

Anexo I

Lista de medicamentos veterinarios autorizados por procedimientos nacionales

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Austria	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Austria	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Bulgaria	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Bulgaria	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Bulgaria	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Bulgaria	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A	Албендазол 2,5 %	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino, caprino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
	Bulgaria						
Bulgaria	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Bulgaria	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Croacia	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Croacia	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Croacia	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Chipre	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois,	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino, caprino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
	Loudeac, France						
Chipre	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Chipre	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
República Checa	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
República Checa	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral
República Checa	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral
República Checa	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
	Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland						
República Checa	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
República Checa	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Dinamarca	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	19 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Dinamarca	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Estonia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19	Valbendis	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
	08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain						
Estonia	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Francia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Francia	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazol	19 mg/ml	suspensión oral	ovino, caprino	vía oral
Alemania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Alemania	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Grecia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazol	5 mg/100 ml	suspensión oral	bovino (calf), ovino, caprino	vía oral
Grecia	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Grecia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Grecia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Grecia	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Grecia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	2.5 mg/100 ml	suspensión oral	bovino (calf), ovino, caprino	vía oral
Grecia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino, caprino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Grecia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	19 mg/ml	suspensión oral	bovino (calf), ovino, caprino	vía oral
Grecia	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino, caprino	vía oral
Grecia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino, caprino	vía oral
Hungría	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Hungría	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Hungría	Industrial Veterinaria S.A., Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Hungría	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazol	19 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral
Hungría	C&H Generics Limited Seville House, 5 New Dock Street, The Docks, Galway, H91 CKV0, Co. Galway, Ireland	Chanalben 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió juhok részére A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral
Hungría	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homokosor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Irlanda	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Irlanda	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Endospec 100 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Irlanda	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogane SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Irlanda	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road,	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
	Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland						
Irlanda	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Flexiben 100 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Irlanda	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Endospec 25 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Irlanda	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Italia	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 50 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	50 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Italia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	albendazol	19 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 100 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 19 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	19 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Italia	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Italia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Italia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Letonia	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Letonia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Lituania	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Lituania	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Noruega	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	albendazol	19 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Polonia	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Polonia	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 025-676 Warszawa Poland	Valbazen 10%, 10 g/ 100 ml zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Polonia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Portugal	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29, 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Portugal	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Portugal	Divasa Farmavic S.A. Avenida del Párroco Pablo Díez 49-57 San Andrés del Rabanado 24010 Leon Spain	Albendavet 19mg/ml suspensão oral para ovinos	albendazol	19 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral
Portugal	Iapsa Portuguesa pecuaria, LDA. Av. Do Atlântico nº 16 11º Piso – Escritório 12 1990-019 Lisboa Portugal	Sinvermin 28,5 mg/ml suspensão oral para ovinos e caprinos	albendazol	28.5 mg/ml	suspensión oral	ovino, caprino	vía oral
Rumanía	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Rumanía	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral
Rumanía	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino, caprino, wild ruminants	vía oral
Rumanía	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino, caprino	vía oral
Rumanía	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Rumanía	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
	Barcelona Spain						
Rumanía	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino, caprino	vía oral
Rumanía	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino, caprino, camellos	vía oral
Rumanía	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	albendazol	2.5 mg/100 ml	suspensión oral	bovino, ovino, caprino	vía oral
Rumanía	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Eslovaquia	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Eslovaquia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Eslovaquia	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	19 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral
Eslovaquia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Eslovaquia	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahov 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral
Eslovenia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Eslovenia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet,	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
	Budapest XIX, Hungary						
España	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
España	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral
España	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazol	20 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral
España	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	albendazol	28.5 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral
España	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb	Albendavet 19 mg/ml	albendazol	19 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
	Barcelona Spain						
España	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensión oral para ovino y caprino	albendazol	20 mg/ml	suspensión oral	ovino, caprino	vía oral
España	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Suecia	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazol	19 mg/ml	suspensión oral	ovino	vía oral
Reino Unido (Irlanda del Norte)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazol	25 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Reino Unido (Irlanda del Norte)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close,	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazol	10 % w/v	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
	Tallaght D24 FH9V Ireland						
Reino Unido (Irlanda del Norte)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Reino Unido (Irlanda del Norte)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 10% w/v oral suspension for cattle and sheep	albendazol	10 % w/v	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Reino Unido (Irlanda del Norte)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 2.5% w/v oral suspension for cattle and sheep	albendazol	2.5 % w/v	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	INN	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Reino Unido (Irlanda del Norte)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral
Reino Unido (Irlanda del Norte)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	suspensión oral	bovino, ovino	vía oral

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de la información sobre el medicamento

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos veterinarios que contienen albendazol como único principio activo, presentados en suspensión oral para ovinos (ver Anexo I)

Introducción

Albendazol es una sustancia antihelmíntica de amplio espectro de la clase del benzimidazol. En los parásitos sensibles, los benzimidazoles actúan alterando el sistema de transporte microtubular intracelular al unirse de forma selectiva y dañar la tubulina, lo que impide la polimerización de la tubulina e inhibe la formación de microtúbulos (Plumb, 2005)¹.

Los medicamentos para uso veterinario que contienen albendazol se han utilizado ampliamente durante décadas en ganado bovino, ovino, caprino y porcino, así como en conejos, aves, perros y gatos. En rumiantes y, en particular, en ovinos, los medicamentos veterinarios que contienen albendazol se utilizan para el tratamiento de nematodos gastrointestinales (tubo digestivo), nematodos pulmonares, cestodos y distomas hepáticos adultos. Sin embargo, se ha notificado la aparición de resistencia al benzimidazol en toda Europa de los nematodos del tubo digestivo en ovinos (Borgstede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Durante un reciente procedimiento descentralizado (ES/V/0431/001/DC) presentado de conformidad con el artículo 18 del Reglamento (UE) 2019/6, se ha observado que hay varios medicamentos veterinarios en el mercado, incluido «Valbazen 1,9% Suspension zum Eingeben für Schafe», el medicamento de referencia en el procedimiento descentralizado antes mencionado, que están indicados para el tratamiento de nematodos del tubo digestivo en ovinos con dosis o límites de dosis inferiores de 3,75 mg-5 mg de albendazol/kg de peso corporal. De hecho, varias publicaciones científicas sugieren que las dosis de hasta 5 mg de albendazol/kg de peso corporal pueden suponer un riesgo grave de eficacia insuficiente frente a nematodos del tubo digestivo en ovinos (Borgstede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Claerebout *et al.*, 2020⁶, Domke *et al.*, 2012a⁷, Höglund *et al.*, 2022⁸, Kowal *et al.*, 2016⁹, Scheuerle *et al.*, 2009⁵, Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Vineer *et al.*, 2020¹¹, Voigt *et*

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

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

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

⁴ Kaplan RM y Vidyashankar AN: An inconvenient truth: Global worming and antelmintic resistance, Veterinary Parasitology 186, 70-78, 2012.

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

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

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

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

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

¹⁰ Untersweg F, Ferner V, Wiedermann S, Göller, M, Hörl-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, Martínez-Valladares M, Mateus TL, McIntyre J, Mickiewicz M, Munoz AM, Phytian CJ, Ploeger HW, Rataj AV, Skuce PJ, Simin S, Sotiraki S, Spinu M, Stuen S, Thamsborg SM, Vadlejch J, Várady M, von Samson-Himmelstjerna G, Rinaldi L: Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database, Parasite 27, 69, 2020.

al., 2022¹²) y, además, de propensión a la resistencia a albendazol en el contexto de la resistencia a los benzimidazoles que ya presentan los nematodos del tubo digestivo en ovinos en Europa.

Además, Alemania observó que las dosis de los medicamentos veterinarios de albendazol frente a nematodos del tubo digestivo en ovinos no están armonizadas en toda la Unión Europea y oscilan entre 3,75 y 15 mg de albendazol por kg de peso corporal.

Por los motivos expuestos anteriormente, Alemania consideró necesario revisar los medicamentos veterinarios que contienen albendazol como único principio activo, presentados en suspensiones orales e indicados frente a nematodos del tubo digestivo en ovinos, con dosis o límites de dosis inferiores de 3,75 mg-5 mg de albendazol/kg de peso corporal. Por consiguiente, Alemania remitió el asunto al Comité de Medicamentos Veterinarios (CVMP) de la Agencia, de conformidad con el artículo 82 del Reglamento (UE) 2019/6, en interés de la Unión.

El objetivo de esta revisión era garantizar un uso seguro y eficaz de estos medicamentos veterinarios y evitar riesgos innecesarios relacionados con el desarrollo de resistencia a los antiparasitarios. Además, Alemania también consideró necesario evaluar los estudios de residuos, los estudios de seguridad para las especies de destino y los estudios de seguridad medioambiental, ya que un posible aumento de la dosis recomendada puede tener repercusiones para la seguridad del consumidor, las especies de destino y medioambiental.

Resumen general de la evaluación científica

En este procedimiento, el Comité debía considerar qué pauta posológica (es decir, tasa de dosis, intervalo de dosis y duración del tratamiento) de albendazol es necesaria para que los medicamentos veterinarios afectados garanticen una eficacia adecuada contra los nematodos gastrointestinales en ovinos, limitando al mismo tiempo el riesgo de desarrollo de resistencia al albendazol. En caso de considerarse necesario un cambio en la pauta posológica, también debía tenerse en cuenta el establecimiento de un tiempo de espera adecuado para las ovejas y la evaluación del posible impacto de la nueva dosis recomendada en la seguridad para las especies de destino, así como la evaluación del riesgo para el medio ambiente de los medicamentos veterinarios afectados. Además de esta solicitud, el CVMP consideró necesario evaluar también el posible impacto de cualquier cambio propuesto en la pauta posológica en la seguridad del usuario.

Diez titulares de autorizaciones de comercialización (TAC) presentaron respuestas a la lista de preguntas del CVMP para este procedimiento de arbitraje. Mientras que algunos TAC proporcionaron una amplia documentación, paquetes y resúmenes de bibliografía, otros solo proporcionaron información limitada, centrada principalmente a la composición cualitativa y cuantitativa de sus medicamentos veterinarios.

Una proporción sustancial de los estudios de dominio privado y publicados presentados se generaron hace más de 15-20 años y reflejaban los estándares científicos, los patrones de sensibilidad parasitaria y la situación de resistencia imperantes en el momento de la autorización original. Por el contrario, se disponía de relativamente pocos estudios de campo que abordaran específicamente la eficacia actual del albendazol en las dosis autorizadas.

Con el fin de facilitar la evaluación crítica y respaldar la derivación de una dosis eficaz, el CVMP identificó referencias adicionales de la bibliografía publicada.

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

Debido a las inquietudes relativas a la limitada pertinencia de los datos históricos, solo se han tenido en cuenta la bibliografía y los estudios de campo (incluidos los estudios de campo de determinación y confirmación de la dosis) publicados o realizados a partir de 2011 para la evaluación de la eficacia de la situación actual, incluidas las referencias adicionales identificadas por el CVMP. Dado que la evaluación tenía por objeto evaluar la eficacia actual de albendazol a dosis o límites de dosis inferiores de 3,75-5 mg/kg de peso corporal en el contexto de la resistencia emergente, el CVMP limitó su evaluación a los datos generados en los últimos 15 años. Aunque no se define un periodo de corte formal para los medicamentos veterinarios antiparasitarios, a diferencia de los antibióticos para los que se especifica un límite de 5 años en la directriz del CVMP sobre la evaluación del riesgo para la salud pública derivado de la resistencia a los antimicrobianos debido al uso de un medicamento veterinario antimicrobiano en especies destinadas a la producción de alimentos (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³, el CVMP trató de lograr un equilibrio entre la antigüedad y la pertinencia científica de las pruebas disponibles, evitando al mismo tiempo la exclusión de un número excesivo de referencias. Esto dio lugar a la aceptación de un plazo de 15 años.

Se consideró que los datos históricos respaldaban la caracterización de la farmacocinética, la seguridad y los patrones de eficacia generales, pero tenían una pertinencia limitada para evaluar la eficacia y la resistencia actuales.

El CVMP evaluó los datos presentados por los TAC y la bibliografía adicional identificada por el CVMP para los medicamentos veterinarios que contienen albendazol presentados en suspensiones orales autorizadas para el tratamiento de nematodos gastrointestinales en ovinos en dosis o en límites de dosis inferiores de 3,75-5 mg/kg de peso corporal.

Composición cualitativa y cuantitativa

Ocho TAC facilitaron la composición cualitativa y cuantitativa de sus medicamentos veterinarios y siete de ellos también presentaron las correspondientes especificaciones de sus medicamentos.

Aunque las formulaciones de los medicamentos veterinarios difieren en cuanto a la composición de los excipientes y las especificaciones, todos los medicamentos veterinarios contienen el mismo principio activo y se administran por la misma vía de administración.

La mayoría de los excipientes incluidos en la lista se consideraron generalmente como farmacológicamente inactivos, es decir, no se identificaron excipientes que afecten a la biodisponibilidad después de la administración oral en las composiciones indicadas. Sobre esta base, no se esperaba que estos excipientes influyeran en la absorción, distribución, metabolismo o excreción del principio activo ni que ejercieran efectos sustanciales relacionados con la formulación sobre la biodisponibilidad y la farmacocinética.

Sin embargo, teniendo en cuenta las propiedades conocidas de ciertos excipientes presentes en algunas formulaciones, no se pudo excluir completamente un posible efecto sobre el perfil farmacocinético. Aun así, las formulaciones en cuestión se comercializan desde hace muchos años y, en algunos casos, están respaldadas por datos farmacocinéticos específicos del medicamento (ver sección sobre la farmacocinética más adelante).

Teniendo en cuenta la amplia presencia en el mercado de estos medicamentos veterinarios, no se esperaba que cualquier influencia hipotética relacionada con los excipientes en la farmacocinética se tradujera en un impacto clínicamente significativo en la eficacia. Por lo tanto, se consideró que las

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](#)

diferencias observadas en la composición de los excipientes no tenían un impacto clínicamente significativo en la exposición sistémica y el CVMP consideró científicamente justificado derivar y aplicar una pauta posológica uniforme para todas las formulaciones de los medicamentos veterinarios. Aunque no todos los TAC facilitaron la composición y las especificaciones de sus medicamentos veterinarios, no se esperaba que la ausencia de estos datos influyera en la evaluación global ni en las conclusiones alcanzadas.

Farmacocinética

Cinco TAC presentaron información sobre la farmacocinética de albendazol administrado por vía oral, consistente en datos de dominio privado y referencias de la bibliografía científica publicada. En general, los estudios de dominio privado eran relativamente antiguos, lo que es coherente con el hecho de que los medicamentos veterinarios que contienen albendazol están autorizados desde la década de 1960. Sin embargo, la antigüedad de los estudios generalmente no influye en la farmacocinética de una sustancia; solo los métodos analíticos pueden haber mejorado con el tiempo. Por tanto, los datos facilitados se consideraron válidos en el contexto de este procedimiento de arbitraje.

Algunos de los estudios o publicaciones presentados sobre farmacocinética utilizaron albendazol puro o diferentes medicamentos veterinarios aprobados que contenían albendazol como principio activo. Cabe señalar que los estudios y las publicaciones fueron realizados de forma independiente entre sí en diferentes lugares por distintos investigadores que utilizaban equipos diferentes. Por tanto, la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos dentro de la misma dosis podría deberse a las diferentes formulaciones.

Los datos de bioequivalencia no indicaron un impacto significativo de las diferencias en la formulación sobre la exposición sistémica cuando se administraron dosis idénticas. Esto se demostró en estudios de bioequivalencia facilitados por dos TAC (en los que se evaluaron tres concentraciones a 7,5 mg/kg de peso corporal y dos medicamentos veterinarios a 10 mg/kg de peso corporal, respectivamente). En otro estudio se evaluaron la farmacocinética y la eficacia de dos medicamentos veterinarios aprobados a una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal, que demostraron una eficacia comparable frente a *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis* y *N. battus*.

Además, cuatro referencias bibliográficas publicadas (1991-2004) complementaron los datos de dominio privado. En dos estudios se evaluó la FC del albendazol puro en lugar de los medicamentos veterinarios autorizados. Swarnkar *et al.*, (1998)¹⁴ investigaron la farmacocinética del albendazol administrado por vía oral e intrarruminal a una dosis de 5 mg/kg de peso corporal y observaron un aumento de la biodisponibilidad del albendazol administrado por vía intrarruminal. Galtier *et al.*, (1991)¹⁵ examinaron la metabolización del albendazol administrado por vía oral, intravenosa o intrarruminal a dosis de hasta 3,8 mg/kg de peso corporal y demostraron que el albendazol se metabolizó principalmente en el hígado, independientemente de la vía de administración.

En otras dos publicaciones se investigó la relación entre la farmacocinética plasmática y la eficacia clínica de albendazol en animales infectados. Moreno *et al.* (2004)¹⁶ examinaron dos tasas de dosis diferentes, 3,8 mg/kg de peso corporal y 7,5 mg/kg de peso corporal y observaron una relación proporcional entre la dosis administrada de albendazol y las concentraciones plasmáticas medidas de

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.

ambos metabolitos de albendazol. Se observó un incremento de más del 100 % en los valores del ABC plasmática del metabolito activo antihelmíntico sulfóxido de albendazol a la dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal, en comparación con la dosis de 3,8 mg/kg de peso corporal. La mayor y prolongada concentración plasmática del fármaco medida después del tratamiento con 7,5 mg/kg de peso corporal dio lugar a una mejora del patrón de eficacia (estimado tanto por el recuento de huevos fecales como por el de gusanos adultos) frente a la mayoría de los nematodos gastrointestinales estudiados, en comparación con el obtenido con la dosis más baja. La baja actividad nematocida (< 24 %) observada frente a los nematodos gastrointestinales investigados indica un alto nivel de resistencia a albendazol administrado a 3,8 mg/kg de peso corporal. En conclusión, la administración de una dosis más alta podría dar lugar a una mayor exposición y a una mejora de la eficacia (que podría ser importante para ser eficaz frente a los helmintos menos sensibles).

En el segundo estudio, Lanusse *et al.*, (1995)¹⁷ caracterizaron la cinética de la distribución plasmática de albendazol, fenbendazol y oxfendazol tras su administración oral (5 mg/kg de peso corporal) a ovinos adultos. En general, se demostró que el sulfóxido de albendazol mostró una absorción más rápida y una C_{máx} más alta que el oxfendazol y disminuyó relativamente rápidamente en el plasma, alcanzando concentraciones no detectables a las 60 h después de la administración de albendazol.

De los datos farmacocinéticos pueden extraerse conclusiones importantes. Se sabe que albendazol es un profármaco y que la forma activa es el metabolito sulfóxido de albendazol, que se forma en el hígado. Un aumento de la dosis de albendazol en ovinos se asocia a una mayor exposición a metabolitos plasmáticos (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Además, en el trabajo de Moreno *et al.* se demostró una relación directa entre el comportamiento farmacocinético del fármaco y la eficacia antihelmíntica frente a nematodos resistentes al benzimidazol en ovinos. Aunque no se trata de un estudio farmacocinético clásico, no obstante, fue posible demostrar que un aumento de la dosis de albendazol en ovinos se asocia claramente a una mayor exposición a los metabolitos plasmáticos y a una mayor concentración de fármaco, lo que dio lugar a un aumento de la eficacia.

Pauta posológica de los medicamentos veterinarios autorizados

Con respecto al intervalo de dosis, todos los medicamentos veterinarios afectados están autorizados para una sola administración, independientemente de su dosis. La documentación presentada por los TAC no incluía pruebas que indicaran que este intervalo de dosis podría no ser adecuado. Además, la investigación de la bibliografía científica realizada no identificó datos que indicaran que un intervalo de dosis alternativo mejoraría la eficacia. Sobre esta base, no hay pruebas de que una sola administración no sea adecuada. Por lo tanto, no se sigue examinando la administración única de albendazol y la evaluación posterior de la pauta posológica se centra en la adecuación del nivel de dosis.

Determinación de la dosis/confirmación de la dosis

Se presentaron varios estudios preclínicos de dominio privado sobre la determinación de la dosis y la confirmación de la dosis, algunos de los cuales se realizaron en condiciones de campo en ovinos y probablemente se originaron en los procedimientos de autorización de comercialización originales. Dado que la mayoría de los medicamentos veterinarios incluidos en el ámbito de este procedimiento de arbitraje llevan muchos años en el mercado, ninguno de los estudios de dominio privado presentados tenía menos de 22 años de antigüedad.

Los estudios evaluaron dosis de albendazol de 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 o 7,6 mg por kg de peso corporal y abarcaron una variedad de nematodos del tubo digestivo, incluidos los géneros más comunes

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

Haemonchus, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* y *Cooperia*. En general, la mayoría de los estudios mostraron tasas de eficacia superiores al 90 % para la mayoría de los nematodos del tubo digestivo en el momento de la autorización de los medicamentos veterinarios. Sin embargo, incluso estos estudios antiguos demostraron que las dosis bajas de 2,5, 3,5 y 3,8 mg/kg de peso corporal lograron una eficacia variable por debajo del umbral necesario del 90 % contra *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, adulto), que parece ser el nematodo del tubo digestivo menos sensible al albendazol. Aunque los estudios no se realizaron de acuerdo con las directrices actuales, la mayoría se consideraron aceptables en lo que respecta al diseño del estudio.

Un estudio de confirmación de la dosis realizado por Zoetis en torno a 1991 demostró que la dosis de 7,6 mg de albendazol por kg de peso corporal era suficientemente eficaz contra las cepas resistentes al tiabendazol (con valores de eficacia del 100 % y el 99,7 % contra *H. contortus* y *T. colubriformis*, respectivamente), mientras que la dosis de 5,7 mg de albendazol/kg de peso corporal no alcanzó un efecto suficiente (eficacia del 91 % y el 89,6 % contra *H. contortus* y *T. colubriformis*, respectivamente). Aunque el diseño del estudio está obsoleto y en él participaron grupos pequeños de tratamiento de animales, los resultados se consideran de apoyo.

En una publicación posterior, Moreno *et al.* 2004¹⁶ examinaron la eficacia de dos dosis de albendazol (3,8 y 7,5 mg/kg de peso corporal) mediante el recuento de huevos, además de medir los metabolitos de albendazol en el plasma. Los autores llegaron a la conclusión de que unos niveles plasmáticos de metabolitos más elevados se asociaban a una mayor eficacia. La dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal logró una mayor reducción del 49,1 % en los ovinos infectados por nematodos resistentes al benzimidazol, en comparación con una reducción del 27 % tras la administración de la dosis de 3,8 mg/kg de peso corporal. A pesar de la amplia variación de los valores de eficacia con valores de $C_{\text{máx}}$ similares, los datos de Moreno *et al.*, 2004¹⁶ indican que unos valores de $C_{\text{máx}}$ más elevados conducen a un aumento de la eficacia, lo cual puede lograrse administrando una dosis más alta de albendazol. Las diferencias en la eficacia pueden atribuirse a diversos factores, como la infección artificial o natural, la región en la que se realizó el estudio y el nivel de resistencia del parásito.

Dado que los estudios se llevaron a cabo hace más de dos décadas y, en consecuencia, no se pudo tener en cuenta la situación de resistencia actual, sigue sin estar claro en qué medida los datos de eficacia de estos estudios pueden aplicarse a la situación actual. Aunque la eficacia a dosis que oscilaban entre 3,75 y 5 mg/kg de peso corporal se confirmó en el momento de la autorización hace más de veinte años, la eficacia de estas dosis en ese momento no está dentro del ámbito del presente procedimiento de arbitraje.

En general, las conclusiones extraídas de los estudios de determinación y confirmación de la dosis presentados pueden dejar de ser válidas, ya que no se analizaron dosis superiores a 5 mg/kg de peso corporal, los estudios tienen más de 20 años de antigüedad y presentan limitaciones de diseño desde la perspectiva actual.

Eficacia/resistencia

Mecanismos de resistencia

Se facilitaron varias publicaciones sobre mecanismos de resistencia, especialmente de detección de polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) en los codones 167, 198 y 200 del gen de la beta-tubulina en *Haemonchus contortus* (Barrère *et al.*, 2012¹⁸, Clerebout *et al.*, 2020⁶),

¹⁸ Barrère V, Álvarez L, Suárez 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.

Teladorsagia circumcincta (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Martínez-Valladares *et al.*, 2012²⁰, Clerebout *et al.*, 2020⁶) y *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Clerebout *et al.*, 2020⁶). Los SNP relacionados con la resistencia al benzimidazol están bien caracterizados.

La resistencia de los nematodos al benzimidazol puede deberse a una mutación en la codificación génica de la zona diana; sin embargo, la misma mutación no parece causar resistencia al triclabendazol en el trematodo *Fasciola hepatica* (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. Además, dentro de una misma especie de gusano, diferentes mutaciones pueden dar lugar a resistencia al mismo antihelmíntico. Por ejemplo, la resistencia al benzimidazol en *Haemonchus contortus* puede estar causada por una mutación de fenilalanina a tirosina en la posición de aminoácidos 200 del gen del isotipo 1 β -tubulina (Kwa *et al.*, 1994)²². Sin embargo, la frecuencia de esta mutación puntual de resistencia (SNP) varía considerablemente y puede ser baja en poblaciones resistentes al benzimidazol (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴) que presentan otras mutaciones (por ejemplo, en el codón 167). Aunque la selección genética contribuye a la resistencia, los cambios en los mecanismos de transporte del fármaco o en el metabolismo del fármaco dentro de una especie de gusano también representan diferentes mecanismos de resistencia al mismo antihelmíntico (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). La glucoproteína P, una proteína transportadora de la membrana celular capaz de transportar muchos fármacos diferentes (como ivermectina, benzimidazoles y derivados de imidazotiazol), puede dar lugar a una resistencia a múltiples fármacos al aumentar el transporte activo de fármacos (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Los datos de Barrère *et al.*, 2012¹⁸ demostraron que los genotipos específicos de *H. contortus*, en particular los 200 genotipos, se enriquecen selectivamente mediante una mayor exposición a albendazol y que existe una fuerte asociación entre los SNP de los codones 167 y 200 en la β -tubulina. Sin embargo, la conclusión no se corresponde con los hallazgos de Lethwick y Luo (2017)²⁹, que evaluaron las variables que pueden influir en la selección de la resistencia. Además de la vía de administración y la propia formulación (ambas fuera del ámbito del presente procedimiento de arbitraje), se estableció claramente que el uso de dosis más bajas daba lugar a una mayor frecuencia génica después del tratamiento y, por tanto, a una mayor probabilidad de desarrollo de resistencia y que una alta variabilidad de la dosis tenía más probabilidades de generar resistencia que una baja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

²⁸ Xu M, Molento M, Blackhall W, Ribeiro P, Beech R 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 Lethwick 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.

variabilidad. Además, se llegó a la conclusión de que, en las primeras fases del desarrollo de la resistencia, cuando los genes de resistencia todavía son raros en una población, las probabilidades de apareamiento determinan que estos genes están casi totalmente presentes en la forma heterocigoto. Por lo tanto, si estos gusanos mueren por el tratamiento farmacológico (es decir, son efectivamente recesivos), el desarrollo de resistencia se retrasa, mientras que si sobreviven al tratamiento debido a una dosis ineficaz (es decir, son efectivamente dominantes) la resistencia se desarrolla con relativa rapidez. Por lo tanto, se puede concluir que dosis más altas y una baja variabilidad provocaron un retraso en el desarrollo de la resistencia.

Datos de eficacia facilitados por los TAC

Cinco TAC presentaron datos de eficacia o resistencia, de los cuales cuatro presentaron estudios preclínicos y clínicos en los que se evaluaba la eficacia de albendazol frente a diversos parásitos, como nematodos del tubo digestivo, nematodos pulmonares, cestodos y distomas hepáticos a dosis que oscilaban entre 2,5 y 15 mg/kg de peso corporal en ovinos. En estos estudios, se incluyeron ovejas infectadas tanto de forma natural como artificial y se administró albendazol por vía oral, ya fuera en suspensión o en cápsulas.

En todos los estudios, se demostró sistemáticamente que, en función de los parásitos diana, se necesitaban diferentes dosis de albendazol para alcanzar una eficacia adecuada. Contra los nematodos del tubo digestivo, incluso las dosis bajas que comenzaban en 3,75 mg/kg de peso corporal fueron eficaces. Sin embargo, debido a las diferentes susceptibilidades, *Oesophagostomum columbianum* mostró la menor susceptibilidad de los nematodos del tubo digestivo sometidos a prueba con albendazol, se requirieron al menos 5 mg de albendazol/kg de peso corporal para lograr una eficacia suficiente. Las dosis de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal o superiores demostraron una eficacia cercana al 100 % contra los nematodos del tubo digestivo, independientemente de la especie parasitaria. La eficacia contra los nematodos pulmonares, los cestodos o los distomas hepáticos requirió dosis más elevadas (a partir de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal) para lograr una eficacia suficiente de ≥ 90 % de reducción.

Cabe señalar que los diseños del estudio no estaban en consonancia con VICH GL13 (eficacia de los antihelmínticos: recomendaciones específicas para ovinos) con respecto al número de etapas de infección para la infección artificial y los momentos de infección, el tratamiento y la autopsia. Sin embargo, estas estrategias reflejaron las normas científicas vigentes en ese momento, teniendo en cuenta que VICH GL13 fue adoptado por el CVMP en 1999. Aunque hoy en día sigue sin cuestionarse la eficacia histórica de 3,75-5 mg de albendazol/kg de peso corporal contra los nematodos del tubo digestivo en el momento de la autorización del medicamento veterinario (hace más de 20 años), lo anterior pone de relieve una vez más que la antigüedad de los estudios limita su pertinencia para el presente procedimiento de arbitraje. En consecuencia, dado el objetivo de evaluar la eficacia actual de estas dosis en el contexto de la resistencia emergente, el CVMP solo tuvo en cuenta los datos generados en los últimos 15 años.

Basándose en la evaluación de la información presentada, el CVMP concluyó que los datos presentados reflejan la antigüedad y el contexto histórico de estos medicamentos veterinarios y, por lo tanto, las conclusiones alcanzadas en ese momento no son necesariamente válidas ahora. Aunque los estudios demostraron intervalos de dosis eficaces de entre 3,75 y 7,5 mg/kg de peso corporal para diferentes parásitos en ese momento, la situación actual es diferente, ya que la aparición y la propagación de la resistencia entre nematodos del tubo digestivo ha afectado significativamente a la eficacia de los medicamentos veterinarios, limitando así la pertinencia de las conclusiones para las condiciones de campo contemporáneas.

Datos de eficacia tras el tratamiento con dosis o límites de dosis inferiores de 3,75-5 mg de albendazol por kg de peso corporal contra nematodos del tubo digestivo en Europa desde 2011

En total, se consideraron pertinentes 15 publicaciones para la evaluación de la eficacia de albendazol en ovinos, que se han incluido en la evaluación. Martínez-Valladares *et al.* (2012)²⁰ y Rinaldi *et al.* (2014)³⁰ demostraron una eficacia adecuada por encima del umbral del 90 % después de la administración oral de 3,8-5 mg de albendazol/kg de peso corporal. Sin embargo, se observó una eficacia variable en los demás estudios³¹ a dosis de 3,75 a 5 mg de albendazol por kg de peso corporal. Aunque en algunos casos se demostró una eficacia suficiente frente a nematodos del tubo digestivo, en otros se documentó una eficacia subóptima igual o inferior al 90 %.

Los estudios de campo presentados se realizaron en toda Europa (Bélgica, Alemania, Estonia, Francia, Grecia, España, Italia, Letonia, Países Bajos, Austria, Noruega, Polonia, Eslovaquia, Suecia, Suiza y Reino Unido). Tras la administración de albendazol a las dosis autorizadas de 3,75-3,8 mg/kg de peso corporal y 5 mg/kg de peso corporal, los géneros más abundantes y resistentes observados fueron *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. y *Teladorsagia* spp., que suelen ser los objetivos de los tratamientos con albendazol. En estos estudios se incluyeron ovinos infectados natural y artificialmente, respectivamente. La eficacia se calculó sobre la base del ensayo de reducción del recuento de huevos en las heces y los resultados se confirmaron en algunos casos mediante la pirosecuenciación de los SNP en los codones 167, 198 y 200 en el gen de la tubulina β 1. Además, se observó resistencia a múltiples fármacos en algunos casos en los que se analizaron diferentes antihelmínticos, como levamisol, ivermectina o moxidectina.

En numerosas publicaciones se notificó una eficacia insuficiente tras la administración oral de albendazol a una dosis de 3,75-5 mg/kg de peso corporal en ovinos en los últimos 15 años. Estos hallazgos indican la presencia de resistencia antihelmíntica en nematodos del tubo digestivo en toda Europa, los cuales se han detectado con frecuencia en zonas en las que se han realizado estudios. Sin embargo, se reconoce que hubo un sesgo hacia el muestreo preferencial de las explotaciones individuales con sospecha de resistencia a los antihelmínticos y los esfuerzos de investigación estuvieron sesgados hacia Europa Occidental. Las regiones de Europa Oriental parecen estar infrarrepresentadas; sin embargo, no se pudo deducir que no existan problemas potenciales debidos a una eficacia insuficiente frente a los nematodos del tubo digestivo en ovinos en estas regiones de Europa, sino que esto se debe a la falta de datos procedentes de estas zonas. Dado que los datos de vigilancia continua son raros debido al elevado coste de las investigaciones y de la mano de obra, y al cumplimiento variable de los ganaderos, los datos de campo sobre la resistencia son escasos y pueden no reflejar plenamente la «situación real» más amplia en relación con la eficacia de los tratamientos antihelmínticos con albendazol en ovinos en el campo.

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

³¹ Anupöld AM, Hinney B, Joachim A. Die Resistenzlage von Magen-darm- Strongyliden gegenüber Anthelminthika in drei estnischen Schafherden [El estado de la resistencia de los estrongídeos gastrointestinales a los antihelmínticos en tres rebaños ovinos estonios]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2014;127(1-2):50-55.

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

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

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

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

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

Para la evaluación de los datos, debe tenerse en cuenta que la eficacia se calculó principalmente sobre la base solo del ensayo de reducción del recuento de huevos en las heces en todos los estudios. Aunque el ensayo de reducción del recuento de huevos en las heces es adecuado para determinar la falta de eficacia en condiciones de campo, lo ideal sería que la determinación de la resistencia se confirmara mediante investigaciones como la pirosecuenciación para detectar los SNP responsables. En estudios en los que se llevó a cabo la pirosecuenciación tras el ensayo de reducción del recuento de huevos en las heces, se confirmaron los datos *in vivo*. Se detectó resistencia al benzimidazol en las posiciones de los codones 167 (8 %) y 200 (92 %) del gen del isotipo 1-beta-tubulina en *H. contortus*, las posiciones de los codones 198 (47 %) y 200 (43 %) en *T. circumcincta* y la posición del codón 200 (100 %) en *T. colubriformis* (Claerebout *et al.*, 2020)⁶. Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, en la mayoría de los estudios la evaluación de la eficacia y la resistencia se basó únicamente en los resultados del ensayo de reducción del recuento de huevos en las heces. La directriz de la World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (Kaplan *et al.*, 2023)³² especificó las condiciones que deben cumplirse para las conclusiones sobre la resistencia a los antihelmínticos basada en una eficacia insuficiente calculada a partir del ensayo de reducción del recuento de huevos en las heces. Estas condiciones incluyen una dosis y una administración adecuadas, el uso de un medicamento veterinario adecuadamente conservado antes de la fecha de caducidad, el muestreo de los mismos animales antes y después del tratamiento en un intervalo adecuado, muestras fecales frescas correctamente etiquetadas y almacenadas, la idoneidad para el ensayo de reducción del recuento de huevos en las heces del método utilizado para determinar el recuento de huevos en las heces y el uso de las técnicas de laboratorio adecuadas, la eficacia previamente demostrada del fármaco analizado contra los parásitos diana a la dosis analizada, la disponibilidad de un número suficiente de animales y de huevos excretados, la utilización de métodos estadísticos adecuados y la garantía de la calidad del antihelmíntico. La mayoría de estas normas son coherentes con las buenas prácticas veterinarias y, aunque no se indica explícitamente, se supone que, por lo tanto, estas condiciones se cumplieron en los estudios con un medicamento veterinario aprobado. Por consiguiente, los resultados basados en el ensayo de reducción del recuento de huevos en las heces se consideran válidos y adecuados para la detección de resistencia en condiciones de campo (siempre que se cumplan las condiciones). Aunque se confirmó la resistencia a los antihelmínticos utilizando el ensayo de reducción del recuento de huevos en las heces de acuerdo con los resultados del estudio anterior, debe tenerse en cuenta que al menos el 25 % de la población de gusanos debe ser resistente para obtener resultados fiables, de modo que una resistencia inicialmente débil puede permanecer sin detectarse. A pesar de las limitaciones del ensayo de reducción del recuento de huevos en las heces, se trata de un método de diagnóstico consolidado, que es realizable en condiciones de campo.

Sin embargo, en los casos en que se disponía de datos, los resultados fueron preocupantes. En los últimos 15 años se ha observado un aumento de la incidencia del desarrollo de resistencia en toda Europa, como se explica con más detalle a continuación. Esto es especialmente problemático dado el número limitado de clases de antihelmínticos autorizadas para el tratamiento de nematodos del tubo digestivo en ovinos (benzimidazoles, lactonas macrocíclicas, imidazotiazoles, derivados de aminoacetónitrilo, salicilanilida). Además, en varios estudios se documentó la resistencia a múltiples fármacos de todos los principios activos analizados (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martínez-Valladares *et*

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

al., 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), lo que restringe significativamente las alternativas terapéuticas. Esto se corroboró en la encuesta alemana a escala nacional realizada por Voigt *et al.*, 2022¹², en la que se demostró que el uso de benzimidazoles o lactonas macrocíclicas contra los nematodos del tubo digestivo en ovinos dio lugar a un nivel de eficacia inferior al umbral necesario de ≥ 90 %.

Kaplan & Vidyashankar (2012)⁴ ofrecieron una visión general de la prevalencia mundial de la resistencia a los antihelmínticos en diferentes especies de destino. Si bien el presente procedimiento de arbitraje se centró en la eficacia de albendazol en ovinos en Europa, la gran insuficiencia de resultados de eficacia y la resistencia a múltiples medicamentos en países no europeos resultan preocupantes. Aunque los niveles de prevalencia de resistencia en Europa se describieron como mucho menores en comparación con otros continentes y países, la resistencia al benzimidazol está muy extendida. La posible dosificación insuficiente, el uso repetido de la misma clase de sustancias y el número insuficiente de gusanos sensibles mantenidos dentro de una población «en refugios» han dado lugar al desarrollo de resistencia. Por lo tanto, cabe señalar que la situación de resistencia a los benzimidazoles es muy diferente en todo el mundo; sin embargo, en el presente procedimiento de arbitraje solo se tuvieron en cuenta los datos europeos.

Además, un TAC presentó una visión general de los informes de farmacovigilancia sobre casos sospechosos de falta de eficacia esperada contra nematodos del tubo digestivo en ovinos tratados con el medicamento veterinario albendazol en todo el mundo durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2024. Sin embargo, debido a la limitada información facilitada en dichos informes (sobre las infecciones confirmadas antes del tratamiento, la confirmación de la infestación basada en síntomas clínicos en lugar de en métodos parasitológicos, la falta de información relativa a los tratamientos adicionales, el momento exacto del éxito del tratamiento y, por tanto, la cuestión de si se han detectado parásitos después del tratamiento debido a una eficacia insuficiente o a una reinfección), no pudo confirmarse una asociación con la resistencia a los antihelmínticos sobre la base de los datos de farmacovigilancia presentados por este TAC. Además, aunque no hubo más datos de farmacovigilancia de las empresas que notificaron una reducción de la eficacia, cabe señalar que los datos de farmacovigilancia solo pueden proporcionar indicaciones de posible resistencia; el verdadero alcance en el campo puede ser mucho mayor, pero aún no se ha detectado debido a la infranotificación de estos acontecimientos.

En general, el CVMP concluyó que, si bien las pruebas disponibles demuestran la variabilidad entre regiones, tratamientos e informes de falta de eficacia, los datos colectivos indican una falta de eficacia constante en las dosis recomendadas de 3,75-5 mg/kg de peso corporal en ovinos, junto con indicaciones de posible resistencia a los antihelmínticos. Los datos obtenidos en esos estudios no siempre alcanzaron el umbral de eficacia ≥ 90 % recomendado para evitar la resistencia. Aunque la detección de resistencia es difícil desde el punto de vista metodológico, hay pruebas de que con las dosis recomendadas anteriormente mencionadas hay fracasos del tratamiento, como demuestran las publicaciones científicas y los informes de farmacovigilancia. Por lo tanto, el CVMP consideró que se necesitarían dosis más altas para alcanzar un nivel uniforme y determinado de eficacia en las condiciones de campo actuales.

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

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

Datos de eficacia tras el tratamiento con dosis de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal o superior contra nematodos del tubo digestivo en Europa desde 2011

Se recomienda una dosis de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal para el tratamiento de las infecciones por nematodos del tubo digestivo en ovinos en Estados Unidos (Plumb, 6.ª edición). En Europa, solo unos pocos medicamentos veterinarios de albendazol con dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal o superiores están autorizados contra nematodos del tubo digestivo en ovinos. En el estudio de Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, se confirmó una eficacia adecuada tras la administración de 7,5 mg de albendazol por kg de peso corporal en diez explotaciones de ganado ovino infectadas de forma natural en España. Además, se detectaron frecuencias de alelos, que corresponden a la resistencia al benzimidazol, antes y después del tratamiento en *T. circumcincta* y *T. colubriformis*. El SNP200 estaba presente en *T. colubriformis* en múltiples explotaciones y con alta frecuencia antes (entre el 48,5 y el 87,8 %) y después del tratamiento con albendazol (media en rebaños positivos = 95,1 %), excepto en una explotación en la que se logró una alta eficacia entre el 98,5 y el 100 %. Curiosamente, la explotación con la eficacia más baja (91,4 %) tuvo una frecuencia muy baja de SNP antes y después del tratamiento, lo que no se correlacionó con los resultados de las explotaciones con una mayor prevalencia de SNP que presentaban tasas de eficacia más elevadas. En todas las demás explotaciones con una eficacia excelente, la prevalencia de SNP aumentó entre las larvas supervivientes individuales. Los resultados mostraron que se alcanzó una eficacia muy alta, cercana al 100 %, con una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal, independientemente del grado de prevalencia de SNP previo al tratamiento.

Dărbuş *et al.*, 2021³⁵ publicaron un estudio en el que se analizó comparativamente el efecto terapéutico frente a nematodos del tubo digestivo de 7,5 mg de albendazol por kg de peso corporal, por vía oral, o 0,2 mg de ivermectina por kg de peso corporal, por vía subcutánea, en 40 ovejas rumanas después de que se notificara un aumento de la resistencia en la zona geográfica. Aunque no se describió en detalle el riesgo de resistencia a escala de explotación, se lograron unas eficacias adecuadas del 99,84 % después del tratamiento con albendazol y del 99,73 % después del tratamiento con ivermectina a escala de grupo.

Babják *et al.*, 2023³⁶ publicaron pruebas de falta de eficacia después de dosis de 5 mg/kg de peso corporal de albendazol como dosis única o divididas por la mitad y administradas con un intervalo de 6 horas, 10 mg de albendazol/kg de peso corporal como dosis única, o 0,2 mg/kg de peso corporal de ivermectina en una explotación ovina muy resistente de Eslovaquia. En este estudio se identificó además resistencia a múltiples fármacos en nematodos del tubo digestivo en ovinos. En la segunda fase del estudio, se alcanzó una eficacia del 100 % tras la administración de levamisol, lo que no fue sorprendente debido a la falta de disponibilidad de levamisol en el mercado local durante mucho tiempo y, por tanto, a la ausencia de exposición de nematodos a este principio activo.

Aunque solo se dispone de unas pocas publicaciones, los estudios de Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărbuş³⁵ y Babják³⁶ ilustran en qué casos un aumento de la dosis de albendazol sería beneficioso y en qué casos un ajuste de la dosis dejaría de tener efecto sobre la eficacia. Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹ mostraron que, a pesar de una frecuencia del 48,5-87,8 % del SNP200 en *T. colubriformis* antes del tratamiento, una dosis de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal alcanzó una eficacia muy alta, de casi el 100 %, en casi todos los grupos. Cabe señalar que las frecuencias de nematodos resistentes fueron mayores después del tratamiento en comparación con las frecuencias antes del tratamiento, lo

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

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

que quedó demostrado por Barrère *et al.*, 2012¹⁸. Esto es concluyente, ya que a dosis más bajas sobrevivirán los nematodos resistentes menos sensibles, mientras que a dosis más altas estos nematodos morirán y apenas solo los nematodos resistentes sobrevivirán al tratamiento (si están presentes). Por tanto, la frecuencia de nematodos resistentes será mayor después del tratamiento que antes, ya que solo quedan los nematodos resistentes. Para evitar el desarrollo de una población resistente después de dicho tratamiento, la dilución con una población sensible es fundamental. Por lo tanto, se utilizan estrategias para preservar los parásitos susceptibles en refugios, por ejemplo, mediante un tratamiento selectivo dirigido o estrategias de acondicionamiento de pastos (por ejemplo, el traslado y la administración posterior de la dosis), para lograr un verdadero efecto de dilución con nematodos resistentes después del tratamiento y nematodos sensibles procedentes de los pastos y se consideran una medida clave para ralentizar el desarrollo de la resistencia. La población en refugios es la proporción de la población total que no está expuesta al tratamiento con antihelmínticos. Pueden ser larvas en pastos o gusanos en animales no tratados. Por lo tanto, si existe un aumento del riesgo de resistencia, debe utilizarse la dosis más alta posible para lograr el tratamiento más eficaz para los animales tratados, junto con estrategias como el TSD y el acondicionamiento de pastos. Esto también quedó demostrado por Dărbuş *et al.*, 2021³⁵ en el oeste de Rumanía, donde se notificó un aumento de la resistencia en la zona geográfica. Aunque no se describió con detalle la resistencia a escala de explotación, el aumento de la dosis de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal fue suficientemente eficaz. Babják *et al.*, 2023³⁶ demostraron que, si la resistencia ha alcanzado un determinado nivel, un ajuste de la dosis no tiene ningún efecto. En su estudio, el alto nivel de resistencia se confirmó con datos *in vitro* obtenidos en el ensayo de eclosión de huevos y el ensayo de desarrollo larvario, en los que, a todas las dosis analizadas de tiabendazol, tanto los huevos eclosionados (más del 90 % de la media de eclosión a la concentración de corte de 0,05 µg/ml de tiabendazol) como las larvas se desarrollaron hasta la fase larvaria L3 (aproximadamente el 50 % de las larvas a una concentración umbral de 0,08 µg/ml de tiabendazol). Además, se confirmó una resistencia a múltiples medicamentos y se demostró también una eficacia insuficiente frente a la ivermectina. En este caso especial, el uso de levamisol, que nunca se había administrado antes, mostró una eficacia del 100 %. Este escenario ilustra, por un lado, las consecuencias de décadas de usos demasiado frecuentes de una determinada clase de antihelmínticos y, por otro lado, que la única solución para superar la resistencia es la administración de un principio activo de una clase que tiene un modo de acción diferente y que, idealmente, aún no se ha utilizado.

Resumen general del CVMP sobre eficacia/resistencia y dosis recomendada

El desarrollo de resistencia es un proceso complejo en el que influyen muchos factores. Por este motivo, la gestión del riesgo de resistencia implica una serie de medidas interrelacionadas y es comprensible por qué es poco probable que la aplicación de una sola medida tenga éxito.

Entre las medidas de control generalmente conocidas, los factores clave para retrasar el desarrollo de resistencia incluyen la prevención de una dosificación insuficiente, el mantenimiento de las poblaciones sensibles en refugios, la vigilancia parasitológica si es necesario el tratamiento, la evaluación del éxito del tratamiento y el uso de un tratamiento antihelmíntico de alta eficacia. Debido al conocido problema global de resistencia a los benzimidazoles en los pequeños rumiantes, se inició este procedimiento de arbitraje para evaluar si las dosis autorizadas o los límites de dosis inferiores de 3,75-5 mg de albendazol por kg de peso corporal siguen alcanzando una eficacia suficiente en las poblaciones de campo de nematodos gastrointestinales en ovinos en Europa, o si puede ser necesario aumentar la dosis para proporcionar una eficacia adecuada.

Varios informes publicados en toda Europa han demostrado una eficacia insuficiente contra los nematodos del tubo digestivo tras la administración de 3,75-3,8 o 5 mg de albendazol/kg de peso corporal en ovinos y han indicado poblaciones de campo resistentes. En el marco del presente procedimiento de arbitraje, se evaluaron las referencias facilitadas por los TAC y el CVMP realizó una búsqueda bibliográfica independiente para determinar las pruebas disponibles sobre si las dosis más altas de albendazol podrían ser beneficiosas en términos de eficacia en las condiciones de campo actuales sin comprometer la tolerabilidad en ovinos.

En conclusión, sobre la base de la evaluación de los datos disponibles, las pruebas respaldaron la necesidad de ajustar la dosis de albendazol para el tratamiento de los nematodos gastrointestinales en ovinos. Dado que los informes tras la administración de dosis de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal o superiores son raros, no se pudo obtener una imagen definitiva a partir de los informes publicados. Sin embargo, se pudo observar que la administración de dosis de 3,75-5 mg de albendazol/kg de peso corporal ha dado lugar a una eficacia insuficiente en numerosos casos. La resistencia al albendazol podría ser una causa que contribuyera a reducir la eficacia. Múltiples informes demuestran una eficacia reducida con estas dosis más bajas, lo que confirma que la resistencia se ha convertido en un problema significativo y persistente en muchas regiones.

Además, la administración de dosis más altas de albendazol da lugar a una $C_{\text{máx}}$ más elevada y también a una mayor tasa de reducción de los nematodos del tubo digestivo. Un estudio de confirmación de la dosis realizado por uno de los TAC afectados mostró que las dosis más altas (7,6 mg de albendazol/kg de peso corporal) fueron suficientemente eficaces contra las cepas resistentes, mientras que la dosis convencional no alcanzó un efecto suficiente. Excepto en los casos de resistencia a múltiples fármacos muy avanzada, como los descritos por Babják *et al.*, (2023)³⁶, no hubo pruebas de fracaso terapéutico después de la administración de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal. Además, 7,5 mg/kg de peso corporal es también la dosis establecida en Estados Unidos para el tratamiento de nematodos del tubo digestivo en ovinos y los estudios de Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ y Dărăbuș (2021)³⁵ demostraron una eficacia cercana al 100 % en Europa con esta dosis, a pesar de la presencia notificada de nematodos resistentes en el estudio anterior. No se han identificado informes que demuestren una falta de eficacia tras la administración de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal o dosis más altas y actualmente no existen otras preocupaciones, como una reducción de la tolerancia en las especies de destino, que impidan el uso de una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, de acuerdo con los principios parasitológicos para gestionar el riesgo de desarrollo de resistencia a los antihelmínticos, debe utilizarse la dosis máxima eficaz, que se define como la dosis por encima de la cual no se sospecha ni se obtiene ninguna mejora de la eficacia. Aunque los datos de Barrère *et al.*, 2012¹⁸ demostraron que el aumento de las dosis de albendazol administradas por vía intrarruminal enriquece selectivamente genotipos resistentes a *H. contortus*, estos datos deben interpretarse con precaución debido a una eficacia del 94 % después del tratamiento con 45 mg de albendazol por kg de peso corporal y, por tanto, a un número limitado de nematodos para el genotipado, como afirman los propios autores. Además, los resultados de Lethwick y Luo (2017)²⁹ demostraron que el uso de dosis más bajas con alta variabilidad tiene un mayor impacto en el desarrollo de resistencia a nivel genético en comparación con dosis más altas con baja variabilidad.

Por tanto, para minimizar el riesgo de desarrollar resistencia al albendazol y garantizar la máxima eficacia, el CVMP recomendó una dosis de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal para el tratamiento de nematodos del tubo digestivo en ovinos. Este ajuste optimiza la eficacia sin comprometer la seguridad y está en consonancia con las buenas prácticas parasitológicas a fin de retrasar el desarrollo de resistencia a los antihelmínticos.

Además, los datos subrayaron aún más que el ajuste de la dosis por sí solo no es suficiente para controlar la resistencia a largo plazo. La gestión sostenible de los parásitos debe incorporar estrategias adicionales, como la prevención de una dosificación insuficiente, el mantenimiento de refugios, el tratamiento selectivo dirigido y la vigilancia parasitológica rutinaria. Estas medidas son esenciales para ralentizar la selección y propagación de las poblaciones de nematodos resistentes. Por lo tanto, el CVMP también propuso modificar en consecuencia la información sobre el medicamento (Ficha Técnica o Resumen de las Características del medicamento, etiquetado y prospecto) de los medicamentos veterinarios incluidos en el ámbito del presente procedimiento de arbitraje, para incluir información en consonancia con la directriz del CVMP sobre la Ficha Técnica o Resumen de las Características del medicamento para los medicamentos veterinarios antiparasitarios (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Para más información sobre los cambios propuestos por el CVMP en los apartados del RCP

3.4 Advertencias especiales (plantilla del QRD v9.1) / 4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino (plantilla del QRD v8.2) y en el apartado del RCP 3.9 Posología y vías de administración (plantilla del QRD v9.1) / 4.9 Posología y vía de administración (plantilla del QRD v8.2), ver el anexo III.

Tiempo de espera

Los estudios de eliminación de residuos presentados para los medicamentos veterinarios que contienen albendazol afectados por el presente procedimiento de arbitraje mostraron una heterogeneidad considerable en términos de calidad del estudio, dosis administradas (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg de albendazol/kg de peso corporal), diseño del estudio y métodos analíticos de ensayo utilizados. Además, los resultados y las conclusiones extraídas de los datos relativos al establecimiento de los tiempos de espera son heterogéneos. Con la excepción de tres estudios de eliminación de residuos en tejidos comestibles y un estudio en leche (para los que solo se proporcionó un resumen), la mayoría de los estudios presentados no cumplen las directrices reglamentarias actuales (p. ej., VICH GL48 y 49). En particular, se observaron desviaciones en los aspectos clave del diseño del estudio (número de animales, puntos temporales de muestreo, peso corporal, etc.) y en los métodos analíticos de ensayo utilizados. Además, no se presentaron estudios detallados de eliminación de residuos para todos los medicamentos veterinarios afectados y, en algunos casos, solo se proporcionaron resúmenes o publicaciones que carecían de la información esencial para la evaluación. En algunos de los casos, los datos sobre residuos presentados estaban predominantemente por debajo del límite de cuantificación o detección (LDC/LDD), lo que impidió el análisis estadístico de los tiempos de espera.

La evaluación de los datos sobre residuos presentados por los TAC no aportó información adicional sobre los tiempos de espera en el marco de las autorizaciones de comercialización existentes. Los datos disponibles no sugieren que los tiempos de espera autorizados supongan un riesgo para la seguridad de los consumidores.

El CVMP solicitó y evaluó los datos sobre residuos facilitados por los TAC en el contexto del presente procedimiento de arbitraje, en previsión de una posible recomendación de una nueva pauta posológica. Sin embargo, dado que la dosis recomendada por el CVMP para el tratamiento de los nematodos del tubo digestivo ya está autorizada para una indicación diferente en todos los medicamentos de uso veterinario afectados (es decir, no se ha recomendado ninguna dosis no autorizada anteriormente), el CVMP concluyó que, por tanto, no se espera que la dosis recomendada dé lugar a problemas

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

adicionales en relación con la seguridad de los consumidores o requiera cambios en los tiempos de espera establecidos.

Seguridad para las especies de destino

Los TAC afectados presentaron un amplio conjunto de datos de seguridad para las especies de destino en ovinos. Un TAC presentó datos de dominio privado y el informe resumido del CVMP de 2004 — albendazol (extrapolación a todos los rumiantes)— y otro TAC hizo referencia a la bibliografía publicada y proporcionó un resumen exhaustivo en el que se abordaban posibles problemas de seguridad para las especies de destino.

Los estudios de seguridad para las especies de destino disponibles abarcan administraciones únicas de albendazol en dosis de hasta 500 mg/kg de peso corporal. Se toleró bien una sola administración de albendazol en dosis de hasta 37,5 mg/kg de peso corporal en ovinos. Incluso con niveles de sobredosis de 100 mg/kg de peso corporal, el albendazol se toleró bien, sin que se notificaran anomalías patológicas macroscópicas ni cambios histopatológicos. Sin embargo, las dosis más altas de 200 o 500 mg/kg de peso corporal parecían superar el margen de seguridad de albendazol (tasas de mortalidad observadas de hasta el 100 %).

La seguridad para la reproducción se investigó en tres estudios (solo se proporcionaron resúmenes), en los que las ovejas fueron tratadas con dosis de hasta 15 mg/kg de peso corporal. En dos de estos estudios no se produjeron anomalías en los corderos ni se describieron diferencias en las tasas de parición de las ovejas en comparación con el grupo de control no tratado. Sin embargo, en uno de estos estudios, las hembras se trataron en diferentes fases durante el embarazo con algunos acontecimientos adversos raros, como anomalías congénitas y una mayor incidencia de corderos mortinatos.

Además, los estudios de desarrollo en ovinos también observaron malformaciones, incluidas anomalías viscerales, craneofaciales y óseas (informe resumido del CVMP, 2004). Sin embargo, los medicamentos veterinarios que contienen albendazol incluyen una contraindicación correspondiente en la que se indica que el albendazol no debe utilizarse en animales gestantes, por lo que este aspecto se ha abordado adecuadamente. La fertilidad de los carneros también se investigó con una dosis de albendazol de hasta 15 mg/kg de peso corporal, sin que se observaran efectos en la calidad del semen (estudio de fertilidad en carneros, 1977).

En un estudio adicional de seguridad para las especies de destino, dos grupos de seis ovejas de 9 meses de edad recibieron 3 veces la dosis recomendada de 7,5 mg/kg de peso corporal y el otro 5 veces la dosis recomendada (22,5 y 37,5 mg/kg de peso corporal, respectivamente) de un medicamento veterinario que contenía albendazol. No se notificaron efectos secundarios ni reacciones adversas tras el examen a las 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 y 120 horas después del tratamiento (solo se presentó un resumen).

Aunque los estudios de tolerancia disponibles en las especies de destino están anticuados, se han investigado dosis exponencialmente más altas que las autorizadas, sin que se hayan observado signos de intolerancia. Esto demuestra un amplio margen de seguridad, que se atribuye a la mayor afinidad selectiva de albendazol por la tubulina beta parasitaria que para la tubulina beta de mamíferos.

En general, el CVMP concluyó que la recomendación de una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal para su uso en la especie de destino (ovinos) no plantea ningún problema con respecto a la seguridad para las especies de destino. Esta conclusión se ve respaldada además por el hecho de que ya se ha

autorizado una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal para el tratamiento de *Fasciola hepatica* en ovinos para todos los medicamentos veterinarios afectados por el presente procedimiento de arbitraje.

Seguridad del usuario

El TAC no presentó estudios toxicológicos que aborden la seguridad del usuario ni una evaluación revisada del riesgo para el usuario, ya que esto no estaba dentro del ámbito de las preguntas formuladas por el CVMP en el presente procedimiento de arbitraje. Sin embargo, los aspectos relativos a la seguridad que deben tenerse en cuenta como parte de la evaluación del balance beneficio-riesgo de los medicamentos veterinarios incluyen la seguridad del usuario.

Dado que la dosis recomendada de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal en ovinos para nematodos del tubo digestivo ya está autorizada para todos los medicamentos veterinarios afectados por el presente procedimiento de arbitraje para una indicación diferente (esto es, para el tratamiento de los distomas hepáticos en ovinos), la seguridad del usuario ya se ha evaluado y está cubierta por las autorizaciones de medicamento existentes. Por tanto, no se prevén problemas adicionales en relación con la seguridad del usuario en relación con el aumento de la dosis a 7,5 mg/kg de peso corporal para el tratamiento de nematodos del tubo digestivo.

Seguridad medioambiental

Se recibieron respuestas de tres TAC en las que se presentaba una evaluación del riesgo para el medio ambiente con los respectivos estudios y referencias. El CVMP evaluó los datos presentados en términos de validez científica e idoneidad reglamentaria en relación con los requisitos del estudio y de la evaluación del riesgo para el medio ambiente de acuerdo con las directrices actuales. Por lo tanto, en la evaluación del CVMP solo se utilizaron datos de estudios fiables y válidos que cumplieran estos criterios.

Teniendo en cuenta los datos facilitados por los TAC, no se identificó ningún riesgo para el medio acuático; sin embargo, se pudo identificar un riesgo para el medio terrestre y específicamente para la fauna coprófaga sobre la base del uso de albendazol en ovinos según la pauta posológica recomendada en el presente procedimiento (7,5 mg/kg de peso corporal, dosis única).

El CVMP evaluó los datos de la evaluación del riesgo para el medio ambiente facilitados por los TAC, ya que se solicitó en el contexto del presente procedimiento de arbitraje en caso de que el Comité recomendara una nueva dosis. No obstante, dado que la dosis recomendada por el CVMP para las indicaciones del tubo digestivo ya está autorizada en todos los medicamentos veterinarios afectados para una indicación diferente (es decir, no se ha recomendado una dosis no autorizada anteriormente), el CVMP no tuvo en cuenta los datos de la evaluación del riesgo para el medio ambiente en el presente procedimiento de arbitraje y concluyó que no se han identificado nuevos riesgos para el medio ambiente, aparte de los ya conocidos, para la dosis propuesta.

Balance beneficio-riesgo

Beneficio terapéutico directo

Albendazol es un antihelmíntico de amplio espectro bien establecido y perteneciente a los benzimidazoles. Su modo de acción está bien caracterizado e implica la unión selectiva de la β -tubulina en helmintos sensibles, lo que provoca la interrupción de la formación de microtúbulos, el deterioro de la absorción de glucosa, la disminución de la energía y la muerte de los parásitos.

Se utiliza para tratar diversas infecciones parasitarias intestinales, incluidas las infecciones gastrointestinales por nematodos, nematodos pulmonares, cestodos y el tratamiento de los distomas hepáticos adultos.

Los medicamentos veterinarios que contienen albendazol en el ámbito del presente procedimiento de arbitraje se han utilizado durante décadas en ovinos para tratar eficazmente una amplia gama de infecciones por nematodos gastrointestinales.

Beneficios adicionales

Los medicamentos veterinarios que contienen albendazol se toleran bien y no causan efectos adversos sistémicos graves en la especie de destino (ovinos).

Evaluación de los riesgos

La calidad no estaba dentro del alcance del presente procedimiento de arbitraje y, por lo tanto, no se evaluó específicamente.

En el caso de los medicamentos veterinarios implicados en el presente procedimiento de arbitraje, se ha identificado un riesgo que indica una pauta posológica inadecuada, es decir, dosis demasiado bajas relacionadas con su indicación frente a nematodos gastrointestinales.

El riesgo de una pauta posológica inadecuada guarda relación con un mayor riesgo de desarrollo de resistencia a los antihelmínticos. La resistencia antihelmíntica al albendazol está bien descrita.

En general, sobre la base de los datos disponibles, no se espera que el ajuste de la dosis a 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal en ovinos (especies de destino) para el tratamiento de nematodos gastrointestinales debido a problemas de resistencia tenga ningún impacto en la seguridad de las especies de destino, la seguridad del usuario y la seguridad de los consumidores ni que introduzca nuevos problemas de seguridad medioambiental. Esta conclusión se ve respaldada además por el hecho de que ya se ha autorizado una dosis de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal en todos los medicamentos veterinarios afectados para otras indicaciones, esto es, para el tratamiento de *Fasciola hepatica* en ovinos.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

Al ajustar la dosis a 7,5 mg de albendazol por kg de peso corporal en ovinos para el tratamiento de nematodos gastrointestinales, se reducen los riesgos relacionados con la falta de eficacia y se considera que se retrasa el desarrollo de resistencia a los antihelmínticos.

Otras medidas de gestión de los riesgos son la inclusión de advertencias en la información sobre el medicamento para indicar estrategias adicionales, como la prevención de una dosificación insuficiente, el mantenimiento de refugios, el tratamiento selectivo dirigido y la vigilancia parasitológica rutinaria. Estas medidas son esenciales para ralentizar la selección y propagación de las poblaciones de nematodos resistentes.

Además, dado que la dosis recomendada de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal ya está autorizada en todos los medicamentos veterinarios afectados para otra indicación, no se consideraron necesarias más medidas de mitigación de los riesgos con respecto a la seguridad de los consumidores, la seguridad para las especies de destino, la seguridad de los usuarios o la seguridad medioambiental.

Se mantendrán las medidas de mitigación de los riesgos ya existentes en la información sobre el medicamento de los medicamentos veterinarios afectados.

Evaluación global del balance beneficio-riesgo

Los medicamentos veterinarios que contienen albendazol como único principio activo presentado en suspensión oral se consideran eficaces contra diversos parásitos en la especie de destino (ovinos).

Albendazol es un antihelmíntico de amplio espectro perteneciente a los benzimidazoles. Al igual que cualquier otro antihelmíntico, el albendazol debe usarse con prudencia y solo cuando sea médicamente necesario. Además, deben evitarse cualquier uso innecesario, los períodos de tratamiento excesivamente largos y una dosificación insuficiente.

En general, tras la evaluación de todos los datos disponibles, el CVMP concluyó que, en las condiciones actuales de campo en Europa, las dosis o los límites de dosis inferiores de 3,75-5,0 mg/kg de peso corporal de albendazol autorizados para el tratamiento de nematodos gastrointestinales en ovinos ya no garantizan una eficacia coherente y fiable y pueden contribuir a un mayor desarrollo de la resistencia a albendazol. Por consiguiente, se considera necesario ajustar la dosis a 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal para garantizar un tratamiento eficaz para la indicación mencionada y contribuir a retrasar el desarrollo de resistencia a los antihelmínticos.

Además, se recomienda la inclusión de advertencias adecuadas en la información sobre el medicamento como medida complementaria de gestión de los riesgos para mitigar aún más la aparición y propagación de poblaciones de nematodos resistentes.

La dosis recomendada de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal ya está autorizada para otra indicación en todos los medicamentos veterinarios afectados y no se identificaron nuevos riesgos con respecto a la seguridad para las especies de destino, la seguridad de los consumidores, la seguridad de los usuarios o la protección del medio ambiente.

Conclusión sobre el balance beneficio-riesgo

Tras considerar los motivos del procedimiento de arbitraje y los datos disponibles, incluidos los facilitados por los TAC, el CVMP llegó a la conclusión de que, en el caso de los medicamentos veterinarios afectados, el balance beneficio-riesgo global sigue siendo favorable, sujeta a los cambios recomendados en la información sobre el medicamento (ver anexo III).

Motivos de la modificación de la información sobre el medicamento (resumen de las características del medicamento, etiquetado y prospecto)

Considerando lo siguiente:

- El CVMP consideró el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 82 del Reglamento (UE) 2019/6 sobre medicamentos veterinarios que contienen albendazol como único principio activo presentado en suspensión oral con dosis o límites de dosis inferiores de 3,75-5 mg de albendazol por kg de peso corporal para garantizar una eficacia adecuada contra los nematodos gastrointestinales en ovinos, limitando al mismo tiempo el riesgo de desarrollo de resistencia al albendazol.
- El CVMP revisó los datos disponibles en apoyo de la pauta posológica, la eliminación de residuos, el riesgo para el medio ambiente, la seguridad para las especies de destino y el riesgo de resistencia a los antiparasitarios.
- El CVMP señaló que los medicamentos veterinarios que contienen albendazol como único principio activo, presentados en suspensión oral para ovinos, están autorizados desde hace décadas.

- El CVMP consideró que el albendazol es una sustancia antihelmíntica de amplio espectro de la clase del benzimidazol. Los medicamentos para uso veterinario que contienen albendazol se han utilizado ampliamente durante décadas en ganado bovino, ovino, caprino, porcino, conejos, aves, perros y gatos. En rumiantes y, en particular, en ovinos, los medicamentos veterinarios que contienen albendazol se utilizan para el tratamiento de nematodos gastrointestinales (tubo digestivo), nematodos pulmonares, cestodos y distomas hepáticos adultos. Sin embargo, en toda Europa se ha notificado una resistencia emergente al benzimidazol por nematodos del tubo digestivo en ovinos.
- El CVMP consideró qué pauta posológica (tasa de dosis, intervalo de dosis y duración del tratamiento) sería adecuada para los medicamentos veterinarios con dosis o límites de dosis inferiores de 3,75-5 mg de albendazol/kg de peso corporal, con el fin de garantizar una eficacia adecuada contra los nematodos gastrointestinales en ovinos, limitando al mismo tiempo el riesgo de desarrollar resistencia al albendazol.
- En vista de las consideraciones anteriores y basándose en los datos disponibles, el CVMP concluyó que las dosis de los medicamentos veterinarios en cuestión deben revisarse.
- Por tanto, para minimizar el riesgo de desarrollar resistencia al albendazol y garantizar la máxima eficacia, el CVMP recomendó una dosis de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal para el tratamiento de nematodos gastrointestinales en ovinos. Este ajuste optimiza la eficacia sin comprometer la seguridad y está en consonancia con las buenas prácticas parasitológicas a fin de retrasar el desarrollo de resistencia a los antihelmínticos.
- No se espera que el ajuste de la dosis a 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal en la especie de destino (ovinos) para el tratamiento de nematodos gastrointestinales debido a problemas de resistencia tenga ningún impacto en la seguridad de las especies de destino, los usuarios y los consumidores ni que introduzca nuevos problemas de seguridad medioambiental. Esta conclusión se ve respaldada además por el hecho de que ya se ha autorizado una dosis de 7,5 mg de albendazol/kg de peso corporal en todos los medicamentos veterinarios afectados para otras indicaciones, esto es, para el tratamiento de *Fasciola hepatica* en ovinos.
- El CVMP consideró beneficioso incluir información adicional en la información sobre el producto, es decir, advertencias adecuadas como medida complementaria de gestión de los riesgos para mitigar aún más la aparición y propagación de poblaciones de nematodos resistentes.

Dictamen del CVMP

En consecuencia, el CVMP considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos veterinarios que contienen albendazol como único principio activo presentado en forma de suspensión oral para ovinos sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el medicamento descritas en el anexo III.

Por tanto, el CVMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos veterinarios que contienen albendazol como principio activo único presentado en suspensión oral para ovinos.

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes de la información sobre el medicamento

Nota:

Estas modificaciones de las secciones pertinentes de la información sobre el medicamento son el resultado del procedimiento de arbitraje.

Modificaciones de las secciones pertinentes de la información sobre el medicamento

La actual información sobre el medicamento debe modificarse (insertar, reemplazar o eliminar el texto, según corresponda) para que refleje el texto acordado que se facilita a continuación.

A. Ficha Técnica o Resumen de las Características del medicamento

3.4 Advertencias especiales (plantilla del QRD v9.1)/**4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino** (plantilla del QRD v8.2)

Añadir el siguiente consejo a todos los medicamentos veterinarios y sustituir el texto obsoleto existente (si procede) por este texto:

El uso innecesario de medicamentos veterinarios antiparasitarios puede aumentar la presión de selección de resistencia y reducir la eficacia. La decisión de utilizar el medicamento veterinario debe basarse en la confirmación de la especie parasitaria y la carga que supone, o del riesgo de infección basado en sus características epidemiológicas, para cada rebaño/manada.

El uso repetido durante un periodo prolongado, especialmente cuando se utiliza la misma clase de sustancias, aumenta el riesgo de desarrollo de resistencia. Dentro de un rebaño/manada, el mantenimiento de refugios sensibles es esencial para reducir dicho riesgo. Deben evitarse el tratamiento basado en intervalos y el tratamiento de todo un rebaño/manada aplicados sistemáticamente. En su lugar, si es posible, solo se tratarán determinados animales o subgrupos (tratamiento selectivo dirigido). Esto debe combinarse con medidas adecuadas de cría y acondicionamiento de pastos. Se deben solicitar directrices para cada rebaño o manada específicos al veterinario responsable.

Se ha notificado resistencia a los benzimidazoles (que incluyen el albendazol) en *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* y *Trichostrongylus* spp. en pequeños rumiantes de toda Europa. Se ha notificado resistencia múltiple a los benzimidazoles, imidazotiazoles y lactonas macrocíclicas en *H. contortus*, así como resistencia secundaria a todos los benzimidazoles.

El uso de este medicamento veterinario debe tener en cuenta la información local sobre la sensibilidad de los parásitos diana, cuando se disponga de ella.

Se recomienda investigar más a fondo los casos de sospecha de resistencia, utilizando un método de diagnóstico adecuado (por ejemplo, ensayo de reducción del recuento de huevos en las heces).

La resistencia confirmada debe notificarse al titular de la autorización de comercialización o a las autoridades competentes.

3.9 Posología y vías de administración (plantilla del QRD v9.1)/**4.9 Posología y vía de administración** (plantilla del QRD v8.2)

Sustituir, en todos los medicamentos de uso veterinario, la pauta posológica actual para el tratamiento de nematodos gastrointestinales en ovinos, por el texto siguiente:

Ovinos:

Nematodos gastrointestinales: 7,5 mg de albendazol por kg de peso corporal en un único tratamiento.

En caso de que se detallen tipos específicos de nematodos en la información sobre el medicamento de determinados medicamentos veterinarios, estos deben mantenerse.

Deben mantenerse recomendaciones específicas sobre la pauta posológica para los distomas hepáticos y los nematodos pulmonares, cuando proceda.

Añadir el siguiente consejo a todos los medicamentos veterinarios y sustituir el texto obsoleto existente (si procede) por este texto:

Una dosificación insuficiente podría resultar en un uso ineficaz y favorecer el desarrollo de resistencias.

Para garantizar una dosificación correcta, debe determinarse el peso con la mayor exactitud posible.

Debe comprobarse exhaustivamente la exactitud del dispositivo dosificador.

C. Prospecto

6. Advertencias especiales (plantilla del QRD v9.0)/**12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)** (plantilla del QRD v8.2)

Advertencias especiales: (plantilla del QRD v9.0)/Advertencias especiales para cada especie de destino: (plantilla del QRD v8.2)

Añadir el siguiente consejo a todos los medicamentos veterinarios y sustituir el texto obsoleto existente (si procede) por este texto:

El uso innecesario de medicamentos veterinarios antiparasitarios puede aumentar la presión de selección de resistencia y reducir la eficacia. La decisión de utilizar el medicamento veterinario debe basarse en la confirmación de la especie parasitaria y la carga que supone, o del riesgo de infección basado en sus características epidemiológicas, para cada rebaño/manada.

El uso repetido durante un periodo prolongado, especialmente cuando se utiliza la misma clase de sustancias, aumenta el riesgo de desarrollo de resistencia. Dentro de un rebaño/manada, el mantenimiento de refugios sensibles es esencial para reducir dicho riesgo. Deben evitarse el tratamiento basado en intervalos y el tratamiento de todo un rebaño/manada aplicados sistemáticamente. En su lugar, si es posible, solo se tratarán determinados animales o subgrupos (tratamiento selectivo dirigido). Esto debe combinarse con medidas adecuadas de cría y acondicionamiento de pastos. Se deben solicitar directrices para cada rebaño o manada específicos al veterinario responsable.

Se ha notificado resistencia a los benzimidazoles (que incluyen el albendazol) en *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* y *Trichostrongylus* spp. en pequeños rumiantes de toda Europa. Se ha notificado resistencia múltiple a los benzimidazoles, imidazotiazoles y lactonas macrocíclicas en *H. contortus*, así como resistencia secundaria a todos los benzimidazoles.

El uso de este medicamento veterinario debe tener en cuenta la información local sobre la sensibilidad de los parásitos diana, cuando se disponga de ella.

Se recomienda investigar más a fondo los casos de sospecha de resistencia, utilizando un método de diagnóstico adecuado (por ejemplo, ensayo de reducción del recuento de huevos en las heces).

La resistencia confirmada debe notificarse al titular de la autorización de comercialización o a las autoridades competentes.

8. Posología para cada especie, modo y vías de administración (plantilla del QRD v9.0) /
8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN (plantilla del QRD v8.2)

Sustituir, en todos los medicamentos de uso veterinario, la pauta posológica actual para el tratamiento de nematodos gastrointestinales en ovinos, por el texto siguiente:

Ovinos:

Nematodos gastrointestinales: 7,5 mg de albendazol por kg de peso corporal en un único tratamiento.

En caso de que se detallen tipos específicos de nematodos en la información sobre el medicamento de determinados medicamentos veterinarios, estos deben mantenerse.

Deben mantenerse recomendaciones específicas sobre la pauta posológica para los distomas hepáticos y los nematodos pulmonares, cuando proceda.

Añadir el siguiente consejo a todos los medicamentos veterinarios y sustituir el texto obsoleto existente (si procede) por este texto:

Una dosificación insuficiente podría resultar en un uso ineficaz y favorecer el desarrollo de resistencias.

Para garantizar una dosificación correcta, debe determinarse el peso con la mayor exactitud posible.

Debe comprobarse exhaustivamente la exactitud del dispositivo dosificador.

Albendazol

Medicamentos veterinarios que contienen albendazol como único principio activo, presentados en suspensión oral para ovinos