρτητες η μία από την άλλη και διενεργήθηκαν σε διαφορετικές τοποθεσίες από διαφορετικούς ερευνητές χρησιμοποιώντας διαφορετικό εξοπλισμό. Ως εκ τούτου, η μεταβλητότητα των φαρμακοκινητικών παραμέτρων εντός της ίδιας δοσολογίας θα μπορούσε να οφείλεται στα διαφορετικά σκευάσματα.

Τα δεδομένα βιοϊσοδυναμίας δεν κατέδειξαν σημαντική επίδραση των διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων στη συστηματική έκθεση όταν χορηγήθηκαν πανομοιότυπες δόσεις. Αυτό καταδείχθηκε σε

μελέτες βιοϊσοδυναμίας που υποβλήθηκαν από δύο ΚΑΚ (όπου αξιολογήθηκαν τρία κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα με περιεκτικότητα 7,5 mg/kg σωματικού βάρους και δύο με 10 mg/kg σωματικού βάρους, αντίστοιχα). Μια άλλη μελέτη αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική και την αποτελεσματικότητα δύο εγκεκριμένων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων σε δόση 7,5 mg/kg σωματικού βάρους, καταδεικνύοντας συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα κατά των παρασίτων *F. hepatica*, *O. melurcincta*, *T. colubriformis*, και *N. battus*.

Επιπλέον, τέσσερις δημοσιευμένες βιβλιογραφικές αναφορές (1991-2004) συμπλήρωσαν τα αποκλειστικά δεδομένα. Δύο μελέτες αξιολόγησαν τη φαρμακοκινητική της καθαρής αλβενδαζόλης αντί της φαρμακοκινητικής των εγκεκριμένων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων. Οι Swarnkar *et al.*, (1998)¹⁴ διερεύνησαν τη φαρμακοκινητική της από του στόματος χορηγούμενης και της χορηγούμενης στη μεγάλη κοιλία αλβενδαζόλης, σε δόση 5 mg/kg σωματικού βάρους, παρατηρώντας αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της αλβενδαζόλης που χορηγείται μέσω της μεγάλης κοιλίας. Οι Galtier *et al.*, (1991)¹⁵ εξέτασαν τον μεταβολισμό της από του στόματος χορηγούμενης αλβενδαζόλης, της χορηγούμενης ενδοφλεβίως ή της χορηγούμενης μέσω της μεγάλης κοιλίας, σε δόσεις έως 3,8 mg/kg σωματικού βάρους, αποδεικνύοντας ότι η αλβενδαζόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης.

Σε δύο περαιτέρω δημοσιεύσεις διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της φαρμακοκινητικής της αλβενδαζόλης του πλάσματος και της κλινικής αποτελεσματικότητας σε μολυσμένα ζώα. Οι Moreno *et al.*, (2004)¹⁶ εξέτασαν δύο διαφορετικές δοσολογίες, 3,8 mg/kg σωματικού βάρους και 7,5 mg/kg σωματικού βάρους και παρατήρησαν μια αναλογική σχέση μεταξύ της χορηγούμενης δόσης αλβενδαζόλης και των μετρηθεισών συγκεντρώσεων στο πλάσμα αμφοτέρων των μεταβολιτών αλβενδαζόλης. Με τη δόση των 7,5 mg/kg σωματικού βάρους παρατηρήθηκε αύξηση άνω του 100% στις τιμές AUC του ανθελμινθικού ενεργού μεταβολίτη (σουλφοξείδιο της αλβενδαζόλης) στο πλάσμα, σε σύγκριση με τη δόση των 3,8 mg/kg σωματικού βάρους. Η υψηλότερη και παρατεταμένη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, όπως μετρήθηκε μετά τη θεραπεία με 7,5 mg/kg σωματικού βάρους, είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προτύπου αποτελεσματικότητας (η οποία υπολογίστηκε βάσει τόσο του αριθμού των αβγών στα κόπρανα όσο και του αριθμού των ενήλικων σκωλήκων) κατά των περισσότερων γαστρεντερικών νηματωδών που μελετήθηκαν, σε σύγκριση με το αποτέλεσμα που προέκυψε με τη χαμηλότερη δόση. Η χαμηλή νηματωδοκτόνος δραστηριότητα (< 24 %) που παρατηρήθηκε κατά των υπό διερεύνηση γαστρεντερικών νηματωδών υποδηλώνει υψηλό επίπεδο ανθεκτικότητας στη δόση αλβενδαζόλης των 3,8 mg/kg σωματικού βάρους. Συμπερασματικά, η χορήγηση υψηλότερης δόσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε υψηλότερη έκθεση και σε βελτίωση της αποτελεσματικότητας (κάτι που θα μπορούσε να είναι σημαντικό για την αποτελεσματικότητα κατά των λιγότερο ευαίσθητων ελμινθών).

Στη δεύτερη μελέτη, οι Lanusse *et al.*, (1995)¹⁷ χαρακτήρισαν την κινητική της αλβενδαζόλης, της φαινβενδαζόλης και της οξφενδαζόλης στο πλάσμα μετά την από του στόματος χορήγησή τους (5 mg/kg σωματικού βάρους) σε ενήλικα πρόβατα. Συνολικά, καταδείχθηκε ότι το σουλφοξείδιο της αλβενδαζόλης παρουσίασε ταχύτερη απορρόφηση και υψηλότερη C_{max} από την οξφενδαζόλη και

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

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

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

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

μειώθηκε σχετικά γρήγορα στο πλάσμα, φθάνοντας σε μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις 60 ώρες μετά τη χορήγηση αλβενδαζόλης.

Από τα φαρμακοκινητικά δεδομένα μπορούν να εξαχθούν σημαντικά συμπεράσματα. Είναι γνωστό ότι η αλβενδαζόλη είναι προφάρμακο και η δραστική μορφή της είναι το σουλφοξείδιο της αλβενδαζόλης, το οποίο σχηματίζεται στο ήπαρ. Η αύξηση της δόσης αλβενδαζόλης στα πρόβατα συνδέεται με αυξημένη έκθεση των προβάτων σε μεταβολίτες στο πλάσμα (Moreno et al., 2004)¹⁶. Επιπλέον, η εργασία των Moreno et al. κατέδειξε άμεση σχέση μεταξύ της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του φαρμάκου και της ανθελμινθικής αποτελεσματικότητας κατά των ανθεκτικών νηματωδών στη βενζιμιδαζόλη στα πρόβατα. (2004)¹⁶. Μολονότι δεν πρόκειται για κλασική φαρμακοκινητική μελέτη, ήταν ωστόσο δυνατόν να καταδειχθεί ότι η αύξηση της δόσης αλβενδαζόλης στα πρόβατα συνδέεται σαφώς με ενισχυμένη έκθεση σε μεταβολίτες στο πλάσμα και υψηλότερη συγκέντρωση φαρμάκου, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη αποτελεσματικότητα.

Δοσολογικό σχήμα εγκεκριμένων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων

Όσον αφορά το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων, όλα τα οικεία κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι εγκεκριμένα για εφάπαξ χορήγηση, ανεξάρτητα από τη δόση τους. Στην τεκμηρίωση που υπέβαλαν οι ΚΑΚ δεν συμπεριλήφθηκαν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι το εν λόγω μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων ενδέχεται να μην είναι κατάλληλο. Επιπλέον, από την επιστημονική βιβλιογραφική έρευνα που διενεργήθηκε δεν προέκυψαν δεδομένα που να υποδεικνύουν ότι ένα εναλλακτικό μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων θα παρείχε βελτιωμένη αποτελεσματικότητα. Κατά συνέπεια, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η εφάπαξ χορήγηση δεν είναι κατάλληλη. Ως εκ τούτου, η εφάπαξ χορήγηση αλβενδαζόλης δεν συζητείται περαιτέρω και η επακόλουθη αξιολόγηση του δοσολογικού σχήματος επικεντρώνεται στην καταλληλότητα του επιπέδου της δόσης.

Προσδιορισμός δόσης / Επιβεβαίωση δόσης

Υποβλήθηκαν αρκετές αποκλειστικές προκλινικές μελέτες σχετικά με τον προσδιορισμό της δόσης και την επιβεβαίωση της δόσης, ορισμένες από τις οποίες διενεργήθηκαν υπό πραγματικές συνθήκες σε πρόβατα και πιθανώς να προέρχονταν από τις αρχικές διαδικασίες χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Δεδομένου ότι τα περισσότερα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας παραπομπής κυκλοφορούν στην αγορά εδώ και πολλά χρόνια, καμία από τις αποκλειστικές μελέτες που υποβλήθηκαν δεν ήταν ηλικίας κάτω των 22 ετών.

Οι μελέτες αξιολόγησαν τις δόσεις αλβενδαζόλης των 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 ή 7,6 mg ανά kg σωματικού βάρους και κάλυπταν ποικιλία GIT νηματωδών, συμπεριλαμβανομένων των συνηθέστερων γενών *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* και *Cooperia*. Συνολικά, οι περισσότερες μελέτες κατέδειξαν ποσοστά αποτελεσματικότητας άνω του 90% για τα περισσότερα GIT νηματώδη κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων. Ωστόσο, ακόμη και αυτές οι παλαιές μελέτες κατέδειξαν ότι οι χαμηλές δόσεις των 2,5, 3,5 και 3,8 mg/kg σωματικού βάρους πέτυχαν διάφορα επίπεδα αποτελεσματικότητας, κάτω από το αναγκαίο όριο του 90 %, κατά του παρασίτου *Oesophagostomum colcolbianum* (L3, L4, ενήλικο), το οποίο φαίνεται να είναι το λιγότερο ευαίσθητο GIT νηματώδες στην αλβενδαζόλη. Παρόλο που οι μελέτες δεν διεξήχθησαν σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές, οι περισσότερες θεωρήθηκαν αποδεκτές από την άποψη του σχεδιασμού της μελέτης.

Μια μελέτη επιβεβαίωσης της δόσης που διενεργήθηκε από την Zoetis γύρω στο 1991 κατέδειξε ότι η δόση των 7,6 mg αλβενδαζόλης ανά kg σωματικού βάρους ήταν επαρκώς αποτελεσματική κατά των ανθεκτικών στη θειαβενδαζόλη στελεχών (με τιμές αποτελεσματικότητας 100 % και 99,7 % κατά του *H. contortus* και του *T. colubriformis*, αντίστοιχα), ενώ η δόση των 5,7 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους δεν είχε επαρκή επίδραση (91 % και 89,6 % αποτελεσματικότητα κατά του *H. contortus* και του *T. colubriformis*, αντίστοιχα). Παρόλο που ο σχεδιασμός της μελέτης είναι παρωχημένος και περιλάμβανε μικρές ομάδες ζώων προς θεραπεία, τα αποτελέσματα θεωρούνται υποστηρικτικά.

Σε μεταγενέστερη δημοσίευση, οι Moreno *et al.*, 2004¹⁶ εξέτασαν την αποτελεσματικότητα δύο δόσεων αλβενδαζόλης (3,8 και 7,5 mg/kg σωματικού βάρους) μέσω της καταμέτρησης των αυγών, καθώς και μέσω της μέτρησης των μεταβολιτών αλβενδαζόλης στο πλάσμα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα υψηλότερα επίπεδα μεταβολιτών στο πλάσμα σχετίζονται με υψηλότερη αποτελεσματικότητα. Η δόση των 7,5 mg/kg σωματικού βάρους πέτυχε πάνω από 49,1 % μείωση στα ηρόβια που είχαν μολυνθεί από ανθεκτικά στη βενζιμιδαζόλη νηματώδη, σε σύγκριση με μείωση κατά 27 % μετά τη χορήγηση της δόσης των 3,8 mg/kg σωματικού βάρους. Παρά τη μεγάλη διακύμανση των τιμών αποτελεσματικότητας με παρόμοιες τιμές C_{max} , τα δεδομένα από τους Moreno *et al.*, 2004¹⁶ υποδεικνύουν ότι υψηλότερες τιμές C_{max} συνεπάγονται αυξημένη αποτελεσματικότητα, η οποία μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση υψηλότερης δόσης αλβενδαζόλης. Οι διαφορές στην αποτελεσματικότητα μπορούν να αποδοθούν σε διάφορους παράγοντες, όπως η τεχνητή ή φυσιολογική λοίμωξη, η περιοχή στην οποία διενεργήθηκε η μελέτη και το επίπεδο ανθεκτικότητας του παρασίτου.

Δεδομένου ότι οι μελέτες διενεργήθηκαν πριν από περισσότερες από δύο δεκαετίες και, κατά συνέπεια, η πραγματική κατάσταση όσον αφορά την ανθεκτικότητα δεν μπορούσε να ληφθεί υπόψη, παραμένει αβέβαιο σε ποιον βαθμό τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τις εν λόγω μελέτες μπορούν να εφαρμοστούν στην τρέχουσα κατάσταση. Ενώ η αποτελεσματικότητα των δόσεων που κυμαίνονται από 3,75 έως 5 mg/kg σωματικού βάρους επιβεβαιώθηκε κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας πριν από περισσότερα από είκοσι χρόνια, η αποτελεσματικότητα αυτών των δόσεων κατά την ως άνω χρονική περίοδο δεν εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας παραπομπής.

Συνολικά, τα συμπεράσματα που συνήχθησαν από τις υποβληθείσες μελέτες προσδιορισμού και επιβεβαίωσης της δόσης ενδέχεται να μην είναι πλέον έγκυρα, καθώς δεν υποβλήθηκαν σε δοκιμή δόσεις υψηλότερες από 5 mg/kg σωματικού βάρους, οι μελέτες είναι ηλικίας άνω των 20 ετών και, υπό το πρίσμα των σύγχρονων δεδομένων, παρουσιάζουν περιορισμούς ως προς τον σχεδιασμό τους.

Αποτελεσματικότητα / Ανθεκτικότητα

Μηχανισμοί ανθεκτικότητας

Παρασχέθηκαν διάφορες δημοσιεύσεις σχετικά με τους μηχανισμούς ανάπτυξης ανθεκτικότητας, ιδίως όσον αφορά την ανίχνευση πολυμορφισμών μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (SNP) στα κωδικόνια 167, 198 και 200 του γονιδίου β-τουμπουλίνης των παρασίτων *Haemonchus contortus* (Barrère *et al.*, 2012¹⁸, Claerebout *et al.*, 2020⁶), *Teladorsagia circumcincta* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹,

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.

Martínez-Valladares et al., 2012²⁰, Claerebout et al., 2020⁶) και *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros et al., 2017¹⁹, Claerebout et al., 2020⁶). Οι SNP που σχετίζονται με ανθεκτικότητα στη βενζιμιδαζόλη είναι επαρκώς χαρακτηρισμένοι.

Η ανθεκτικότητα των νηματωδών στη βενζιμιδαζόλη μπορεί να οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί τη θέση-στόχο. Ωστόσο, η ίδια μετάλλαξη δεν φαίνεται να προκαλεί ανθεκτικότητα του τρηματώδους παρασίτου *Fasciola hepatica* στην τρικλαβενδαζόλη (Wilkinson et al., 2012)²¹. Επιπλέον, σε ένα ίδιο είδος σκωλήκων, διαφορετικές μεταλλάξεις μπορούν να οδηγήσουν σε ανάπτυξη ανθεκτικότητας στο ίδιο ανθελμινθικό. Για παράδειγμα, η ανθεκτικότητα του *Haemonchus contortus* στη βενζιμιδαζόλη μπορεί να προκληθεί από μετάλλαξη φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη στη θέση του αμινοξέος 200 του γονιδίου ισοτύπου 1 της β-τουμπουλίνης (Kwa et al., 1994)²². Ωστόσο, η συχνότητα αυτής της μετάλλαξης της θέσης που οδηγεί στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας (πολυμορφισμός μεμονωμένου νουκλεοτιδίου, SNP) ποικίλλει σημαντικά και μπορεί να είναι χαμηλή σε πληθυσμούς ανθεκτικούς στη βενζιμιδαζόλη (James et al., 2009²³, Ghisi et al., 2007²⁴) που φέρουν άλλες μεταλλάξεις (π.χ. κωδικόνιο 167). Παρόλο που η γενετική επιλογή συμβάλλει στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας, οι αλλαγές στους μηχανισμούς μεταφοράς του φαρμάκου ή στον μεταβολισμό του φαρμάκου μέσα σε ένα είδος σκωλήκων ευθύνονται επίσης για τους διάφορους μηχανισμούς ανάπτυξης ανθεκτικότητας στο ίδιο ανθελμινθικό (Blackhall et al., 2008²⁵, Vokral et al., 2013²⁶). Η P-γλυκοπρωτεΐνη, μια πρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης που λειτουργεί ως αντλία εκροής διάφορων ουσιών (συμπεριλαμβανομένων της ιβερμεκτίνης, των βενζιμιδαζολών και των παραγώγων ιμιδαζοθειαζόλης), μπορεί να οδηγήσει σε πολυανθεκτικότητα αυξάνοντας την ενεργό μεταφορά φαρμακευτικών ουσιών (James et al., 2009²³, Kerboeuf et al., 2003²⁷, Xu et al., 1998²⁸).

Τα στοιχεία των Barrère et al., 2012¹⁸ έδειξαν ότι συγκεκριμένοι γονότυποι του *H. contortus*, ιδίως οι γονότυποι 200, εμπλουτίζονται επιλεκτικά με την αυξημένη έκθεση στην αλβενδαζόλη και ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (SNP) στα κωδικόνια 167 και 200 της β-τουμπουλίνης. Ωστόσο, το συμπέρασμα δεν συνάδει με τα ευρήματα των Lethwick και Luo (2017)²⁹ που αξιολόγησαν τις μεταβλητές που μπορούν να επηρεάσουν την επιλογή που αφορά την ανάπτυξη ανθεκτικότητας. Εκτός από την οδό χορήγησης και το αυτό καθαυτό σκεύασμα (αμφότερα δεν εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας παραπομπής), διαπιστώθηκε με σαφήνεια ότι η

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 accessible and resistant to anthelmintics. *Vet Parasitol.* 2013, 196(3-4):373-81.

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

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

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

χρήση χαμηλότερων δόσεων είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερη συχνότητα γονιδιακής μετάλλαξης μετά τη θεραπεία και, ως εκ τούτου, μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικότητας και ότι η υψηλή μεταβλητότητα της δόσης είναι πιο πιθανόν να οδηγήσει σε ανθεκτικότητα απ' ό,τι η χαμηλή μεταβλητότητα. Επιπλέον, εξήχθη το συμπέρασμα ότι, στα πρώιμα στάδια ανάπτυξης της ανθεκτικότητας, όταν τα ανθεκτικά γονίδια είναι ακόμη σπάνια σε έναν πληθυσμό, από τις πιθανότητες ζευγαρώματος προβλέπεται ότι τα εν λόγω γονίδια είναι σχεδόν πλήρως παρόντα στη μορφή των ετεροζυγωτών. Συνεπώς, αν οι σκώληκες αυτοί νεκρωθούν με φαρμακευτική αγωγή (δηλ. είναι ουσιαστικά υπολειπόμενοι), τότε η ανάπτυξη ανθεκτικότητας καθυστερεί, ενώ αν επιβιώσουν λόγω μη αποτελεσματικής θεραπευτικής δόσης (δηλ. είναι ουσιαστικά κυρίαρχοι) η ανθεκτικότητά τους αναπτύσσεται σχετικά γρήγορα. Ως εκ τούτου, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι οι υψηλότερες δόσεις και η χαμηλή μεταβλητότητα οδήγησαν σε καθυστέρηση της ανάπτυξης ανθεκτικότητας.

Δεδομένα αποτελεσματικότητας που παρασχέθηκαν από τους ΚΑΚ

Πέντε ΚΑΚ προσκόμισαν δεδομένα αποτελεσματικότητας ή ανθεκτικότητας, εκ των οποίων τέσσερις υπέβαλαν προκλινικές και κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αλβενδαζόλης έναντι διαφόρων παρασίτων, όπως νηματώδη της γαστρεντερικής οδού, σκώληκες του πνεύμονα, ταινίες και σκώληκες του ήπατος σε δόσεις που κυμαίνονταν από 2,5 έως 15 mg/kg σωματικού βάρους σε πρόβατα. Στις μελέτες αυτές συμπεριλήφθηκαν πρόβατα που είχαν μολυνθεί τόσο με φυσικό όσο και με τεχνητό τρόπο και η αλβενδαζόλη χορηγήθηκε από το στόμα, είτε ως εναιώρημα είτε υπό μορφή κάψουλας.

Σε όλες τις μελέτες καταδείχθηκε σταθερά ότι, ανάλογα με τα στοχευόμενα παράσιτα, για την επίτευξη επαρκούς αποτελεσματικότητας απαιτούνταν διαφορετικές δόσεις αλβενδαζόλης. Κατά των GIT νηματωδών, ακόμη και χαμηλές δόσεις έναρξης των 3,75 mg/kg σωματικού βάρους ήταν αποτελεσματικές. Ωστόσο, λόγω των διαφορετικών επιπέδων ευαισθησίας, το *Oesophagostomum collobianum* κατέδειξε τη χαμηλότερη ευαισθησία των υπό δοκιμή GIT νηματωδών στην αλβενδαζόλη, απαιτώντας τουλάχιστον 5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους για την επίτευξη επαρκούς αποτελεσματικότητας. Δόσεις των 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους και άνω κατέδειξαν αποτελεσματικότητα κοντά στο 100 % κατά των GIT νηματωδών, ανεξάρτητα από το είδος του παρασίτου. Η αποτελεσματικότητα έναντι των σκωλήκων του πνεύμονα, των ταινιών ή των σκωλήκων του ήπατος απαιτούσε υψηλότερες δόσεις (ξεκινώντας από τα 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους) για την επίτευξη επαρκούς αποτελεσματικότητας, δηλαδή για μείωση ≥ 90 %.

Επισημαίνεται ότι οι σχεδιασμοί της μελέτης δεν ήταν σύμφωνοι με την κατευθυντήρια γραμμή 13 της VICH (Αποτελεσματικότητα των ανθελμινθικών: Ειδικές συστάσεις για τα αιγοπρόβατα) όσον αφορά τον αριθμό των μολυσματικών σταδίων για την τεχνητή λοίμωξη και τα χρονικά σημεία της λοίμωξης, της θεραπείας και της αυτοψίας. Ωστόσο, οι εν λόγω προσεγγίσεις αντανάκλασαν τα τότε ισχύοντα επιστημονικά πρότυπα, λαμβανομένου υπόψη ότι η κατευθυντήρια γραμμή 13 της VICH εγκρίθηκε από την CVMP το 1999. Παρότι τα ιστορικά στοιχεία αποτελεσματικότητας των δόσεων 3,75–5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους για την καταπολέμηση των GIT νηματωδών κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος (πριν από περισσότερα από 20 χρόνια) δεν αμφισβητούνται μέχρι σήμερα, τα ανωτέρω υπογραμμίζουν για άλλη μια φορά ότι η ηλικία των μελετών περιορίζει τη συνάφειά τους προς τη συγκεκριμένη διαδικασία παραπομπής. Κατά συνέπεια, δεδομένου του στόχου της αξιολόγησης της τρέχουσας αποτελεσματικότητας των εν λόγω

δόσεων στο πλαίσιο της αναδυόμενης ανάπτυξης ανθεκτικότητας, η CVMP έλαβε υπόψη μόνο τα δεδομένα που παρήχθησαν κατά τα τελευταία 15 έτη.

Βάσει της αξιολόγησης των πληροφοριών που υποβλήθηκαν, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα υποβληθέντα δεδομένα αντικατοπτρίζουν την ηλικία και το ιστορικό πλαίσιο των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και, ως εκ τούτου, τα συμπεράσματα που εξήχθησαν τη δεδομένη χρονική στιγμή δεν είναι κατ' ανάγκη έγκυρα σήμερα. Παρότι οι μελέτες κατέδειξαν ότι η αποτελεσματική δόση κυμαίνεται μεταξύ 3,75 και 7,5 mg/kg σωματικού βάρους για διάφορα είδη παρασίτων τη δεδομένη χρονική στιγμή, η τρέχουσα κατάσταση είναι διαφορετική, καθώς η ανάπτυξη και εξάπλωση της ανθεκτικότητας των GIT νηματωδών έχει επηρεάσει σημαντικά την αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, περιορίζοντας έτσι τη συνάφεια των συμπερασμάτων προς τις σύγχρονες πραγματικές συνθήκες.

Δεδομένα αποτελεσματικότητας μετά τη θεραπεία με δόσεις 3,75–5 mg αλβενδαζόλης ανά κιλό σωματικού βάρους ή με χαμηλότερες οριακές δόσεις κατά των GIT νηματωδών στην Ευρώπη από το 2011

Συνολικά, 15 δημοσιεύσεις θεωρήθηκαν σημαντικές για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αλβενδαζόλης στα πρόβατα και συμπεριλήφθηκαν στην αξιολόγηση. Επαρκής αποτελεσματικότητα υψηλότερη από την τιμή κατωφλίου του 90 % καταδείχθηκε από τους Martinez-Valladares et al. 2012²⁰ και Rinaldi et al. 2014³⁰ μετά από χορήγηση από του στόματος 3,8-5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους. Ωστόσο, στις άλλες μελέτες παρατηρήθηκε μεταβλητή αποτελεσματικότητα³¹ σε δόσεις από 3,75 έως 5 mg αλβενδαζόλης ανά κιλό σωματικού βάρους. Ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις καταδείχθηκε επαρκής αποτελεσματικότητα κατά των GIT νηματωδών, σε άλλες περιπτώσεις η αποτελεσματικότητα ήταν ίση ή μικρότερη της τιμής κατωφλίου του 90 % και τεκμηριώθηκε ως μη βέλτιστη.

Οι υποβληθείσες μελέτες υπό πραγματικές συνθήκες διενεργήθηκαν σε ολόκληρη την Ευρώπη (Αυστρία, Βέλγιο, Εσθονία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ιταλία, Λετονία, Κάτω Χώρες, Νορβηγία, Πολωνία, Σλοβακία, Ισπανία, Σουηδία, Ελβετία και Ηνωμένο Βασίλειο). Μετά τη χορήγηση της αλβενδαζόλης στις εγκεκριμένες δόσεις των 3,75-3,8 mg/kg σωματικού βάρους και των 5 mg/kg σωματικού βάρους, τα πιο άφθονα και ανθεκτικά γένη που παρατηρήθηκαν ήταν τα *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. και *Teladorsagia* spp., τα οποία συνήθως αποτελούν τον στόχο των θεραπειών με αλβενδαζόλη. Στις εν λόγω μελέτες συμπεριλήφθηκαν πρόβατα που είχαν μολυνθεί με φυσικό και τεχνητό τρόπο, αντίστοιχα. Η αποτελεσματικότητα υπολογίστηκε με βάση τον έλεγχο της μείωσης του αριθμού των αβγών στα κόπρανα (FECRT), τα δε αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν έτι πλέον σε ορισμένες περιπτώσεις μέσω πυροαλληλούχησης των SNP στα κύτταρα των κωδικονίων 167, 198 και 200 του γονιδίου B1 της

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

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

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

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

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

τουμπουλίνης. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις, όπου υποβλήθηκαν σε δοκιμή διάφορα ανθελμινθικά, όπως λεβαμιζόλη, ιβερμεκτίνη ή μοξιδεκτίνη, παρατηρήθηκε πολυανθεκτικότητα.

Εντός των τελευταίων 15 ετών, πολλές δημοσιεύσεις ανέφεραν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα μετά την από του στόματος χορήγηση αλβενδαζόλης σε δόσεις 3,75 – 5 mg/kg σωματικού βάρους σε πρόβατα. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν την παρουσία ανθελμινθικής ανθεκτικότητας των GIT νηματωδών σε ολόκληρη την Ευρώπη, η οποία έχει εντοπιστεί συχνά σε περιοχές στις οποίες έχουν διεξαχθεί μελέτες. Αναγνωρίζεται, ωστόσο, ότι υπήρξε μεροληψία όσον αφορά την κατά προτίμηση δειγματοληψία από μεμονωμένα αγροκτήματα με υποψία ανθελμινθικής ανθεκτικότητας και οι ερευνητικές προσπάθειες ήταν μεροληπτικές στη Δυτική Ευρώπη. Οι περιφέρειες της Ανατολικής Ευρώπης φαίνεται να υποεκπροσωπούνται. Ωστόσο, δεν μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν πιθανά προβλήματα ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας κατά των GIT νηματωδών στα πρόβατα σε αυτές τις περιφέρειες της Ευρώπης, καθώς αυτό οφείλεται μάλλον στην έλλειψη σχετικών δεδομένων από αυτές τις περιοχές. Επειδή τα δεδομένα συνεχούς παρακολούθησης είναι σπάνια λόγω του κόστους και της έντασης των εργασιών διερεύνησης, καθώς και της μεταβλητής συμμόρφωσης των εκτροφέων, τα δεδομένα σχετικά με την ανθεκτικότητα υπό πραγματικές συνθήκες είναι ελάχιστα και ενδέχεται να μην αντικατοπτρίζουν πλήρως την ευρύτερη «πραγματική κατάσταση» όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των ανθελμινθικών θεραπειών των προβάτων με αλβενδαζόλη.

Για την αξιολόγηση των δεδομένων, επισημαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα υπολογίστηκε σε όλες τις μελέτες κυρίως βάσει του ελέγχου της μείωσης του αριθμού των αβγών στα κόπρανα (FECRT). Παρόλο που η μέθοδος FECRT είναι επαρκής για τον προσδιορισμό της έλλειψης αποτελεσματικότητας υπό πραγματικές συνθήκες, ο προσδιορισμός της ανθεκτικότητας θα πρέπει ιδανικά να επιβεβαιώνεται μέσω διερευνήσεων όπως η πυροαλληλούχιση για την ανίχνευση των υπεύθυνων SNP. Σε μελέτες στις οποίες διενεργήθηκε πυροαλληλούχιση σύμφωνα με τη μέθοδο FECRT, επιβεβαιώθηκαν τα δεδομένα *in vivo*. Η ανθεκτικότητα του *H. contortus* στη βενζιμιδαζόλη ανιχνεύθηκε στα κωδικόνια 167 (8 %) και 200 (92 %) του ισοτύπου 1 του γονιδίου β-τουμπουλίνης, στα κωδικόνια 198 (47 %) και 200 (43 %) του *T. circumcincta* και στο κωδικόνιο 200 (100 %) του *T. colubriformis* (Claerebout *et al.*, 2020)⁶. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, στις περισσότερες μελέτες, τη βάση για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ανθεκτικότητας αποτέλεσαν μόνο τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την εφαρμογή της μεθόδου FECRT. Η κατευθυντήρια γραμμή της Παγκόσμιας Ένωσης για την Προώθηση της Κτηνιατρικής Παρασιτολογίας (Kaplan *et al.*, 2023)³² προσδιόρισε τις προϋποθέσεις που πρέπει να πληρούνται για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ανθελμινθική ανθεκτικότητα σε περίπτωση ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας υπολογιζόμενης βάσει της μεθόδου FECRT. Στις προϋποθέσεις αυτές περιλαμβάνονται η κατάλληλη δοσολογία και χορήγηση, η χρήση κατάλληλα αποθηκευμένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος εντός της ημερομηνίας λήξης, η δειγματοληψία από τα ίδια ζώα πριν και μετά τη θεραπεία στο κατάλληλο μεσοδιάστημα, τα ορθά επισημασμένα και αποθηκευμένα δείγματα νωπών κοπράνων, το κατά πόσον η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του αριθμού των αβγών στα κόπρανα είναι κατάλληλη για τον υπολογισμό της μείωσης του αριθμού των αβγών και η καταλληλότητα των εργαστηριακών τεχνικών που εφαρμόζονται, η εκ των προτέρων τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του υπό εξέταση φαρμακευτικού προϊόντος κατά των παρασίτων-στόχων στην ελεγχόμενη δοσολογία, η διαθεσιμότητα επαρκούς αριθμού ζώων και απεκκρινόμενων αβγών, η χρήση κατάλληλων στατιστικών μεθόδων και η διασφάλιση της ποιότητας του ανθελμινθικού.

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 resilience using the faecal egg reduction test in ruminants, horses and swine. *Vet Parasitol.* 2023, 318:109936.

Τα περισσότερα από αυτά τα πρότυπα συνάδουν με την ορθή κτηνιατρική πρακτική και, παρόλο που κάτι τέτοιο δεν αναφέρεται ρητά, θεωρείται ότι οι εν λόγω προϋποθέσεις πληρούνται στο πλαίσιο μελετών με εγκεκριμένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Κατά συνέπεια, τα αποτελέσματα που βασίζονται στη μέθοδο FECRT θεωρούνται έγκυρα και κατάλληλα για την ανίχνευση της ανθεκτικότητας σε πραγματικές συνθήκες (υπό τον όρο ότι πληρούνται οι προϋποθέσεις). Μολονότι η ανθελμινθική ανθεκτικότητα επιβεβαιώθηκε βάσει των αποτελεσμάτων της ως άνω μελέτης με τη χρήση της μεθόδου FECRT, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι τουλάχιστον το 25 % του πληθυσμού των σκωλήκων πρέπει να είναι ανθεκτικό προκειμένου να λαμβάνονται αξιόπιστα αποτελέσματα, έτσι ώστε η αρχικά ασθενής ανθεκτικότητα να παραμένει μη ανιχνεύσιμη. Παρά τους περιορισμούς της FECRT, πρόκειται για μια καθιερωμένη διαγνωστική μέθοδο, η εφαρμογή της οποίας είναι εφικτή υπό πραγματικές συνθήκες.

Ωστόσο, στις περιπτώσεις που υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα, τα πορίσματα ήταν ανησυχητικά. Σε όλη την Ευρώπη, τα τελευταία 15 έτη παρατηρήθηκε αύξηση της ανάπτυξης ανθεκτικότητας, όπως αναλύεται λεπτομερέστερα κατωτέρω. Αυτό είναι ιδιαίτερα προβληματικό δεδομένου του περιορισμένου αριθμού ανθελμινθικών κατηγοριών εγκεκριμένων για τη θεραπεία GIT νηματωδών σε πρόβατα (βενζιμιδαζόλες, μακροκυκλικές λακτόνες, ιμιδαζοθειαζόλες, παράγωγα αμινοακετονιτριλίου, σαλικυλανιλίδιο). Επιπλέον, αρκετές μελέτες τεκμηρίωσαν πολυανθεκτικότητα σε όλες τις ελεγχθείσες δραστικές ουσίες (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martinez-Valladares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), περιορίζοντας σημαντικά τις θεραπευτικές εναλλακτικές λύσεις. Αυτό τεκμηριώθηκε στο πλαίσιο της γερμανικής έρευνας εθνικής εμβέλειας που διενεργήθηκε από τους Voigt *et al.*, 2022¹² από την οποία αποδείχθηκε ότι με τη χρήση βενζιμιδαζολών ή μακροκυκλικών λακτονών κατά των GIT νηματωδών στα πρόβατα προέκυψε επίπεδο αποτελεσματικότητας κάτω από την αναγκαία τιμή κατωφλίου $\geq 90\%$.

Οι Kaplan & Vidyashankar (2012)⁴ προσκόμισαν μια επισκόπηση του παγκόσμιου επιπολασμού της ανθεκτικότητας διάφορων ειδών-στόχων στα ανθελμινθικά. Παρά το γεγονός ότι η εν λόγω διαδικασία παραπομπής επικεντρώθηκε στην αποτελεσματικότητα της αλβενδαζόλης σε πρόβατα στην Ευρώπη, τα ιδιαίτερα ανεπαρκή αποτελέσματα σε μη ευρωπαϊκές χώρες όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων και την πολυανθεκτικότητα των παρασίτων εγείρουν ανησυχίες. Ενώ τα επίπεδα επιπολασμού της ανθεκτικότητας στην Ευρώπη περιγράφηκαν ως πολύ χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτά άλλων ηπείρων και χωρών, η ανθεκτικότητα στη βενζιμιδαζόλη είναι ευρέως διαδεδομένη. Η πιθανή υποδοσολογία, η επαναλαμβανόμενη χρήση της ίδιας κατηγορίας ουσιών και ο ανεπαρκής αριθμός ευαίσθητων σκωλήκων που διατηρούνται «φιλοξενούμενοι» σε έναν πληθυσμό έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας. Ως εκ τούτου, επισημαίνεται ότι η κατάσταση όσον αφορά την ανθεκτικότητα στις βενζιμιδαζόλες είναι πολύ διαφορετική σε παγκόσμιο επίπεδο. Ωστόσο, στην παρούσα διαδικασία παραπομπής ελήφθησαν υπόψη μόνο ευρωπαϊκά δεδομένα.

Επιπλέον, ένας ΚΑΚ προσκόμισε επισκόπηση των αναφορών φαρμακοεπαγρύπνησης που αφορούν περιστατικά εικαζόμενης ανεπαρκούς αναμενόμενης αποτελεσματικότητας (LEE) κατά των GIT νηματωδών σε πρόβατα που έλαβαν θεραπεία με αλβενδαζόλη κατά την περίοδο από την 1η Ιανουαρίου 2015 έως την 31η Δεκεμβρίου 2024, σε παγκόσμιο επίπεδο. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων πληροφοριών που παρασχέθηκαν στις εν λόγω αναφορές (σχετικά με τις επιβεβαιωμένες λοιμώξεις πριν από τη θεραπεία, την επιβεβαίωση της παρασίτωσης κυρίως βάσει κλινικών συμπτωμάτων αντί της

³³ Martínez-Valladares M, Geurden T, Bartram DJ, *et al.*, Resistance of gastrointestinal nematodes to the most used anthelmintics in sheep, bovine 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.

εφαρμογής παρασιτολογικών μεθόδων, την έλλειψη πληροφοριών σχετικά με πρόσθετες θεραπείες, τον ακριβή χρόνο επιτυχίας της θεραπείας και, ως εκ τούτου, το ζήτημα του κατά πόσον έχουν εντοπιστεί παράσιτα μετά τη θεραπεία λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας ή επαναλοίμωξης), δεν κατέστη δυνατό να επιβεβαιωθεί, βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης που υποβλήθηκαν από τον εν λόγω ΚΑΚ, η συσχέτιση με την ανθεκτικότητα στα ανθελμινθικά. Επιπλέον, παρόλο που δεν υπήρχαν περαιτέρω δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης από εταιρείες που ανέφεραν μειωμένη αποτελεσματικότητα, θα πρέπει να επισημανθεί ότι τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης μπορούν να παράσχουν μόνο ενδείξεις δυνητικής ανάπτυξης ανθεκτικότητας, ενώ το επίπεδο της υπό πραγματικές συνθήκες μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερο, αλλά δεν γίνεται αντιληπτό λόγω μειωμένου αριθμού αναφορών τέτοιων συμβάντων.

Συνολικά, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, ενώ τα διαθέσιμα στοιχεία καταδεικνύουν μεταβλητότητα μεταξύ των περιοχών, των θεραπειών και των αναφορών περί ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας, τα συλλογικά δεδομένα υποδεικνύουν έλλειψη σταθερής αποτελεσματικότητας στις συνιστώμενες δόσεις των 3,75 – 5 mg/kg σωματικού βάρους σε πρόβατα, καθώς και ενδείξεις πιθανής ανθεκτικότητας σε ανθελμινθικά. Τα δεδομένα που προέκυψαν από τις εν λόγω μελέτες δεν επιτύγχαναν πάντα την ελάχιστη τιμή (τιμή κατωφλίου) αποτελεσματικότητας $\geq 90\%$ που συνιστάται για την αποφυγή της ανάπτυξης ανθεκτικότητας. Παρόλο που η ανίχνευση της ανθεκτικότητας παρουσιάζει μεθοδολογικές δυσκολίες, υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι με τις προαναφερθείσες συνιστώμενες δόσεις υπάρχουν θεραπευτικές αστοχίες, όπως αποδεικνύεται από τις επιστημονικές δημοσιεύσεις και τις εκθέσεις φαρμακοεπαγρύπνησης. Ως εκ τούτου, η CVMP έκρινε ότι θα απαιτούνταν υψηλότερες δόσεις για την επίτευξη ομοιόμορφου και συγκεκριμένου επιπέδου αποτελεσματικότητας υπό τις τρέχουσες πραγματικές συνθήκες.

Δεδομένα αποτελεσματικότητας μετά τη θεραπεία με δόσεις 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους ή υψηλότερες κατά των GIT νηματωδών στην Ευρώπη από το 2011

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, για τη θεραπεία λοιμώξεων από GIT νηματώδη σε πρόβατα συνιστάται δόση 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους (6^η έκδοση Plumb). Στην Ευρώπη, λίγα μόνο κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν αλβενδαζόλη σε δόσεις 7,5 mg/kg σωματικού βάρους ή υψηλότερες έχουν εγκριθεί για την καταπολέμηση των GIT νηματωδών στα πρόβατα. Στη μελέτη Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017, ¹⁹επιβεβαιώθηκε επαρκής αποτελεσματικότητα μετά τη χορήγηση 7,5 mg αλβενδαζόλης ανά kg σωματικού βάρους σε δέκα εκμεταλλεύσεις προβάτων που είχαν μολυνθεί με φυσικό τρόπο στην Ισπανία. Επιπλέον, συχνότητες αλληλόμορφων, οι οποίες αποτελούν ένδειξη ανθεκτικότητας στη βενζιμιδαζόλη, ανιχνεύθηκαν στο *T. circumcincta* και στο *T. colubriformis* τόσο πριν όσο και μετά τη θεραπεία. Πολυμορφισμός μεμονωμένου νουκλεοτιδίου (SNP) στη θέση 200 ανιχνεύθηκε στο *T. colubriformis* σε πολλαπλά αγροκτήματα και σε υψηλή συχνότητα πριν (μεταξύ 48,5 και 87,8%) και μετά τη θεραπεία με αλβενδαζόλη (μέση τιμή στα θετικά κοπάδια=95,1%), εκτός από ένα αγρόκτημα στο οποίο επιτεύχθηκε υψηλή αποτελεσματικότητα μεταξύ 98,5 και 100%. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το αγρόκτημα με τη χαμηλότερη αποτελεσματικότητα (91,4 %) είχε πολύ χαμηλή συχνότητα SNP πριν και μετά τη θεραπεία, η οποία δεν συσχετίστηκε με τα αποτελέσματα των αγροκτημάτων που εμφάνισαν υψηλότερη συχνότητα SNP και υψηλότερα ποσοστά αποτελεσματικότητας. Σε όλα τα άλλα αγροκτήματα που παρουσίασαν εξαιρετική αποτελεσματικότητα, η συχνότητα εμφάνισης SNP ήταν αυξημένη μεταξύ των επιμέρους επιζησασών προνυμφών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι με δόση 7,5 mg/kg σωματικού βάρους επιτεύχθηκε πολύ υψηλή

αποτελεσματικότητα, κοντά στο 100 %, ανεξάρτητα από τη συχνότητα εμφάνισης SNP πριν από τη θεραπεία.

Οι Dărbăuș *et al.*, 2021³⁵ δημοσίευσαν μια μελέτη στην οποία εξετάστηκε, για σκοπούς σύγκρισης, η θεραπευτική επίδραση των 7,5 mg αλβενδαζόλης ανά kg σωματικού βάρους, χορηγούμενης από του στόματος, ή των 0,2 mg ιβερμεκτίνης ανά kg σωματικού βάρους, χορηγούμενης υποδορίως, κατά των GIT νηματωδών, σε 40 πρόβατα στη Ρουμανία μετά την αναφορά αυξημένης ανθεκτικότητας στη συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή. Παρόλο που ο κίνδυνος ανθεκτικότητας σε επίπεδο αγροκτήματος δεν περιγράφηκε αναλυτικά, σε επίπεδο ομάδας επιτεύχθηκε επαρκής αποτελεσματικότητα, της τάξεως του 99,84% μετά τη θεραπεία με αλβενδαζόλη και 99,73% μετά τη θεραπεία με ιβερμεκτίνη.

Οι Babják *et al.*, 2023³⁶ δημοσίευσαν στοιχεία σχετικά με την έλλειψη αποτελεσματικότητας μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους ή διαιρεμένη στο ήμισυ και χορηγούμενη δύο φορές με μεσοδιάστημα 6 ωρών, εφάπαξ δόση 10 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους ως εφάπαξ δόση, ή 0,2 mg/kg σωματικού βάρους ιβερμεκτίνης σε ένα εξαιρετικά ανθεκτικό αγρόκτημα προβάτων στη Σλοβακία. Επιπλέον, η μελέτη αυτή εντόπισε πολυανθεκτικότητα των GIT νηματωδών στα πρόβατα. Κατά τη δεύτερη φάση της μελέτης, μετά τη χορήγηση λεβαμιζόλης επιτεύχθηκε αποτελεσματικότητα σε ποσοστό 100%, κάτι το οποίο δεν αποτελεί έκπληξη, τούτο δε λόγω της μη διαθεσιμότητας λεβαμιζόλης στην τοπική αγορά για μεγάλο χρονικό διάστημα και, ως εκ τούτου, της απουσίας έκθεσης των νηματωδών στην εν λόγω δραστική ουσία.

Αν και υπάρχουν λίγες μόνο διαθέσιμες δημοσιεύσεις, οι μελέτες των Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărbăuș³⁵ και Babják³⁶ καταδεικνύουν σε ποιες περιπτώσεις θα ήταν επωφελής η αύξηση της δόσης αλβενδαζόλης και σε ποιες η προσαρμογή της δόσης δεν θα είχε πλέον καμία επίδραση στην αποτελεσματικότητα. Οι Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹ κατέδειξαν ότι, παρά τη συχνότητα εμφάνισης SNP σε ποσοστό 48,5–87,8% στη θέση 200 του *T. colubriformis* πριν από τη θεραπεία, η δόση των 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους πέτυχε πολύ υψηλή αποτελεσματικότητα, της τάξης σχεδόν του 100%, σε όλες σχεδόν τις ομάδες. Επισημαίνεται ότι οι συχνότητες εμφάνισης ανθεκτικών νηματωδών ήταν υψηλότερες μετά τη θεραπεία σε σύγκριση με τις συχνότητες πριν από τη θεραπεία, γεγονός που τεκμηριώνεται από τους Barrère *et al.*, 2012¹⁸. Αυτό είναι καθοριστικό, δεδομένου ότι με χαμηλότερες δόσεις τα ανθεκτικά νηματώδη που είναι λιγότερο ευαίσθητα θα επιβιώσουν, ενώ με υψηλότερες δόσεις τα εν λόγω νηματώδη θα θανατωθούν, ενώ θα επιβιώσουν μόνο ανθεκτικά στη θεραπεία νηματώδη (εφόσον υπάρχουν). Ως εκ τούτου, η συχνότητα εμφάνισης ανθεκτικών νηματωδών θα είναι υψηλότερη μετά τη θεραπεία απ' ό,τι πριν τη θεραπεία, διότι απομένουν μόνο ανθεκτικά νηματώδη. Για την πρόληψη της ανάπτυξης ανθεκτικού πληθυσμού μετά από μια τέτοια θεραπεία, η αραίωσή του με ευαίσθητο πληθυσμό είναι καθοριστικής σημασίας. Ως εκ τούτου, οι στρατηγικές διατήρησης ευπαθών παρασίτων στους ξενιστές, π.χ. μέσω στοχευμένης επιλεκτικής θεραπείας (TST) ή στρατηγικών διαχείρισης βοσκοτόπων (π.χ. μετακίνηση και στη συνέχεια χορήγηση δόσης), χρησιμοποιούνται για την επίτευξη πραγματικής αραίωσης σε βοσκοτόπους με ζώα ανθεκτικά στα νηματώδη μετά τη θεραπεία και με ζώα ευπαθή στα νηματώδη, θεωρούνται δε βασικό μέτρο για την επιβράδυνση της ανάπτυξης ανθεκτικότητας. Ο πληθυσμός των παρασίτων που «φιλοξενούνται» στους ξενιστές είναι το ποσοστό του συνολικού πληθυσμού που δεν εκτίθεται σε ανθελμινθική αγωγή. Μπορεί να πρόκειται για προνύμφες σε βοσκοτόπο και/ή σκώληκες σε ζώα που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία. Ως εκ τούτου, εάν υπάρχει

³⁵ Dărbăuș 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 Δεκ. 19, 67(4):575-581.

αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ανθεκτικότητας, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η υψηλότερη δυνατή δόση για την επίτευξη της αποτελεσματικότερης θεραπείας στα υπό θεραπεία ζώα, σε συνδυασμό με στρατηγικές όπως η στοχευμένη επιλεκτική θεραπεία (TST) και η διαχείριση βοσκοτόπων. Αυτό καταδείχθηκε επίσης από τους Dărbăuș et al., 2021³⁵ στη Δυτική Ρουμανία, γεωγραφική περιοχή στην οποία αναφέρθηκε αυξημένη ανθεκτικότητα. Παρόλο που η ανθεκτικότητα σε επίπεδο αγροκτήματος δεν περιγράφηκε λεπτομερώς, η αυξημένη δόση των 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους ήταν επαρκώς αποτελεσματική. Οι Babják et al., 2023³⁶ κατέδειξαν ότι εάν η ανθεκτικότητα έχει φτάσει σε ένα ορισμένο επίπεδο, η προσαρμογή της δόσης δεν έχει καμία επίδραση. Στη μελέτη τους, το υψηλό επίπεδο ανθεκτικότητας επιβεβαιώθηκε in vitro μέσω δοκιμής εκκόλαψης των αυγών και δοκιμής ανάπτυξης των προνυμφών, όπου με όλες τις δοκιμαστικές δόσεις θειαβενδαζόλης τα αυγά εκκολάφθηκαν (μέση τιμή εκκόλαψης άνω του 90% με τη συγκέντρωση διαχωρισμού των 0,05 μg/ml θειαβενδαζόλης) και οι προνύμφες αναπτύχθηκαν στο στάδιο L3 (περίπου 50% των προνυμφών με την οριακή συγκέντρωση των 0,08 μg/ml θειαβενδαζόλης). Επιπλέον, επιβεβαιώθηκε πολυανθεκτικότητα σε πολλά φάρμακα και αποδείχθηκε επίσης ανεπαρκής αποτελεσματικότητα της ιβερμεκτίνης. Στην ειδική αυτή περίπτωση, η χρήση λεβαμιζόλης, η οποία δεν είχε χορηγηθεί ποτέ στο παρελθόν, κατέδειξε αποτελεσματικότητα σε ποσοστό 100%. Το σενάριο αυτό καταδεικνύει αφενός τις συνέπειες της επί δεκαετίες πολύ συχνής χρήσης μιας συγκεκριμένης κατηγορίας ανθελμινθικών και, αφετέρου, ότι η μόνη λύση για την αντιμετώπιση της ανάπτυξης ανθεκτικότητας είναι η χορήγηση δραστικής ουσίας μιας κατηγορίας που έχει διαφορετικό τρόπο δράσης και η οποία, ιδανικά, δεν έχει ακόμη χρησιμοποιηθεί.

Γενική περίληψη της CVMP σχετικά με την αποτελεσματικότητα/ανθεκτικότητα και τη συνιστώμενη δοσολογία

Η ανάπτυξη ανθεκτικότητας είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Για τον λόγο αυτό, η διαχείριση του κινδύνου ανάπτυξης ανθεκτικότητας περιλαμβάνει μια σειρά αλληλένδετων μέτρων, κάτι που αποσαφηνίζει και τον λόγο για τον οποίο η εφαρμογή ενός μόνο μέτρου είναι απίθανο να στεφθεί με επιτυχία.

Μεταξύ των ευρέως γνωστών μέτρων ελέγχου, στους βασικούς παράγοντες καθυστέρησης της ανάπτυξης ανθεκτικότητας περιλαμβάνονται η πρόληψη της υποδοσολογίας, η διατήρηση ευπαθών πληθυσμών σε ζώα ξενιστές, η παρασιτολογική παρακολούθηση όταν απαιτείται θεραπεία, η αξιολόγηση του βαθμού επιτυχίας της θεραπείας και η χρήση εξαιρετικά αποτελεσματικής ανθελμινθικής θεραπείας. Λόγω του ευρέως γνωστού παγκόσμιου προβλήματος της ανθεκτικότητας των παρασίτων στις βενζιμιδαζόλες σε μικρά μηρυκαστικά, η παρούσα διαδικασία παραπομπής κινήθηκε προκειμένου να αξιολογηθεί το κατά πόσον οι εγκεκριμένες δόσεις των 3,75 – 5 mg αλβενδαζόλης ανά kg σωματικού βάρους ή χαμηλότερες οριακές δόσεις εξακολουθούν να επιτυγχάνουν επαρκή αποτελεσματικότητα κατά των γαστρεντερικών νηματωδών σε πληθυσμούς προβάτων υπό πραγματικές συνθήκες στην Ευρώπη, ή το κατά πόσον ενδέχεται να απαιτείται αυξημένη δόση για την επίτευξη επαρκούς αποτελεσματικότητας.

Αρκετές αναφορές δημοσιεύθηκαν σε ολόκληρη την Ευρώπη καταδεικνύοντας ανεπαρκή αποτελεσματικότητα κατά των GIT νηματωδών μετά τη χορήγηση 3,75 – 3,8 ή 5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους σε πρόβατα, όπως και ανθεκτικούς πληθυσμούς υπό πραγματικές συνθήκες. Στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής αξιολογήθηκαν οι αναφορές που παρασχέθηκαν από τους ΚΑΚ, ενώ διενεργήθηκε και ανεξάρτητη βιβλιογραφική έρευνα από την CVMP προκειμένου να προσδιοριστούν τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με το κατά πόσον η χορήγηση υψηλότερων δόσεων

αλβενδαζόλης θα μπορούσε να είναι επωφελής όσον αφορά την αποτελεσματικότητα υπό τις τρέχουσες πραγματικές συνθήκες χωρίς να υπονομεύεται η ανεκτικότητα των προβάτων.

Συμπερασματικά, με βάση την αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων, τα στοιχεία υποστήριξαν την ανάγκη προσαρμογής της δόσης αλβενδαζόλης για τη θεραπεία των γαστρεντερικών νηματωδών στα πρόβατα. Δεδομένου ότι οι αναφορές μετά τη χορήγηση δόσεων 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους ή υψηλότερες είναι σπάνιες, δεν κατέστη δυνατό να συναχθεί οριστική εικόνα από τις δημοσιευμένες αναφορές. Ωστόσο, μπορεί να παρατηρηθεί ότι σε πολλές περιπτώσεις η χορήγηση δόσεων 3,75 – 5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους δεν επέφερε επαρκή αποτελεσματικότητα. Η ανθεκτικότητα στην αλβενδαζόλη θα μπορούσε να είναι μια από τις αιτίες μειωμένης αποτελεσματικότητας. Από πολλές αναφορές αποδεικνύεται ότι με τη χορήγηση αυτών των χαμηλότερων δόσεων η αποτελεσματικότητα είναι μειωμένη, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνει ότι η ανθεκτικότητα έχει καταστεί σημαντικό και επίμονο πρόβλημα σε πολλές περιοχές.

Επιπλέον, η χορήγηση υψηλότερων δόσεων αλβενδαζόλης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} και, επίσης, την αύξηση του ποσοστού μείωσης των GIT νηματωδών. Μια μελέτη επιβεβαίωσης της δόσης που διενεργήθηκε από έναν από τους ενδιαφερόμενους ΚΑΚ κατέδειξε ότι οι υψηλότερες δόσεις (7,6 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους) ήταν επαρκώς αποτελεσματικές κατά των ανθεκτικών στελεχών, ενώ η συμβατική δόση δεν προκάλεσε επαρκή επίδραση. Εκτός από τα περιστατικά πολύ προχωρημένης πολυανθεκτικότητας στα φάρμακα, όπως αυτά που περιγράφονται από τους Babják *et al.*, (2023)³⁶, δεν υπήρχαν αποδεικτικά στοιχεία αποτυχίας της θεραπείας μετά τη χορήγηση 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους. Επιπλέον, τα 7,5 mg/kg σωματικού βάρους αποτελούν την καθιερωμένη δόση στις ΗΠΑ για τη θεραπεία των προβάτων από τα GIT νηματώδη και οι μελέτες των Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ και Dărbăuș (2021)³⁵ κατέδειξαν με αυτήν τη δόση αποτελεσματικότητα κοντά στο 100 % στην Ευρώπη, παρά την αναφερθείσα παρουσία ανθεκτικών νηματωδών στην προηγούμενη μελέτη. Δεν έχουν εντοπιστεί αναφορές που να καταδεικνύουν έλλειψη αποτελεσματικότητας μετά τη χορήγηση 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους ή υψηλότερων δόσεων και, επί του παρόντος, δεν υπάρχουν άλλες ανησυχίες, όπως μειωμένη ανθεκτικότητα στα ζώα-στόχους, που θα μπορούσαν να αποκλείσουν τη χρήση δόσης 7,5 mg/kg σωματικού βάρους. Ως εκ τούτου, σύμφωνα με τις βασικές αρχές παρασιτολογίας σχετικά με τη διαχείριση του κινδύνου ανάπτυξης ανθεκτικότητας στα ανθελμινθικά, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η μέγιστη αποτελεσματική δόση, η οποία ορίζεται ως η δόση πάνω από την οποία δεν υπάρχει υποψία και/ή δεν επιτυγχάνεται βελτίωση αποτελεσματικότητας. Παρόλο που τα δεδομένα των Barrère *et al.*, 2012¹⁸ έδειξαν ότι οι αυξημένες δόσεις αλβενδαζόλης που χορηγούνται μέσω της μεγάλης κοιλίας ενισχύουν επιλεκτικά τους *ανθεκτικούς γονότυπους του H. contortus*, τα δεδομένα αυτά θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω του ποσοστού αποτελεσματικότητας της τάξεως του 94 % μετά τη θεραπεία με 45 mg αλβενδαζόλης ανά kg σωματικού βάρους και, ως εκ τούτου, του περιορισμένου αριθμού νηματωδών για τον προσδιορισμό του γονοτύπου, κάτι που δηλώνεται από τους ίδιους τους συγγραφείς. Επιπλέον, τα αποτελέσματα των Leathwick και Luo (2017)²⁹ έδειξαν ότι η χρήση χαμηλότερων δόσεων με υψηλή μεταβλητότητα έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας, από άποψη γενετικής, σε σύγκριση με τη χρήση υψηλότερων δόσεων με χαμηλή μεταβλητότητα.

Ως εκ τούτου, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ανθεκτικότητας στην αλβενδαζόλη και να διασφαλιστεί η μέγιστη αποτελεσματικότητα, η CVMP συνέστησε δόση 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους για τη θεραπεία των προβάτων από τα GIT νηματώδη. Η προσαρμογή αυτή βελτιστοποιεί την αποτελεσματικότητα χωρίς να θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια και ευθυγραμμίζεται με

τις βέλτιστες πρακτικές της παρασιτολογίας για την καθυστέρηση της ανάπτυξης ανθεκτικότητας στα ανθελμινθικά.

Επιπλέον, από τα δεδομένα προκύπτει ότι ακόμη και η προσαρμογή της δόσης δεν επαρκεί από μόνη της για τον έλεγχο της ανθεκτικότητας μακροπρόθεσμα. Για τη βιώσιμη διαχείριση των παρασίτων πρέπει να εφαρμοστούν και άλλες στρατηγικές, όπως η πρόληψη της υποδοσολογίας, η συντήρηση των «φιλοξενούμενων» παρασίτων, η στοχευμένη επιλεκτική θεραπεία και η συστηματική παρασιτολογική παρακολούθηση. Τα μέτρα αυτά είναι απαραίτητα για την επιβράδυνση της επιλογής και της εξάπλωσης ανθεκτικών πληθυσμών νηματωδών. Ως εκ τούτου, η CVMP πρότεινε επίσης να τροποποιηθούν αναλόγως οι πληροφορίες προϊόντος (περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης) των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, ώστε να συμπεριληφθούν πληροφορίες σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της CVMP σχετικά με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος για τα αντιπαρασιτικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις προτεινόμενες αλλαγές της CVMP στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, στις παραγράφους 3.4 Ειδικές προειδοποιήσεις (πρότυπο QRD, έκδοση 9.1) / 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2), 3.9 Οδοί χορήγησης και δοσολογία (πρότυπο QRD, έκδοση 9.1) / 4.9 Δοσολογία και οδός χορήγησης (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2) της ΠΧΠ, βλ. παράρτημα III.

Χρόνος αναμονής

Οι μελέτες μείωσης καταλοίπων που υποβλήθηκαν για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλβενδαζόλη και εμπίπτουν στην παρούσα διαδικασία παραπομπής κατέδειξαν σημαντική ετερογένεια όσον αφορά την ποιότητα της μελέτης, τις χορηγούμενες δόσεις (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους), τον σχεδιασμό της μελέτης και τις μεθόδους αναλυτικών δοκιμών που χρησιμοποιήθηκαν. Επιπλέον, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τα δεδομένα σχετικά με τον καθορισμό των χρόνων αναμονής είναι ανομοιογενή. Με εξαίρεση τρεις μελέτες μείωσης καταλοίπων σε βρώσιμους ιστούς και μία μελέτη για το γάλα (υποβλήθηκε μόνο περίληψη αυτής), οι περισσότερες από τις υποβληθείσες μελέτες δεν συμμορφώνονται προς τις ισχύουσες κανονιστικές κατευθυντήριες γραμμές (π.χ. VICH GL48 και 49). Ειδικότερα, παρατηρήθηκαν αποκλίσεις σε βασικές πτυχές του σχεδιασμού της μελέτης (αριθμός ζώων, χρονικά σημεία δειγματοληψίας, σωματικό βάρος κ.λπ.) και των αναλυτικών μεθόδων των δοκιμών που χρησιμοποιήθηκαν. Επιπλέον, δεν υποβλήθηκαν λεπτομερείς μελέτες μείωσης καταλοίπων για όλα τα σχετικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και, σε ορισμένες περιπτώσεις, υποβλήθηκαν μόνο περιλήψεις ή δημοσιεύσεις που δεν περιείχαν τις βασικές πληροφορίες για την αξιολόγηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα δεδομένα που υποβλήθηκαν σχετικά με τα κατάλοιπα ήταν κυρίως κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού ή ανίχνευσης (LOQ/LOD), γεγονός που αποκλείει τη στατιστική ανάλυση των χρόνων αναμονής.

Από την αξιολόγηση των δεδομένων για τα κατάλοιπα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ δεν προέκυψαν πρόσθετες πληροφορίες στις υφιστάμενες άδειες κυκλοφορίας σχετικά με τους χρόνους αναμονής. Τα

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

διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν ότι οι εγκεκριμένοι χρόνοι αναμονής ενέχουν κίνδυνο για την ασφάλεια των καταναλωτών.

Στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, η CVMP ζήτησε και αξιολόγησε τα δεδομένα για τα κατάλοιπα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ, εν όψει πιθανής σύστασης ενός νέου δοσολογικού σχήματος. Ωστόσο, δεδομένου ότι η δόση που συνιστά η CVMP για τη θεραπεία των GIT νηματωδών είναι ήδη εγκεκριμένη για διαφορετική ένδειξη σε όλα τα σχετικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα (δηλαδή δεν υπάρχει σύσταση για κάποια προηγούμενη μη εγκεκριμένη δόση), η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συνιστώμενη δόση δεν αναμένεται, συνεπώς, να προκαλέσει πρόσθετες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των καταναλωτών ή να απαιτήσει αλλαγές στους καθορισμένους χρόνους αναμονής.

Ασφάλεια των ζώων-στόχων

Οι ενδιαφερόμενοι ΚΑΚ υπέβαλαν ένα μεγάλο σύνολο δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια των ζώων-στόχων, ήτοι των προβάτων. Ένας ΚΑΚ παρέσχε αποκλειστικά δεδομένα και τη συνοπτική έκθεση 2004 της CVMP – Αλβενδαζόλη (παρέκταση σε όλα τα μηρυκαστικά), ενώ ένας άλλος ΚΑΚ παρέπεμψε σε δημοσιευμένη βιβλιογραφία και παρέσχε μια ολοκληρωμένη περίληψη σχετικά με τις πιθανές ανησυχίες για την ασφάλεια των ζώων-στόχων.

Οι διαθέσιμες μελέτες για την ασφάλεια των ζώων-στόχων καλύπτουν τη εφάπαξ χορήγηση αλβενδαζόλης σε δόσεις έως και 500 mg/kg σωματικού βάρους. Η εφάπαξ χορήγηση αλβενδαζόλης σε δόσεις έως και 37,5 mg/kg σωματικού βάρους σε πρόβατα ήταν καλά ανεκτή. Ακόμη και σε επίπεδα υπερδοσολογίας της τάξης των 100 mg/kg σωματικού βάρους, η αλβενδαζόλη ήταν καλά ανεκτή, χωρίς να έχουν αναφερθεί μακροσκοπικές παθολογικές ανωμαλίες ή ιστοπαθολογικές αλλαγές. Ωστόσο, οι υψηλότερες δόσεις των 200 ή 500 mg/kg σωματικού βάρους φαίνεται να υπερβαίνουν το περιθώριο ασφάλειας της αλβενδαζόλης (παρατηρήθηκε θνησιμότητα έως 100%).

Η ασφάλεια στην αναπαραγωγή διερευνήθηκε σε τρεις μελέτες (παρουσιάστηκαν μόνο περιλήψεις), στις οποίες τα θηλυκά πρόβατα έλαβαν δόσεις έως και 15 mg/kg σωματικού βάρους. Σε δύο από αυτές τις μελέτες δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στους αμνούς και δεν περιγράφηκαν διαφορές στα ποσοστά γεννήσεων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε θεραπεία. Ωστόσο, σε μία από αυτές τις μελέτες, τα θηλυκά πρόβατα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε διαφορετικά στάδια της κύησης εμφάνισαν ορισμένες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων συγγενών ανωμαλιών και υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης θνησιγένειας σε νεογνά αμνών.

Επιπλέον, σε μελέτες ανάπτυξης των προβάτων παρατηρήθηκαν επίσης δυσπλασίες, συμπεριλαμβανομένων σπλαγχνικών, κρανιοπροσωπικών και οστικών ελαττωμάτων (συνοπτική έκθεση της CVMP, 2004). Ωστόσο, τα κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν αλβενδαζόλη περιλαμβάνουν αντίστοιχη αντένδειξη σύμφωνα με την οποία η αλβενδαζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε κυοφορούντα ζώα και, ως εκ τούτου, η πτυχή αυτή έχει αντιμετωπιστεί δεόντως. Επίσης, διερευνήθηκε η γονιμότητα των κριαριών με δόση αλβενδαζόλης έως 15 mg/kg σωματικού βάρους, χωρίς να παρατηρηθούν επιδράσεις στην ποιότητα του σπέρματος (μελέτη γονιμότητας των κριαριών, 1977).

Σε μια πρόσθετη μελέτη για την ασφάλεια των ζώων-στόχων με δύο ομάδες προβάτων ηλικίας μεταξύ 6 και 9 μηνών χορηγήθηκε στη μία ομάδα 3 φορές η συνιστώμενη δόση των 7,5 mg/kg σωματικού βάρους, ενώ στην άλλη ομάδα χορηγήθηκε 5 φορές η συνιστώμενη δόση (22,5 και 37,5 mg/kg σωματικού βάρους, αντίστοιχα) ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει αλβενδαζόλη.

Κατόπιν της εξέτασης στις 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 και 120 ώρες μετά τη θεραπεία δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ή ανεπιθύμητες επιδράσεις (παρέχεται μόνο περίληψη).

Αν και οι διαθέσιμες μελέτες σχετικά με την ανοχή στα είδη-στόχους είναι χρονολογημένες, έχουν διερευνηθεί δόσεις εκθετικά υψηλότερες από τις εγκεκριμένες και δεν έχουν προκύψει ενδείξεις δυσανεξίας. Αυτό καταδεικνύει ευρύ περιθώριο ασφάλειας, το οποίο αποδίδεται στη μεγαλύτερη επιλεκτική συγγένεια της αλβενδαζόλης με τη β-τουμπουλίνη των παρασίτων απ' ό,τι με τη β-τουμπουλίνη των θηλαστικών.

Συνολικά, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σύσταση για τη χορήγηση δόσης 7,5 mg/kg σωματικού βάρους στα πρόβατα ως είδος ζώου-στόχου δεν εγείρει ανησυχίες όσον αφορά την ασφάλεια των ζώων-στόχων. Το συμπέρασμα αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από το γεγονός ότι η δόση των 7,5 mg/kg σωματικού βάρους, για όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν αντικείμενο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, είναι ήδη εγκεκριμένη για τη θεραπεία των προβάτων από το παράσιτο *Fasciola hepatica*.

Ασφάλεια του χρήστη

Ο ΚΑΚ δεν υπέβαλε τοξικολογικές μελέτες σχετικά με την ασφάλεια του χρήστη ούτε αναθεωρημένη αξιολόγηση κινδύνου για τον χρήστη, καθώς αυτά δεν ενέπιπταν στο πεδίο των ερωτήσεων που έθεσε η CVMP στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής. Ωστόσο, στα ζητήματα ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο πλαίσιο της αξιολόγησης οφέλους-κινδύνου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων περιλαμβάνεται και η ασφάλεια του χρήστη.

Δεδομένου ότι η συνιστώμενη δόση των 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους των προβάτων κατά των GIT νηματωδών είναι ήδη εγκεκριμένη για όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που αφορά η παρούσα διαδικασία παραπομπής για μια διαφορετική ένδειξη (δηλ. για τη θεραπεία των προβάτων από τους σκώληκες του ήπατος), η ασφάλεια του χρήστη έχει ήδη αξιολογηθεί και καλύπτεται από τις υπάρχουσες άδειες κυκλοφορίας του προϊόντος. Ως εκ τούτου, σε σχέση με την αυξημένη δόση των 7,5 mg/kg σωματικού βάρους κατά τη θεραπεία από τα GIT νηματώδη δεν αναμένονται πρόσθετες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του χρήστη.

Περιβαλλοντική ασφάλεια

Ελήφθησαν απαντήσεις από τρεις ΚΑΚ, οι οποίοι υπέβαλαν αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου με τις αντίστοιχες μελέτες και παραπομπές. Τα υποβληθέντα δεδομένα αξιολογήθηκαν από την CVMP ως προς την επιστημονική τους εγκυρότητα και την κανονιστική τους καταλληλότητα όσον αφορά τις απαιτήσεις αξιολόγησης του περιβαλλοντικού κινδύνου σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές. Ως εκ τούτου, στην αξιολόγηση της CVMP χρησιμοποιήθηκαν μόνο δεδομένα από αξιόπιστες και έγκυρες μελέτες που πληρούν τα εν λόγω κριτήρια.

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρασχέθηκαν από τους ΚΑΚ, δεν προσδιορίστηκε κίνδυνος για το υδάτινο περιβάλλον. Ωστόσο, σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα που συνιστάται στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας (7,5 mg/kg σωματικού βάρους, εφάπαξ δόση αλβενδαζόλης σε πρόβατα), μπορεί να προσδιοριστεί κίνδυνος για το χερσαίο περιβάλλον και, ειδικότερα, για την πανίδα των περιττωμάτων.

Τα δεδομένα αξιολόγησης του περιβαλλοντικού κινδύνου που προσκόμισαν οι ΚΑΚ αξιολογήθηκαν από την CVMP, όπως ζητήθηκε στο πλαίσιο της παρούσας παραπομπής, εν όψει της πιθανής σύστασης για νέα δόση εκ μέρους της επιτροπής. Ωστόσο, δεδομένου ότι η συνιστώμενη από την CVMP δόση για τις ενδείξεις GIT νηματοδών είναι ήδη εγκεκριμένη για μια διαφορετική ένδειξη σε όλα τα σχετικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα (δηλ. δεν πρόκειται για σύσταση προηγούμενης μη εγκεκριμένης δόσης), η CVMP δεν έλαβε περαιτέρω υπόψη τα δεδομένα της αξιολόγησης του περιβαλλοντικού κινδύνου στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν έχουν προσδιοριστεί νέοι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι για την προτεινόμενη δόση, πέραν εκείνων που είναι ήδη γνωστοί.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Άμεσο θεραπευτικό όφελος

Η αλβενδαζόλη είναι ένας καθιερωμένος ανθελμινθικός παράγοντας ευρέος φάσματος που ανήκει στις βενζιμιδαζόλες. Ο τρόπος δράσης της είναι επαρκώς χαρακτηρισμένος και περιλαμβάνει επιλεκτική δέσμευση της β-τουμπουλίνης σε ευαίσθητους έλμινθες, με αποτέλεσμα τη διακοπή του σχηματισμού μικροσωληνίσκων, τη μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης, την εξάντληση της ενέργειας και τον θάνατο των παρασίτων.

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων εντερικών παρασιτικών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των γαστρεντερικών λοιμώξεων από ασκαρίδες, σκωλήκων του πνεύμονα, των ταινιών, καθώς και για τη θεραπεία από τους ενήλικες σκώληκες του ήπατος.

Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλβενδαζόλη και εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας παραπομπής χρησιμοποιούνται εδώ και δεκαετίες σε πρόβατα για την αποτελεσματική θεραπεία ευρέος φάσματος γαστρεντερικών νηματοδών λοιμώξεων.

Πρόσθετα οφέλη

Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλβενδαζόλη είναι καλώς ανεκτά και δεν προκαλούν σοβαρές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες στα πρόβατα ως είδος ζώου-στόχου.

Εκτίμηση κινδύνου

Η ποιότητα δεν ενέπιπτε στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας παραπομπής και, ως εκ τούτου, δεν αξιολογήθηκε ειδικώς.

Για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που εμπίπτουν στην παρούσα διαδικασία παραπομπής, έχει προσδιοριστεί κίνδυνος που υποδεικνύει ακατάλληλο δοσολογικό σχήμα, δηλαδή υπερβολικά χαμηλές δόσεις σε σχέση με την ένδειξή τους για την καταπολέμηση των γαστρεντερικών νηματοδών.

Ο κίνδυνος ακατάλληλου δοσολογικού σχήματος είναι αλληλένδετος με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ανθελμινθικής ανθεκτικότητας. Η ανθελμινθική ανθεκτικότητα στην αλβενδαζόλη περιγράφεται ικανοποιητικά.

Συνολικά, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η προσαρμογή της δόσης στα 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους στα πρόβατα ως είδος ζώου-στόχου για τη θεραπεία των γαστρεντερικών νηματοδών λόγω ανησυχιών περί ανάπτυξης ανθεκτικότητας δεν αναμένεται να έχει επιπτώσεις στην ασφάλεια των

ζώων-στόχων, στην ασφάλεια του χρήστη, στην ασφάλεια των καταναλωτών, ούτε εγείρει νέες ανησυχίες για την ασφάλεια του περιβάλλοντος. Το συμπέρασμα αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από το γεγονός ότι για όλα τα σχετικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα η δόση των 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους είναι ήδη εγκεκριμένη για μια άλλη ένδειξη σε πρόβατα, ήτοι για τη θεραπεία κατά του *Fasciola hepatica*.

Μέτρα διαχείρισης ή άμβλυνσης του κινδύνου

Με την προσαρμογή της δόσης στα 7,5 mg αλβενδαζόλης ανά kg σωματικού βάρους σε πρόβατα για τη θεραπεία τους από τα γαστρεντερικά νηματώδη, οι κίνδυνοι που σχετίζονται με έλλειψη αποτελεσματικότητας μειώνονται και η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα ανθελμινθικά θεωρείται ότι επιβραδύνεται.

Περαιτέρω μέτρα διαχείρισης του κινδύνου είναι η συμπερίληψη προειδοποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος για την αναφορά πρόσθετων στρατηγικών, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης της υποδοσολογίας, της συντήρησης των «φιλοξενούμενων» παρασίτων, της στοχευμένης επιλεκτικής θεραπείας και της συστηματικής παρακολούθησης των παρασίτων. Τα μέτρα αυτά είναι απαραίτητα για την επιβράδυνση της επιλογής και της εξάπλωσης ανθεκτικών πληθυσμών νηματωδών.

Επιπλέον, δεδομένου ότι η συνιστώμενη δόση των 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους έχει ήδη εγκριθεί σε όλα τα υπό εξέταση κτηνιατρικά φάρμακα για άλλη ένδειξη, δεν κρίθηκε απαραίτητη η λήψη περαιτέρω μέτρων για τον μετριασμό του κινδύνου όσον αφορά την ασφάλεια των καταναλωτών, την ασφάλεια των ζώων-στόχων, την ασφάλεια των χρηστών ή την περιβαλλοντική ασφάλεια.

Όλα τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που υπάρχουν ήδη στις πληροφορίες προϊόντος των υπό εξέταση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων θα παραμείνουν ως έχουν.

Αξιολόγηση της συνολικής σχέσης οφέλους-κινδύνου

Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλβενδαζόλη ως μοναδική δραστική ουσία υπό μορφή πόσιμου εναιωρήματος θεωρούνται αποτελεσματικά κατά διαφόρων παρασίτων στα πρόβατα ως ζώα-στόχοι.

Η αλβενδαζόλη είναι ένας ανθελμινθικός παράγοντας ευρέος φάσματος που ανήκει στην κατηγορία των βενζιμιδαζολών. Όπως και με οποιοδήποτε άλλο ανθελμινθικό, η αλβενδαζόλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με σύνεση και μόνο εφόσον απαιτείται για ιατρικούς σκοπούς. Επιπλέον, θα πρέπει να αποφεύγεται κάθε περιττή χρήση, η υπερβολικά μεγάλη διάρκεια θεραπείας και η υποδοσολογία.

Συνολικά, μετά την αξιολόγηση όλων των διαθέσιμων δεδομένων, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, υπό τις τρέχουσες συνθήκες που επικρατούν στην Ευρώπη, οι εγκεκριμένες δόσεις αλβενδαζόλης 3,75–5,0 mg/kg σωματικού βάρους, ή χαμηλότερες οριακές δόσεις, για τη θεραπεία γαστρεντερικών νηματωδών σε πρόβατα δεν διασφαλίζουν πλέον συνεπή και αξιόπιστη αποτελεσματικότητα και μπορεί να συμβάλουν στην περαιτέρω ανάπτυξη ανθεκτικότητας στην αλβενδαζόλη. Κατά συνέπεια, η προσαρμογή της δόσης στα 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους θεωρείται αναγκαία για τη διασφάλιση της αποτελεσματικής θεραπείας των προαναφερθεισών ενδείξεων και για τη συμβολή στην καθυστέρηση της ανάπτυξης ανθελμινθικής ανθεκτικότητας.

Επιπλέον, για τον περαιτέρω μετριασμό της εμφάνισης και εξάπλωσης ανθεκτικών πληθυσμών νηματωδών συνιστάται, ως συμπληρωματικό μέτρο διαχείρισης κινδύνου, η συμπερίληψη κατάλληλων προειδοποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος.

Η συνιστώμενη δόση των 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους είναι ήδη εγκεκριμένη για άλλη ένδειξη σε όλα τα σχετικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και δεν εντοπίστηκαν νέοι κίνδυνοι όσον αφορά την ασφάλεια των ζώων-στόχων, την ασφάλεια των καταναλωτών, την ασφάλεια των χρηστών ή την προστασία του περιβάλλοντος.

Πόρισμα σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Κατόπιν εξέτασης των λόγων της διαδικασίας παραπομπής και των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για τα υπό εξέταση κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των συνιστώμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος (βλ. παράρτημα III).

Λόγοι για την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος (περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης)

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η CVMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 82 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6 για τα κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν αλβενδαζόλη ως μοναδική δραστική ουσία υπό μορφή πόσιμου εναιωρήματος σε δόσεις 3,75-5 mg αλβενδαζόλης ανά kg σωματικού βάρους, ή χαμηλότερες οριακές δόσεις, για τη διασφάλιση της κατάλληλης αποτελεσματικότητας κατά των γαστρεντερικών νηματωδών στα πρόβατα, περιορίζοντας παράλληλα τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικότητας στην αλβενδαζόλη.
- Η CVMP εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το δοσολογικό σχήμα, τη μείωση των καταλοίπων, τον περιβαλλοντικό κίνδυνο, την ασφάλεια των ζώων-στόχων και τον κίνδυνο ανάπτυξης αντιπαρασιτικής ανθεκτικότητας.
- Η CVMP επισήμανε ότι τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλβενδαζόλη ως μοναδική δραστική ουσία υπό μορφή πόσιμου εναιωρήματος για πρόβατα έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας εδώ και δεκαετίες.
- Η CVMP έκρινε ότι η αλβενδαζόλη είναι μια ανθελμινθική ουσία ευρέος φάσματος της κατηγορίας των βενζιμιδαζολών. Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλβενδαζόλη χρησιμοποιούνται ευρέως εδώ και δεκαετίες σε βοοειδή, πρόβατα, αίγες, χοίρους, κουνέλια, πτηνά, σκύλους και γάτες. Στα μηρυκαστικά, και ιδίως στα πρόβατα, τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλβενδαζόλη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των γαστρεντερικών νηματωδών (GIT), των σκωλήκων του πνεύμονα, των ταινιών και των ενήλικων σκωλήκων του ήπατος. Ωστόσο, σε ολόκληρη την Ευρώπη έχει αναφερθεί αναδυόμενη ανθεκτικότητα των GIT νηματωδών των προβάτων στη βενζιμιδαζόλη.
- Η CVMP εξέτασε ποιο δοσολογικό σχήμα (δοσολογία, δοσολογικό μεσοδιάστημα και διάρκεια θεραπείας) θα ήταν κατάλληλο για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα με δόσεις 3,75-5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους, ή χαμηλότερες οριακές δόσεις, προκειμένου να διασφαλιστεί η

κατάλληλη αποτελεσματικότητα κατά των γαστρεντερικών νηματωδών στα πρόβατα, περιορίζοντας παράλληλα τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικότητας στην αλβενδαζόλη.

- Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω και με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι δόσεις των υπό εξέταση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να αναθεωρηθούν.
- Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ανθεκτικότητας στην αλβενδαζόλη και να διασφαλιστεί η μέγιστη αποτελεσματικότητα, η CVMP συνέστησε δόση 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους για τη θεραπεία των προβάτων από τα γαστρεντερικά νηματώδη. Η προσαρμογή αυτή βελτιστοποιεί την αποτελεσματικότητα χωρίς να θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια και ευθυγραμμίζεται με τις βέλτιστες πρακτικές της παρασιτολογίας για την καθυστέρηση της ανάπτυξης ανθεκτικότητας στα ανθελμινθικά.
- Η προσαρμογή της δόσης στα 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους στα πρόβατα ως ζωα-στόχοι για τη θεραπεία των γαστρεντερικών νηματωδών λόγω ανησυχιών ανάπτυξης ανθεκτικότητας δεν αναμένεται να έχει επιπτώσεις στην ασφάλεια των ζώων-στόχων, των χρηστών, των καταναλωτών, ούτε εγείρει νέες ανησυχίες για την περιβαλλοντική ασφάλεια. Το συμπέρασμα αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από το γεγονός ότι σε όλα τα σχετικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα έχει ήδη εγκριθεί δόση 7,5 mg αλβενδαζόλης/kg σωματικού βάρους για άλλη ένδειξη, ήτοι για τη θεραπεία των προσβεβλημένων προβάτων από το παράσιτο *Fasciola hepatica*.
- Η CVMP έκρινε χρήσιμο να συμπεριληφθούν πρόσθετες πληροφορίες στις πληροφορίες προϊόντος, δηλαδή κατάλληλες προειδοποιήσεις ως συμπληρωματικό μέτρο διαχείρισης του κινδύνου, για τον περαιτέρω μετριασμό της εμφάνισης και εξάπλωσης ανθεκτικών πληθυσμών νηματωδών.

Γνώμη της CVMP

Κατά συνέπεια, η CVMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλβενδαζόλη ως μοναδική δραστική ουσία υπό μορφή πόσιμου εναιωρήματος για πρόβατα παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος, όπως περιγράφεται στο παράρτημα III.

Ως εκ τούτου, η CVMP συνιστά την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλβενδαζόλη ως μοναδική δραστική ουσία υπό μορφή πόσιμου εναιωρήματος για πρόβατα.

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις σε σχετικές παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος

Σημείωση:

Οι παρούσες τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος είναι αποτέλεσμα της διαδικασίας παραπομπής.

Τροποποιήσεις σε σχετικές παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος

Οι υφιστάμενες πληροφορίες προϊόντος θα τροποποιηθούν (προσθήκη, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, ανάλογα με την περίπτωση) ώστε να ανταποκρίνονται στις συμφωνημένες διατυπώσεις που παρέχονται παρακάτω.

A. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

3.4 Ειδικές προειδοποιήσεις (υπόδειγμα QRD v9.1)/ 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος-στόχο (υπόδειγμα QRD v8.2)

Προσθήκη των ακόλουθων συμβουλών σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και αντικατάσταση της υπάρχουσας παρωχημένης διατύπωσης (ανάλογα με την περίπτωση) με το παρόν κείμενο:

Η περιττή χρήση αντιπαρασιτικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να αυξήσει την πίεση ανάπτυξης ανθεκτικότητας και να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η απόφαση για τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου θα πρέπει να βασίζεται στην επιβεβαίωση του παρασιτικού είδους και της προκαλούμενης επιβάρυνσης, ή του κινδύνου μόλυνσης που ενέχει για κάθε κοπάδι/σμήνος με βάση τα επιδημιολογικά του χαρακτηριστικά.

Η επανειλημμένη χρήση για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ιδίως όταν χρησιμοποιείται η ίδια κατηγορία ουσιών, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικότητας. Εντός του κοπαδιού/του σμήνους, η διατήρηση ευαίσθητων «φιλοξενούμενων» παρασίτων είναι απαραίτητη για τη μείωση του εν λόγω κινδύνου. Θα πρέπει να αποφεύγεται η συστηματικά εφαρμοζόμενη θεραπεία με βάση το χρονικό μεσοδιάστημα και η θεραπεία ολόκληρου του κοπαδιού/σμήνους. Αντ' αυτού, εάν είναι εφικτό, θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία μόνο επιλεγμένα ζώα ή υποομάδες (στοχευμένη επιλεκτική θεραπεία). Τα μέτρα αυτά πρέπει να συνδυάζονται με τα κατάλληλα μέτρα εκτροφής και διαχείρισης των βοσκοτόπων. Θα πρέπει να ζητείται καθοδήγηση από τον υπεύθυνο κτηνίατρο για κάθε συγκεκριμένο κοπάδι/σμήνος.

Ανθεκτικότητα στις βενζιμιδαζόλες (συμπεριλαμβανομένης της αλβενδαζόλης) έχει αναφερθεί σε ολόκληρη την Ευρώπη στα είδη *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* και *Trichostrongylus* spp. σε μικρά μηρυκαστικά. Έχει αναφερθεί πολυανθεκτικότητα του *H. contortus* στις βενζιμιδαζόλες, ιμιδαζοθειαζόλες και μακροκυκλικές λακτόνες, καθώς και παράπλευρη ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε όλες τις βενζιμιδαζόλες.

Για τη χρήση αυτού του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι τοπικές πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία των παρασίτων-στόχων, εφόσον είναι διαθέσιμες.

Συνιστάται η περαιτέρω διερεύνηση των περιστατικών πιθανολογούμενης ανάπτυξης ανθεκτικότητας μέσω κατάλληλης διαγνωστικής μεθόδου (π.χ. έλεγχος μείωσης του αριθμού των αυγών στα κόπρανα).

Η επιβεβαιωμένη ανθεκτικότητα θα πρέπει να αναφέρεται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή στις αρμόδιες αρχές.

3.9 Οδοί χορήγησης και δοσολογία (πρότυπο QRD, έκδοση 9.1) / 4.9 Δοσολογία και οδός χορήγησης (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Σε όλα τα σχετικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, αντικατάσταση του ισχύοντος δοσολογικού σχήματος για τη θεραπεία των προβάτων από τα γαστρεντερικά νηματώδη, με την ακόλουθη διατύπωση:

Προβατοειδή:

Γαστρεντερικά νηματούδια: 7,5 mg αλβενδαζόλης ανά kg σωματικού βάρους για εφάπαξ θεραπεία.

Σε περίπτωση που συγκεκριμένοι τύποι νηματοδών περιγράφονται λεπτομερώς στις πληροφορίες προϊόντος ορισμένων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, οι πληροφορίες αυτές θα πρέπει να διατηρούνται.

Κατά περίπτωση, για τους σκώληκες του ήπατος και τους σκώληκες του πνεύμονα θα πρέπει να τηρούνται οι συστάσεις του ειδικού δοσολογικού σχήματος.

Προσθήκη των ακόλουθων συμβουλών σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και αντικατάσταση της υπάρχουσας παρωχημένης διατύπωσης (ανάλογα με την περίπτωση) με το παρόν κείμενο:

Η υποδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε αναποτελεσματική χρήση και να ευνοήσει την ανάπτυξη ανθεκτικότητας.

Για τη διασφάλιση της ορθής δοσολογίας, το σωματικό βάρος πρέπει να προσδιορίζεται με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια.

Η ακρίβεια της δοσομετρικής συσκευής πρέπει να ελέγχεται ενδελεχώς.

C. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

6. Ειδικές προειδοποιήσεις (πρότυπο QRD v9.0) / 12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ) (πρότυπο QRD v8.2)

Ειδικές προειδοποιήσεις: (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου: (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Προσθήκη των ακόλουθων συμβουλών σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και αντικατάσταση της υπάρχουσας παρωχημένης διατύπωσης (ανάλογα με την περίπτωση) με το παρόν κείμενο:

Η περιττή χρήση αντιπαρασιτικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να αυξήσει την πίεση ανάπτυξης ανθεκτικότητας και να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η απόφαση για τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου θα πρέπει να βασίζεται στην επιβεβαίωση του παρασιτικού είδους και της προκαλούμενης επιβάρυνσης, ή του κινδύνου μόλυνσης που ενέχει για κάθε κοπάδι/σμήνος με βάση τα επιδημιολογικά του χαρακτηριστικά.

Η επανειλημμένη χρήση για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ιδίως όταν χρησιμοποιείται η ίδια κατηγορία ουσιών, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικότητας. Εντός του κοπαδιού/του σμήνους, η διατήρηση ευαίσθητων «φιλοξενούμενων» παρασίτων είναι απαραίτητη για τη μείωση του εν λόγω κινδύνου. Θα πρέπει να αποφεύγεται η συστηματικά εφαρμοζόμενη θεραπεία με βάση το χρονικό μεσοδιάστημα και η θεραπεία ολόκληρου του κοπαδιού/σμήνους. Αντ' αυτού, εάν είναι εφικτό, θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία μόνο επιλεγμένα ζώα ή υποομάδες (στοχευμένη επιλεκτική θεραπεία). Τα μέτρα αυτά πρέπει να συνδυάζονται με τα κατάλληλα μέτρα εκτροφής και διαχείρισης των βοσκοτόπων. Θα πρέπει να ζητείται καθοδήγηση από τον υπεύθυνο κτηνίατρο για κάθε συγκεκριμένο κοπάδι/σμήνος.

Ανθεκτικότητα στις βενζιμιδαζόλες (συμπεριλαμβανομένης της αλβενδαζόλης) έχει αναφερθεί σε ολόκληρη την Ευρώπη στα είδη *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* και *Trichostrongylus* spp. σε μικρά μηρυκαστικά. Έχει αναφερθεί πολυανθεκτικότητα του *H. contortus* στις βενζιμιδαζόλες, ιμιδαζοθειαζόλες και μακροκυκλικές λακτόνες, καθώς και παράπλευρη ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε όλες τις βενζιμιδαζόλες.

Για τη χρήση αυτού του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι τοπικές πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία των παρασίτων-στόχων, εφόσον είναι διαθέσιμες.

Συνιστάται η περαιτέρω διερεύνηση των περιστατικών πιθανολογούμενης ανάπτυξης ανθεκτικότητας μέσω κατάλληλης διαγνωστικής μεθόδου (π.χ. έλεγχος μείωσης του αριθμού των αυγών στα κόπρανα).

Η επιβεβαιωμένη ανθεκτικότητα θα πρέπει να αναφέρεται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή στις αρμόδιες αρχές.

8. Δοσολογία για κάθε είδος, οδός και μέθοδος χορήγησης (πρότυπο QRD, έκδοση 9.0) / 8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ (πρότυπο QRD, έκδοση 8.2)

Σε όλα τα σχετικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, αντικατάσταση του ισχύοντος δοσολογικού σχήματος για τη θεραπεία των προβάτων από τα γαστρεντερικά νηματώδη, με την ακόλουθη διατύπωση:

Προβατοειδή:

Γαστρεντερικά νηματώδη: 7,5 mg αλβενδαζόλης ανά kg σωματικού βάρους για εφάπαξ θεραπεία.

Σε περίπτωση που συγκεκριμένοι τύποι νηματωδών περιγράφονται λεπτομερώς στις πληροφορίες προϊόντος ορισμένων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, οι πληροφορίες αυτές θα πρέπει να διατηρούνται.

Κατά περίπτωση, για τους σκώληκες του ήπατος και τους σκώληκες του πνεύμονα θα πρέπει να τηρούνται οι συστάσεις του ειδικού δοσολογικού σχήματος.

Προσθήκη των ακόλουθων συμβουλών σε όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και αντικατάσταση της υπάρχουσας παρωχημένης διατύπωσης (ανάλογα με την περίπτωση) με το παρόν κείμενο:

Η υποδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε αναποτελεσματική χρήση και να ευνοήσει την ανάπτυξη ανθεκτικότητας.

Για τη διασφάλιση της ορθής δοσολογίας, το σωματικό βάρος πρέπει να προσδιορίζεται με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια.

Η ακρίβεια της δοσομετρικής συσκευής πρέπει να ελέγχεται ενδελεχώς.