

I lisa

Riikliku müügiloaga veterinaarravimite loetelu

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomalii gid	Manustamisviis
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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Austria	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Bulgaaria	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Bulgaaria	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Bulgaaria	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Bulgaaria	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas, kits	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Bulgaaria	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Bulgaaria	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Horvaatia	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspensija za goveda i ovce	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Horvaatia	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspensija za goveda i ovce	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Horvaatia	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspensija za goveda i ovce	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Küpros	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermidan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas, kits	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Küpros	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Küpros	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Tšehhi	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Tšehhi	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne
Tšehhi	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne
Tšehhi	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Tšehhi	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Tšehhi	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Taani	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendasool	19 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Taani	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Eesti	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Eesti	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Prantsusmaa	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Prantsusmaa	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendasool	19 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas, kits	suukaudne
Saksamaa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Saksamaa	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Kreeka	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendasool	5 mg/100 ml	suukaudne suspensioon	veis (calf), lammas, kits	suukaudne
Kreeka	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Kreeka	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Kreeka	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Kreeka	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Kreeka	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendasool	2.5 mg/100 ml	suukaudne suspensioon	veis (calf), lammas, kits	suukaudne
Kreeka	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas, kits	suukaudne
Kreeka	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendasool	19 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis (calf), lammas, kits	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Kreeka	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas, kits	suukaudne
Kreeka	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas, kits	suukaudne
Ungari	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Ungari	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Ungari	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomalii gid	Manustamisviis
Ungari	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendasool	19 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne
Ungari	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.	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne
Ungari	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homoksor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Iirimaa	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Iirimaa	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Iirimaa	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogan SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Iirimaa	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Iirimaa	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Iirimaa	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Iirimaa	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Iirimaa	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	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Iirimaa	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Itaalia	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Itaalia	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	albendasool	50 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Itaalia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	albendasool	19 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Itaalia	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Itaalia	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	albendasool	19 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Itaalia	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomalii gid	Manustamisviis
Itaalia	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Itaalia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Läti	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Läti	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Leedu	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Leedu	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Norra	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	albendasool	19 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Poola	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Poola	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermidan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Poola	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Poola	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Portugal	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Portugal	Divasa Farmavic S.A. Avenida del Párroco Pablo Díez 49-57 San Andrés del Rabanedo 24010 Leon Spain	Albendavet 19mg/ml suspensão oral para ovinos	albendasool	19 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne
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	albendasool	28.5 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas, kits	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomalii gid	Manustamisviis
Rumeenia	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Rumeenia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne
Rumeenia	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas, kits, wild ruminants	suukaudne
Rumeenia	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas, kits	suukaudne
Rumeenia	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Rumeenia	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Rumeenia	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas, kits	suukaudne
Rumeenia	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas, kits, kaamel	suukaudne
Rumeenia	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	albendasool	2.5 mg/100 ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas, kits	suukaudne
Rumeenia	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxtmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Slovakkia	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Slovakkia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Slovakkia	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendasool	19 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne
Slovakkia	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Slovakkia	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne
Sloveenia	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Sloveenia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspensija za govedo in ovce	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Hispaania	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Hispaania	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne
Hispaania	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendasool	20 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne
Hispaania	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	albendasool	28.5 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Hispaania	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendasool	19 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne
Hispaania	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensión oral para ovino y caprino	albendasool	20 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas, kits	suukaudne
Hispaania	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	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Rootsi	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendasool	19 mg/ml	suukaudne suspensioon	lammas	suukaudne
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendasool	25 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendasool	10 % w/v	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	albendasool	2.5 % w/v	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	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	albendasool	10 % w/v	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	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	albendasool	2.5 % w/v	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendasool	100 mg/ml	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendasool	2.5 % w/v	suukaudne suspensioon	veis, lammas	suukaudne

II lisa

Teaduslikud järeldused ja ravimiteabe muutmise alused

Ainsa toimeainena albensooli sisaldavate ja lammastele suu kaudu manustatava suspensioonina turustatavate veterinaarravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Sissejuhatus

Albensool on bensimidazooli klassi kuuluv laia toimespektriga antihelmintiline aine. Tundlikel parasiitidel häirivad bensimidazoolid rakusisest mikrotoobulite transpordisüsteemi, sidudes tubuliini selektiivselt ja kahjustades seda, ennetades toobulite polümerisatsiooni ning inhibeerides mikrotoobulite moodustumist (Plumb, 2005)¹.

Albensooli sisaldavaid veterinaarravimeid on aastakümneid laialdaselt kasutatud veistel, lammastel, kitsedel, sigadel, küülikutel, lindudel, koertel ja kassidel. Mäletsejalistel, eelkõige lammastel, kasutatakse albensooli sisaldavaid veterinaarravimeid seedetrakti ümarusside, kopsu- ja paelusside ning täiskasvanud maksakaanide tõrjeks. Kogu Euroopas on aga täheldatud lammaste seedetrakti ümarusside suurenevat resistentsust bensimidazooli suhtes (Borgjärde *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Hiljutises detsentraliseeritud menetluses (ES/V/0431/001/DC), mis esitati kooskõlas määruse (EL) 2019/6 artikliga 18, märgiti, et turul on mitu veterinaarravimit, sealhulgas eespool nimetatud detsentraliseeritud menetluses kasutatav võrdlusravim „Valbazen 1,9% Suspension zum Eingeben für Schafe“, mis on näidustatud seedetrakti ümarusside tõrjeks lammastel, kusjuures annused või annuse alampiirid on 3,75 mg kuni 5 mg albensooli kehamassi kg kohta. Tegelikult viitavad mitmed teaduspublikatsioonid, et annused kuni 5 mg albensooli kehamassi kg kohta võivad põhjustada ebapiisava efektiivsuse suurt riski seedetrakti ümarusside vastu lammastel (Borgjärde *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Claebout *et al.*, 2020⁶, Domke *et al.*, 2012a⁷, Höglund *et al.*, 2022⁸, Kowal *et al.*, 2016⁹, Scheuerle *et al.*, 2009⁵, Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Vuer *et al.*, 2020¹¹, Vohoeer *et al.*¹²

Lisaks märgati Saksamaal, et lammastel seedetrakti ümarusside vastu kasutatavad albensooli sisaldavate veterinaarravimite annused on kogu Euroopa Liidus ühtlustamata, jäädes vahemikku 3,75–15 mg albensooli kehamassi kg kohta.

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

² Borgjärde 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 ja Vidyashankar AN: An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance, Veterinary Parasitology 186, 70-78, 2012.

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

⁶ Claebout 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. väljaanne: lk 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, Claebout E, de Waal T, Hendrickx G, Hinney B, Höglund J, Jezek J, Kasny M, Keane OM, Martinez-Valladares M, Mateus TL, McIntyre J, Mickiewicz M, Munoz AM, Phytian CJ, Ploeger HW, Rataj AV, Skuce PJ, Simin S, Sotiraki S, Spinu M, Stuen S, Thamsborg SM, Vadlejš J, Várady M, von Samson-Himmelstjerna G Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database, Parasite 27, 69, 2020.

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

Eespool nimetatud põhjustel pidas Saksamaa vajalikuks vaadata läbi ainsa toimeainena albendasooli sisaldavad veterinaarravimid, mida turustatakse suukaudsete suspensioonidena ja mis on näidustatud seedetrakti ümarusside vastu lammastel, kui annused või annuse alampiirid on 3,75 mg–5 mg albendasooli kehamassi kg kohta. Seetõttu tegi Saksamaa liidu huvides määruse (EL) 2019/6 artikli 82 alusel esildise ameti veterinaarravimite komiteele.

Läbivaatamise eesmärk oli tagada nende veterinaarravimite ohutu ja efektiivne kasutamine ning vältida parasiitide resistentsuse tekkega seotud tarbetuid riske. Lisaks pidas Saksamaa vajalikuks hinnata jääkide uuringuid, sihtloomade ohutuse uuringuid ja keskkonnaohutuse uuringuid, sest soovitusliku annuse võimalik suurendamine võib mõjutada tarbijaohutust, sihtloomade ohutust ja keskkonnaohutust.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Selles menetluses pidi komitee kaaluma, millist albendasooli annustamisskeemi (st annuse määr, annustamisintervall ja ravi kestus) on vaja asjaomaste veterinaarravimite korral, et tagada piisav efektiivsus seedetrakti ümarusside vastu lammastel, vähendades samas albendasooliresistentsuse tekke riski. Kui peeti vajalikuks annustamisskeemi muuta, tuli kaaluda ka piisava keeluaaja kehtestamist lammastele ja uue soovitatava annuse võimaliku mõju hindamist sihtloomade ohutusele ning asjaomaste veterinaarravimite keskkonnariski hindamist. Lisaks sellele palvele pidas veterinaarravimite komitee vajalikuks hinnata ka annustamisskeemi mis tahes kavandatud muudatuste võimalikku mõju kasutajaohutusele.

Kümme müügiloo hoidjat esitas vastused selle esildismenetlusega seotud veterinaarravimite komitee küsimuste loetelule. Kuigi mõni müügiloo hoidja esitas põhjalikud dokumendid, kirjalike allikate komplektid ja kokkuvõtted, esitasid teised ainult piiratud teavet, mis piirdus peamiselt nende veterinaarravimite kvalitatiivse ja kvantitatiivse koostisega.

Oluline osa esitatud konfidentsiaalsetest ja avaldatud uuringutest koostati rohkem kui 15–20 aastat tagasi ning need kajastasid algse müügiloo andmise ajal kehtinud teaduslikke standardeid, parasiitide tundlikkuse mustreid ja resistentsusega seotud olukorda. Seevastu oli olemas suhteliselt vähe väliuuringuid, milles konkreetselt käsitleti albendasooli lubatud annuste praegust efektiivsust.

Kriitilise hindamise hõlbustamiseks ja efektiivse annuse tuletamise toetamiseks tuvastas veterinaarravimite komitee avaldatud kirjandusest täiendavaid viiteid.

Et varasemate andmete asjakohasus on piiratud, on praegusest olukorrast lähtuval efektiivsuse hindamisel arvestatud ainult alates 2011. aastast avaldatud või läbi viidud kirjandus- ja väliuuringuid (sh annuse määramise ja annuse kinnitamise väliuuringuid), sh veterinaarravimite komitee tuvastatud täiendavaid viiteid. Et hindamise eesmärk oli hinnata albendasooli praegust efektiivsust annustes või annuse alampiiridega 3,75–5 mg kehamassi kg kohta tekkiva resistentsuse kontekstis, piirdus veterinaarravimite komitee oma hindamisel viimase 15 aasta jooksul saadud andmetega. Kuigi parasiidivastaste veterinaarravimite jaoks ei ole ametlikku keeluaega määratletud, erinevalt antibiootikumidest, millele on veterinaarravimite komitee antimikroobsete veterinaarravimite toiduloomadel kasutamisest tingitud antimikroobikumiresistentsusega seotud rahvaterviseriski hindamise suunistes (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³ sätestatud 5-aastane piirmäär, püüdis komitee saavutada olemasolevate tõendite vanuse ja teadusliku asjakohasuse tasakaalu, vältides samal ajal liiga paljude viidete väljajätmist. Selle tulemusena kiideti heaks 15-aastane tähtaeg.

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](#)

Varasemad andmed loeti farmakokineetika, ohutuse ja üldiste efektiivsusmustrite iseloomustamist toetavateks, kuid nende asjakohasus praeguse efektiivsuse ja resistentsuse hindamisel oli piiratud.

Veterinaarravimite komitee hindas müügiloa hoidjate esitatud andmeid ja veterinaarravimite komitee tuvastatud täiendavat kirjandust albendasooli sisaldavate veterinaarravimite kohta, mida turustatakse suukaudsete suspensioonidena ja mis on heaks kiidetud seedetrakti ümarusside tõrjeks lammastel annustes või annuse alampiirides 3,75–5 mg kehamassi kg kohta.

Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Kaheksa müügiloa hoidjat esitasid oma veterinaarravimite kvalitatiivse ja kvantitatiivse koostise ning seitse neist esitasid ka vastavad tootekirjeldused.

Kuigi veterinaarravimite koostised erinevad abiainete koostise ja spetsifikatsioonide poolest, sisaldavad kõik veterinaarravimid sama toimeainet ja neid manustatakse sama manustamisviisiga.

Enamikku loetletud abiainetest loeti üldiselt farmakoloogiliselt mitteaktiivseteks, st esitatud koostistes ei tuvastatud abiaineid, mis mõjutaksid pärast suukaudset manustamist biosaadavust. Seetõttu ei eeldata, et need abiained mõjutaksid toimeaine imendumist, jaotumist, ainevahetust või eritumist või avaldaksid mingit olulist koostisega seotud mõju biosaadavusele ja farmakokineetikale.

Arvestades teatud abiainetete teadaolevaid omadusi teatud koostiste puhul, ei saa võimalikku mõju farmakokineetilisele profiilile siiski täielikult välistada. Asjaomaste koostistega preparaate on siiski turustatud aastaid ja mõnel juhul toetavad neid ravimipõhised farmakokineetilised andmed (vt lõiku farmakokineetika kohta allpool).

Arvestades nende veterinaarravimite laialdast esinemist turul, ei eeldata, et mis tahes hüpoteetiline abiainega seotud mõju farmakokineetikale avalduks kliiniliselt olulise mõjuna efektiivsusele. Seetõttu leiti, et täheldatud erinevused abiainetete koostises ei avalda süsteemsele ekspositsioonile kliiniliselt olulist mõju ning veterinaarravimite komitee pidas teaduslikult põhjendatuks tuletada veterinaarravimite kõikide koostiste jaoks ühtne annustamisskeem ja seda kohaldada. Kuigi kõik müügiloa hoidjad ei esitanud oma veterinaarravimite koostist ja spetsifikatsioone, ei eeldatud, et nende andmete puudumine mõjutaks üldhinnangut ega tehtud järeldusi.

Farmakokineetika

Viis müügiloa hoidjat esitasid suukaudse albendasooli farmakokineetika teabe, mis koosnes ettevõttesisestest andmetest ja avaldatud teaduskirjandusest pärit viidetest. Üldiselt olid ravimipõhised uuringud suhteliselt vanad, mis on kooskõlas asjaoluga, et albendasooli sisaldavad veterinaarravimid on olnud heaks kiidetud alates 1960. aastatest. Samas ei mõjuta uuringute vanus üldiselt aine farmakokineetikat; aja jooksul võivad paraneda ainult analüüsimeetodid. Seega loeti esitatud andmed käesoleva esildismenetluse kontekstis kehtivaks.

Mõnes esitatud farmakokineetikaalases uuringus või publikatsioonis kasutati puhast albendasooli või muid heakskiidetud veterinaarravimeid, mis sisaldavad toimeainena albendasooli. Tuleb märkida, et neid uuringuid viisid läbi ja publikatsioone koostasid eri teadlased üksteisest sõltumatult eri kohtades, kasutades eri seadmeid. Seega võib sama annuse farmakokineetiliste parameetrite varieeruvus olla tingitud eri koostistest.

Bioekvivalentsuse andmed ei näidanud identsete annuste manustamisel koostise erinevuste olulist mõju süsteemsele ekspositsioonile. Seda tõendati kahe müügiloa hoidja esitatud bioekvivalentsusuuringutes (hinnati vastavalt kolme kontsentratsiooni 7,5 mg kg kehamassi kohta ja kaht veterinaarravimit 10 mg kg kehamassi kohta). Ühes teises uuringus hinnati kahe heakskiidetud

veterinaarravimi farmakokineetikat ja efektiivsust annuses 7,5 mg kehamassi kg kohta, tõendades võrreldavat efektiivsust *F. hepatica*, *O. concincta*, *T. colubriformis*'e ja *N. battus*'e vastu.

Lisaks täiendasid konfidentsiaalseid andmeid neli avaldatud kirjanduse viidet (1991–2004). Kahes uuringus hinnati puhta albendasooli, mitte heakskiidetud veterinaarravimite farmakokineetikat. Swarnkar *et al.*, (1998)¹⁴ uuris suukaudselt ja intraruminaalselt manustatud albendasooli farmakokineetikat annuses 5 mg kehamassi kg kohta, täheldades, et intraruminaalselt manustatud albendasool on biosaadavam. Galtier *et al.*, (1991)¹⁵ uuris suukaudselt, intravenoosselt või intraruminaalselt manustatud albendasooli metaboliseerumist annustes kuni 3,8 mg kehamassi kg kohta, tõestades, et albendasool metaboliseerus peamiselt maksas, olenemata manustamisteest.

Veel kahes väljaandes uuriti albendasooli plasmakontsentratsiooni farmakokineetika ja kliinilise efektiivsuse seost nakatunud loomadel. Moreno *et al.* (2004)¹⁶ uuris kaht erinevat annusemäära – 3,8 mg kehamassi kg kohta ja 7,5 mg kehamassi kg kohta – ning täheldas manustatud albendasooli annuse ja mõlema albendasooli metaboliidi mõõdetud plasmakontsentratsioonide proportsionaalset seost. Annuse 7,5 mg/kg juures täheldati antihelmintiliselt aktiivse metaboliidi albendasoolsulfoksiidi plasmakontsentratsiooni AUC väärtuste 100% suurenemist võrreldes annusega 3,8 mg/kg. Pärast ravi annusega 7,5 mg/kg mõõdetud suurem ja pikaajaline plasmakontsentratsioon parandas efektiivsusmustrit enamiku uuritud seedetrakti ümarusside vastu (hinnati nii munade arvuna kui ka täiskasvanud usside arvuna väljaheites) võrreldes väiksema annusega saadud tulemustega. Uuritud seedetrakti ümarusside vastu täheldatud vähene nematotsiidne toime (< 24%) näitab suurt resistentsust albendasooli suhtes manustatuna annuses 3,8 mg kehamassi kg kohta. Kokkuvõttes võib suurema annuse manustamine põhjustada suuremat ekspositsiooni ja efektiivsuse paranemist (mis võib olla oluline selleks, et ravim oleks efektiivne vähem tundlike helmintide vastu).

Teises uuringus (Lanusse *et al.*, 1995)¹⁷ iseloomustati albendasooli, fenbendasooli ja oksfendasooli plasmajaotuse kineetikat pärast suukaudset manustamist (5 mg kehamassi kg kohta) täiskasvanud lammastele. Üldiselt tõendati, et albendasoolsulfoksiid imendub kiiremini ja selle C_{max} on suurem kui oksfendasoolil ning selle sisaldus plasmas vähenes suhteliselt kiiresti, jõudes 60 tunni jooksul pärast albendasooli manustamist tuvastamatu kontsentratsioonini.

Farmakokineetiliste andmete põhjal saab teha olulisi järeldusi. On teada, et albendasool on eelravim ja aktiivne vorm on maksas moodustuv metaboliit albendasoolsulfoksiid. Albendasooli annuse suurendamist lammastel seostatakse suurema plasma ekspositsiooniga metaboliitidele (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Lisaks tõendati Moreno *et al.* töös otsene seos ravimi farmakokineetilise käitumise ja antihelmintilise efektiivsuse vahel bensimidazooli suhtes resistentsete ümarusside vastu lammastel. (2004)¹⁶. Kuigi see ei ole klassikaline farmakokineetiline uuring, oli siiski võimalik tõendada, et albendasooli annuse suurendamine lammastel on selgelt seotud suurema plasma ekspositsiooniga metaboliitidele ja ravimi suurema kontsentratsiooniga, mis suurendas efektiivsust.

Heakskiidetud veterinaarravimite annustamisskeem

Annustusintervalli osas on kõik asjaomased veterinaarravimid heaks kiidetud ühekordseks manustamiseks, olenemata annusest. Müügiloa hoidjate esitatud dokumendid ei sisaldanud tõendeid selle kohta, et see annustamisintervall ei pruugi olla piisav. Lisaks ei leitud teaduskirjanduses andmeid,

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

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

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

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

mis viitaksid sellele, et alternatiivne annustamisintervall parandaks efektiivsust. Selle põhjal puuduvad tõendid, et ühekordne manustamine ei ole piisav. Seetõttu albendasooli ühekordset manustamist edasi ei arutata ning järgnev annustamisskeemi hindamine keskendub annusetaseme asjakohasusele.

Annuse määramine / annuse kinnitamine

Esitati mitu konfidentsiaalset prekliinilist uuringut annuse määramise ja annuse kinnitamise kohta, millest mõni oli läbi viidud välitingimustes lammastel ja mis tõenäoliselt pärinevad esialgsetest müügiloo andmise menetlustest. Et enamik selle esildisega hõlmatud veterinaarravimeid on olnud turul palju aastaid, ei olnud ükski esitatud konfidentsiaalne uuring alla 22-aastane.

Uuringutes hinnati albendasooli annuseid 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 või 7,6 mg kehamassi kg kohta ning need hõlmasid mitmesuguseid seedetrakti ümarusse, sealhulgas kõige levinumaid perekondi *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* ja *Cooperia*. Üldiselt nähtus enamikust uuringutest, et veterinaarravimite müügiloo andmise ajal oli efektiivsus enamiku seedetrakti ümarusside vastu oli üle 90%. Sellegipoolest näitasid isegi need vanad uuringud, et väiksetes annustes 2,5, 3,5 ja 3,8 mg kehamassi kg kohta saavutati varieeruv efektiivsus alla vajaliku 90% piiri *Oesophagostomum columbianum*'e (L3, L4, täiskasvanu) vastu, mis näib olevat albendasooli suhtes kõige vähem tundlik seedetrakti ümaruss. Kuigi uuringuid ei viidud läbi kooskõlas kehtivate suunistega, peeti enamikku neist uuringu ülesehituse seisukohast vastuvõetavaks.

Zoetis'i poolt 1991. aasta paiku läbi viidud annuse kinnitamise uuring tõendas, et annus 7,6 mg albendasooli kehamassi kg kohta oli piisavalt efektiivne tiabendasooli suhtes resistentsete tüvede vastu (efektiivsusväärtused *H. contortus*'e ja *T. colubriformis*'e vastu vastavalt 100% ja 99,7%), samas kui annus 5,7 mg albendasooli kehamassi kg kohta ei saavutanud piisavat toimet (efektiivsus *H. contortus*'e ja *T. colubriformis*'e vastu vastavalt 91% ja 89,6%). Kuigi uuringu ülesehitus on aegunud ja selles osalesid väikesed loomaravirühmad, peetakse tulemusi toetavateks.

Hilisemas väljaandes, Moreno *et al.*, 2004¹⁶, uuriti albendasooli kahe annuse (3,8 ja 7,5 mg kehamassi kg kohta) efektiivsust munade arvu järgi lisaks albendasooli metaboliitide määramisele plasmas. Autorid järeldasid, et metaboliitide suurem sisaldus plasmas oli seotud suurema efektiivsusega. Bensimidasooli suhtes resistentsete ümarussidega nakatunud lammastel saavutati annusega 7,5 mg kehamassi kg kohta vähenemine 49,1% võrra ja pärast annuse 3,8 mg/kg manustamist 27% võrra. Kuigi sarnaste C_{max} väärtustega efektiivsusväärtused varieeruvad suuresti, näitavad Moreno *et al.*, 2004¹⁶ andmed, et suuremad C_{max} väärtused suurendavad efektiivsust, mida on võimalik saavutada albendasooli suurema annuse manustamisega. Erinevusi efektiivsuses võib seostada mitmesuguste teguritega, näiteks tehnilik või loomulik infektsioon, uuringu läbiviimise piirkond ja parasiidi resistentsuse tase.

Et uuringud tehti rohkem kui kaks aastakümnet tagasi ja seega ei olnud võimalik olemasolevat resistentsusolukorda arvesse võtta, on endiselt ebaselge, mil määral saab nende uuringute efektiivsusandmeid kasutada praeguses olukorras. Kuigi efektiivsus annustes 3,75–5 mg kehamassi kg kohta kinnitati müügiloo andmise ajal enam kui 20 aastat tagasi, ei kuulu nende annuste tollane efektiivsus käesoleva esildise kohaldamisalasse.

Üldiselt ei pruugi esitatud annuse määramise ja kinnitamise uuringute järeldused enam kehtida, sest suuremaid annuseid kui 5 mg kehamassi kg kohta ei testitud, uuringud on üle 20 aasta vanad ja nende ülesehitus on praegusest seisukohast piiratud.

Efektiivsus/resistentsus

Resistentsusmehhanismid

Esitati mitu publikatsiooni resistentsusmehhanismide kohta, eelkõige üksiku nukleotiidi polümorfismide (SNP) tuvastamise kohta beeta-tubuliini geeni koodonitel 167, 198 ja 200 liikidel *Haemonchus contortus* (Barrère *et al.*, 2012¹⁸, Claerebout *et al.*, 2020⁶), *Teladorsagia circumcincta* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Martínez-Valladares *et al.*, 2012²⁰, Claerebout *et al.*, 2020⁶) ja *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2020¹⁹⁶). Bensimidasooliresistentsusega seotud üksiku nukleotiidi polümorfismid on hästi iseloomustatud.

Ümarusside resistentsus bensimidasooli suhtes võib olla tingitud sihtkoha kodeeriva geeni mutatsioonist, kuid sama mutatsioon ei näi põhjustavat trematoodi *Fasciola hepatica* resistentsust triklabendasooli suhtes (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. Peale selle võivad ühe ussiliigi piires erinevad mutatsioonid tekitada resistentsuse sama antihelmintikumi suhtes. Näiteks võib *Haemonchus contortus*'e bensimidasooliresistentsust põhjustada fenüülalaniini türosiinmutatsioon isotüüpi 1β tubuliini geeni aminohappe positsioonil 200 (Kwa *et al.*, 1994)²². Selle resistentsuspunkti mutatsiooni (üksiku nukleotiidi polümorfismi) sagedus on siiski väga erinev ja see võib olla väike bensimidasooliresistentsetes populatsioonides (James *et al.*, 2009²³, Ghuisi *et al.*, 2007²⁴), mis kannavad muid mutatsioone (nt koodon 167). Kuigi geneetiline valik toetab resistentsust, põhjustavad muutused ravimi transpordimehhanismides või ravimi metabolismis ühe ussiliigi piires ka erinevaid resistentsusmehhanisme võrreldes sama anthelmintikumiga (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). Rakumembraani transpordivalk P-glükoproteiin, mis transpordib paljusid eri ravimeid (sh ivermektiini, bensimidasoolide ja imidasotiasooli derivaate), võib tekitada multiresistentsust, suurendades ravimite aktiivset transporti (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Barrère'i *et al.*, 2012¹⁸ andmed näitasid, et konkreetseid *H. contortus*'e genotüüpe, eelkõige 200 genotüüpe, rikastab valikuliselt albendasooli ekspositsiooni suurenemine ning et üksiku nukleotiidi polümorfismid koodonis 167 ja 200 on β-tubuliiniga tugevalt seotud. See järeldus ei ole siiski kooskõlas Lethwicki ja Luo (2017)²⁹ tulemustega, milles hinnati muutujaid, mis võivad mõjutada resistentsuse valikut. Lisaks manustamisviisile ja koostisele (kumbki ei kuulu käesoleva esildise

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

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

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

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

²² Kwa MS, Veenstra JG, Ros 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, Mäserollu 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, Bek RN. P-glycoprotein selection in strains of *Haemonchus contortus* resistant to benzimidazoles. *Vet Parasitol.* 2008;152(1-2):101-107.

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

²⁷ Kerboeuf D, Blackhall WJ, Kaminsky R ja 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, Beeck R ja Prichard R (1998): Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog, *Molecular and Biochemical Parasitology*, 91: 327-335.

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

kohaldamisalasse) tõendati selgelt, et väiksemate annuste kasutamine põhjustas pärast ravi suurema geenisageduse ja seega suurema resistentsuse tekke tõenäosuse ning annuse suur varieeruvus põhjustab resistentsust suurema tõenäosusega kui väike varieeruvus. Lisaks järelitati, et resistentsuse tekke varajastes staadiumides, kui resistentsusgeenid on populatsioonis endiselt harvad, näitavad paaritumise tõenäosused, et need geenid esinevad heterosügootses vormis peaaegu täielikult. Seega, kui need ussid hävivad ravi tõttu (st on sisuliselt retsessiivsed), aeglustub resistentsuse teke, samas, kui usside elavad ravi üle ebapiisava annuse tõttu (st ussid on sisuliselt dominantsed), kujuneb resistentsus suhteliselt kiiresti. Seega võib jäeldada, et suuremad annused ja väike varieeruvus põhjustasid resistentsuse tekke edasilükkumise.

Müügiloo hoidjate esitatud efektiivsusandmed

Viis müügiloo hoidjat esitasid efektiivsus- või resistentsusandmed, neist neli esitasid prekliinilised ja kliinilised uuringud, milles hinnati albendasooli efektiivsust mitmesuguste parasiitide, nt seedetrakti ümarusside, kopsuusside, paelusside ja maksakaanide vastu annustes 2,5–15 mg kehamassi kg kohta lammastel. Uuringutesse kaasati nii loomulikult teel kui ka kunstlikult nakatunud lambad ning albendasooli manustati suu kaudu kas suspensioonina või kapslitena.

Kõigis uuringutes tõendati järjepidevalt, et piisava efektiivsuse tagamiseks on sõltuvalt sihtparasiitidest vaja albendasooli eri annuseid. Seedetrakti ümarusside vastu olid efektiivsed isegi väikesed annused alates annusest 3,75 mg kehamassi kg kohta. Eri tundlikkustasemetega tõttu oli aga *Oesophagostomum columbianum* testitud seedetrakti ümarussidest kõige vähem tundlik albendasooli suhtes, mistõttu oli piisava efektiivsuse saavutamiseks vaja vähemalt 5 mg albendasooli kehamassi kg kohta. Annused 7,5 mg albendasooli kehamassi kg kohta või rohkem näitasid peaaegu 100% efektiivsust seedetrakti ümarusside vastu, sõltumata parasiidiliigist. Kopsuusside, paelussi või maksakaanide vastu piisava efektiivsuse ($\geq 90\%$) saavutamiseks oli vaja suuremaid annuseid (alates 7,5 mg albendasooli kehamassi kg kohta).

Tuleb märkida, et uuringu ülesehitus ei olnud kooskõlas veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH GL13) suunistega (Antihelmintikumide efektiivsus: konkreetsed soovituselised lammaste asjus seoses infektsiooni staadiumide arvuga kunstliku infektsiooni korral ning nakatumise, ravi ja lahangu aegadega). Need lähenemisviisid kajastasid siiski tollal kehtinud teaduslikke standardeid, arvestades, et veterinaarravimite komitee võttis VICH GL13 vastu 1999. aastal. Kuigi 3,75–5 mg albendasooli kehamassi kg kohta varasem efektiivsus seedetrakti ümarusside tõrjeks müügiloo andmise ajal (üle 20 aasta tagasi) ei ole veel kahtluse alla seatud, rõhutatakse eespool veel kord, et uuringute vanus piirab nende asjakohasust selles esildismenetluses. Arvestades eesmärki hinnata nende annuste praegust efektiivsust tekkiva resistentsuse kontekstis, võttis veterinaarravimite komitee seega arvesse ainult viimase 15 aasta jooksul saadud andmed.

Esitatud teabe hindamise põhjal jäeldas veterinaarravimite komitee, et esitatud andmed kajastavad nende veterinaarravimite vanust ja ajaloolist tausta ning seetõttu ei pruugi tollal tehtud jäeldused praegu kehtida. Kuigi uuringud tõendasid, et efektiivne annus eri parasiitide vastu oli tol ajal vahemikus 3,75–7,5 mg kehamassi kg kohta, on praegune olukord teistsugune, sest resistentsuse teke ja levik seedetrakti ümarusside seas on oluliselt mõjutanud veterinaarravimite efektiivsust, piirates seega jäelduste asjakohasust praegustes välitingimustes.

Effektiivsusandmed pärast seedetrakti ümarusside vastast ravi albendasooliga annustes või annuse alampiiridega 3,75–5 mg kehamassi kg kohta Euroopas alates 2011. aastast

Kokku loeti lammaste puhul albendasooli efektiivsuse hindamiseks asjakohaseks 15 väljaannet, mis on lisatud hindamisse. Piisavat efektiivsust üle läviväärtuse 90% näitasid Martinez-Valladares et al.

(2012)²⁰ ja Rinaldi et al. (2014)³⁰ pärast albendasooli suukaudset manustamist annuses 3,8–5 mg kehamassi kg kohta. Teistes uuringutes³¹ täheldati siiski varieeruvat efektiivsust annustes 3,75–5 mg albendasooli kehamassi kg kohta. Kuigi mõnel juhul tõendati piisav efektiivsus seedetrakti ümarusside vastu, dokumenteerisid teised mitteoptimaalseid toimeid tasemel 90% või alla selle.

Esitatud väliuuringud olid läbi viidud kogu Euroopas (Austria, Belgia, Eesti, Hispaania, Itaalia, Kreeka, Läti, Madalmaad, Norra, Poola, Prantsusmaa, Rootsi, Saksamaa, Slovakkia, Soome, Šveits ja Ühendkuningriik). Pärast albendasooli manustamist heakskiidetud annustes 3,75–3,8 mg kehamassi kg kohta ja 5 mg kehamassi kg kohta olid kõige levinumad ja resistentsemad perekonnad *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. ja *Teladorsagia* spp., mille vastu albendasoolravi tavaliselt kasutatakse. Nendesse uuringutesse lisati vastavalt loomulikult ja kunstlikult nakatatud lambaid. Efektiivsuse arvutamiseks kasutati testi munade arvu vähenemisele roojas ning mõnel juhul kinnitati tulemusi täiendavalt üksiku nukleotiidi polümorfismide pürosekveneerimisega β 1-tubuliini geeni koodonitel 167, 198 ja 200. Lisaks täheldati mõnel juhul multiresistentsust juhtudel, kus testiti eri antihelmintikume, näiteks levamisooli, ivermektiini või moksidektiini.

Mitmes väljaandes on teatatud ebapiisavast efektiivsusest pärast albendasooli suukaudset manustamist annuses 3,75–5 mg kehamassi kg kohta lammastel viimase 15 aasta jooksul. Need leiud näitavad üleeuroopalist antihelmintikumiresistentsuse esinemist seedetrakti ümarusside seas, mida on sageli leitud piirkondades, kus uuringud läbi viidi. Tuleb siiski tunnistada, et on olemas kallutatuse eelistatud proovide võtmise poole üksikfarmides, kus kahtlustatakse antihelmintikumiresistentsust, ja uurimistegevus oli kallutatud Lääne-Euroopa suunas. Ida-Euroopa piirkonnad näivad olevat alaesindatud; samas ei saa järeldada, et nendes Euroopa piirkondades ei esine lammaste seedetrakti ümarusside vastase ebapiisava efektiivsusega seotud võimalikke probleeme, vaid pigem on see tingitud nende piirkondade andmete puudumisest. Et pideva seire andmeid esineb kulu- ja töomahukate uuringute ning põllumajandustootjate kohustuste täitmise muutumise tõttu harva, on välitingimustes kogutud resistentusandmeid vähe ja need ei pruugi täielikult kajastada laiemat „tegelikku olukorda“ seoses albendasooliga tehtava antihelmintilise ravi efektiivsusega lammastel.

Andmete hindamisega seoses tuleb märkida, et efektiivsuse arvutamise aluseks oli kõigis uuringutes peamiselt ainult test parasiidimunade arvu vähenemisele roojas (FECRT). Kuigi sellest teabest piisab efektiivsuse puudumise määramiseks välitingimustes, tuleb resistentuse määramist ideaaljuhul kinnitada uuringutega, näiteks pürosekveneerimisega, et tuvastada vastutavad üksiku nukleotiidi polümorfismid. Uuringutes, kus pürosekveneerimine toimus pärast FECRT-d, leidsid *in vivo* andmed kinnitust. Bensimidazooliresistentsus tuvastati *H. contortus*'e isotüüpi 1 beeta-tubuliini geeni koodonil 167 (8%) ja 200 (92%), *T. concentrica* koodonil 198 (47%) ja 200 (43%) ning *T. colubriformis*'e positsioonil 200 (100%) (Claerebout et al., 2020).⁶ Nagu eespool märgitud, olid enamikus uuringutes efektiivsuse ja resistentuse hindamise aluseks siiski ainult FECRT tulemused. Veterinaarparasitoloogia

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, veebruar 17

³¹ Anupöld AM, Hinney B, Joachim A. Die Resistenzlage von Magen-darm- Strongyliden gegenüber Anthelmintika in drei estnischen Schafherden [Gastrointestinaalsete strongüliidide resistentus antihelmintikumide suhtes kolmes Eesti lambakarjas]. 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, Lungström BL, Skarin M, Varady M, Engström F: Failure of ivermectin treatment in *Haemonchus contortus* infected-Swedish sheep flocks. Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports, 1, 10–15. 2015.
Keidāne D, Kļaviņa A, Bergmane MB, Kovaļčuka L: Parasitofauna and current status of anthelmintic resistance in Latvian sheep farms. Veterinary World, 15(2), 414. Lowry et al. 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. a, 30. oktoober
Domke et al., 2012a; Geurden et al., 2014; Höglund et al., 2022; Kowal et al., 2016; Martínez Valladares et al., 2015; Untersweg et al., 2021; Vineer et al., 2020; Voigt et al., 2022

Edendamise Maailmaliidu suunistes (Kaplan *et al.*, 2023)³² on täpsustatud tingimused, mis peavad olema täidetud, et teha järeltusi antihelmintikumiresistentsuse kohta, mis põhineb FECRT põhjal arvutatud ebapiisaval efektiivsusel. Need tingimused on muu hulgas asjakohane annus ja manustamine, kõlblikkusaja jooksul nõuetekohaselt säilitatud veterinaarravimi kasutamine, samadelt loomadelt proovide võtmine sobiva intervalliga enne ja pärast ravi, nõuetekohaselt märgistatud ja säilitatud värskete väljaheiteproovide kasutamine, FECRT jaoks sobiva väljaheitemunade arvu määramise meetodi ja asjakohaste laborimeetodite kasutamine, uuritud ravimi tõendatud varasem efektiivsus uuritud annuse korral sihtparasiitide vastu, piisava arvu loomade ja eritatud munade saadavus, asjakohaste statistiliste meetodite kasutamine ning antihelmintikumi tagatud kvaliteet. Enamik neist standarditest on kooskõlas hea veterinaartavaga ja kuigi seda ei ole selgesõnaliselt märgitud, eeldatakse, et need tingimused on heakskiidetud veterinaarravimiga läbi viidud uuringutes seega täidetud. Sellest tulenevalt peetakse FECRT-l põhinevaid tulemusi kehtivateks ja sobivateks resistentsuse tuvastamiseks välitingimustes (kui tingimused on täidetud). Kuigi eespool märgitud uuringutulemuste puhul leidis antihelmintikumiresistentsus FECRT abil kinnitust, tuleb meele pidada, et usaldusväärsete tulemuste saamiseks peab vähemalt 25% ussipopulatsioonist olema resistentne, seega võib esialgu nõrk resistentsus jääda avastamata. Vaatamata FECRT piirangutele on see levinud diagnostikameetod, mida saab kasutada välitingimustes.

Kui andmed olid kättesaadavad, olid tulemused siiski murettekitavad. Kogu Euroopas on viimase 15 aasta jooksul täheldatud resistentsuse tekke sagenemist, nagu on üksikasjalikumalt kirjeldatud allpool. See on eriti problemaatiline, arvestades, et seedetrakti ümarusside tõrjeks lammastel on heakskiidetud piiratud arv antihelmintikumide klasse (bensimidazoolid, makrotsükliilised laktoonid, imidasotiasoolid, amino-atsetonitrili derivaadid, salitsüülaniidid). Lisaks on mitmes uuringus dokumenteeritud multiresistentsus kõigi testitud toimeainete suhtes (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martínez-Valladares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), mis piirab oluliselt ravivõimalusi. Seda kinnitab Saksamaa üleriigiline uuring, mille viisid läbi Vopez *et al.*, 2022¹² ja milles tõendati, et bensimidazoolide või makrotsükliiliste laktoonide kasutamine seedetrakti ümarusside vastu lammastel põhjustas efektiivsuse taseme, mis oli alla vajaliku künnise $\geq 90\%$.

Kaplan ja Vidyashankar (2012)⁴ andsid ülevaate antihelmintikumiresistentsuse levimusest kogu maailmas eri sihtliikidel. Kuigi esildismenetluses keskenduti albendasooli efektiivsusele lammastel Euroopas, on äärmiselt ebapiisavad efektiivsustulemused ja multiresistentsus mujal kui Euroopa riikides murettekitavad. Kuigi resistentsuse levimust Euroopas kirjeldati teiste maailmajagude ja riikidega võrreldes palju väiksemana, on resistentsus bensimidasooli suhtes laialdaselt levinud. Võimalik alaannustamine, sama ainerühma korduv kasutamine ja varjepaikade populatsioonis säilitatav ebapiisav arv tundlikke usse on põhjustanud resistentsuse tekke. Seetõttu märgitakse, et bensimidazoolide osas on resistentsuse olukord kogu maailmas väga erinev, kuid selles esildismenetluses arvestati ainult Euroopa andmeid.

Lisaks esitas üks müügiloa hoidja ülevaate ravimiohutuse järelevalve teadetest eeldatava efektiivsuse puudumise kahtluste kohta seedetrakti ümarusside vastu lammastel, keda raviti albendasooli veterinaarravimiga kogu maailmas ajavahemikul 1. jaanuarist 2015 kuni 31. detsembrini 2024. Samas ei olnud nendes teadetes esitatud piiratud teabe tõttu (kinnitatud infektsioonid enne ravi, infestatsiooni kinnitamine kliiniliste sümptomite, mitte parasitoloogiliste meetodite alusel, teabe puudumine lisaravi kohta, ravi edukuse täpne ajastus ja seega küsimus, kas parasiite on ravi järel avastatud ebapiisava

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

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

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

efektiivsuse või reinfektsiooni tõttu) võimalik kinnitada seost antihelmintikumiresistentsusega selle müügiloo hoidja esitatud ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal. Kuigi efektiivsuse vähenemisest teatanud ettevõtted ei esitanud täiendavaid ravimiohutuse järelevalve andmeid, tuleb märkida, et ravimiohutuse järelevalve andmed võivad näidata ainult võimalikku resistentsust; tegelik ulatus välitingimustes võib olla palju suurem, kuid jääb avastamata, sest sellistest juhtudest ei teatata piisavalt.

Üldiselt järeldas veterinaarravimite komitee, et kuigi olemasolevad tõendid näitavad piirkondade, ravide ja efektiivsuse puudumise teadete varieeruvust, viitavad koondandmed järjepideva efektiivsuse puudumisele soovitatavates annustes 3,75–5 mg kehamassi kg kohta lammastel koos võimaliku antihelmintikumiresistentsuse märkidega. Nendes uuringutes saadud andmed ei saavutanud alati resistentsuse vältimiseks soovitatud $\geq 90\%$ efektiivsuse künnist. Kuigi resistentsuse tuvastamine on metodoloogiliselt keeruline, on tõendeid, et eespool nimetatud soovitatavate annuste korral esineb ravi ebaõnnestumist, nagu näitavad teadusväljaanded ja ravimiohutuse järelevalve aruanded. Seetõttu leidis veterinaarravimite komitee, et praegustes välitingimustes efektiivsuse ühtse ja teatud taseme saavutamiseks on vaja suuremaid annuseid.

Efektiivsusandmed pärast seedetrakti ümarusside vastast ravi albendasooliga annuses vähemalt 7,5 mg kehamassi kg kohta Euroopas alates 2011. aastast

Ameerika Ühendriikides soovitatakse seedetrakti ümarusside infektsioonide raviks lammastel kasutada albendasooli annust 7,5 mg kehamassi kg kohta (Plumbi 6. väljaanne). Euroopas on ainult mõni albendasooli sisaldav veterinaarravim lubatud seedetrakti ümarusside tõrjeks lammastel annustes 7,5 mg kehamassi kg kohta või rohkem. Uuringus Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹ kinnitati piisav efektiivsus pärast albendasooli manustamist annuses 7,5 mg kehamassi kg kohta kümnes loomulikult nakatunud lambafarmis Hispaanias. Lisaks tuvastati *T. pericincta* ja *T. colubriformis*'e korral enne ja pärast ravi alleeli esinemissagedusi, mis vastavad bensimidazooliresistentsusele. SNP200 esines *T. colubriformis*'is mitmes põllumajandusettevõttes suure sagedusega enne ravi (48,5–87,8%) ja pärast ravi albendasooliga (keskmine positiivsetes karjades = 95,1%), v.a ühes põllumajandusettevõttes, kus saavutati suur efektiivsus vahemikus 98,5–100%. On huvitav, et kõige väiksema efektiivsusega (91,4%) farmis oli enne ja pärast ravi väga väike üksiku nukleotiidi polümorfismide esinemissagedus, mis ei korreleerunud selliste farmide tulemustega, kus üksiku nukleotiidi polümorfismide levimus oli suurem ja ka efektiivsus oli suurem. Kõigis teistes väga suure efektiivsusega farmides suurenes üksiku nukleotiidi polümorfismide levimus üksikute ellujäänud vastsete seas. Tulemused näitasid, et väga suur efektiivsus (ligikaudu 100%) saavutati annusega 7,5 mg kehamassi kg kohta, olenemata üksiku nukleotiidi polümorfismide esinemissagedusest enne ravi.

Dărăbuș *et al.*, (2021)³⁵ avaldas uuringu, milles võrreldi 7,5 mg albendasooli kehamassi kg kohta (suukaudselt) või 0,2 mg ivermektiini kehamassi kg kohta (subkutaanselt) seedetrakti ümarusside vastast ravitoimet 40 Rumeenia lambal pärast selles geograafilises piirkonnas teatatud suurenenud resistentsust. Kuigi farmi tasandil esinevat resistentsusrisi ei kirjeldatud üksikasjalikult, saavutati rühma tasandil piisav efektiivsus: 99,84% pärast albendasoolravi ja 99,73% pärast ivermektiinravi.

Babják *et al.* (2023)³⁶ avaldas tõendid efektiivsuse puudumise kohta pärast albendasooli annuseid 5 mg/kg üksikannusena või jagatuna pooleks ja manustatuna 6-tunnise vahega, albendasooli annust 10 mg kehamassi kg kohta üksikannusena või ivermektiini annust 0,2 mg/kg ühes väga resistentses lambafarmis Slovakkias. Lisaks tuvastati selles uuringus multiresistentsus lammaste seedetrakti ümarussidel. Uuringu teises faasis saavutati 100% efektiivsus pärast levamisooli manustamist, mis ei

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

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

olnud üllatav, sest levamisool ei olnud kaua kohalikul turul kättesaadav ja seega puudus ümarusside kokkupuude selle toimeainega.

Kuigi kättesaadavad on ainult mõned väljaanded, näitavad Esteban-Ballesterose¹⁹, Dărăbuși³⁵ ja Babjáki³⁶ uuringud, mis juhtudel oleks albendasooli annuse suurendamine kasulik ja mis juhtudel ei mõjutaks annuse kohandamine enam efektiivsust. Esteban-Ballesteros *et al.* (2017¹⁹) tõendas, et vaatamata SNP200 ravieelsele esinemissagedusele *T. colubriformis*’el saavutas 7,5 mg albendasooli kehamassi kg kohta väga suure efektiivsuse, peaaegu kõigis rühmades peaaegu 100%. Tuleb märkida, et resistentsete ümarusside esinemissagedus oli pärast tõrjet suurem kui enne tõrjet, mida tõendab Barrère *et al.* (2012¹⁸). See on põhjapanev, kuna väiksemate annuste korral jäävad resistentset ümarussid ellu, samas kui suuremate annuste korral need ümarussid surmatakse ja ravi elavad üle peaaegu ainult resistentset ümarussid (kui neid esineb). Seega on resistentsete ümarusside esinemissagedus pärast tõrjet suurem kui varem, sest alles jäävad ainult resistentset ümarussid. Et ennetada resistentse populatsiooni väljakujunemist pärast sellist tõrjet, on lahjendamine tundliku populatsiooniga keske tähtsusega. Seetõttu kasutatakse strateegiaid tundlike parasiitide säilitamiseks varjupaikades, nt suunatud valikulise tõrje või karjamaa majandamise strateegiate (nt ümberpaigutamine enne tõrjet) abil, et saavutada tõeline ravijärgselt resistentsete ümarusside ja karjamaalt pärit tundlike ümarusside lahjendusefekt; neid strateegiaid peetakse resistentse tekke aeglustamise põhimeetmeteks. Varjupaikade populatsioon on kogu populatsiooni osakaal, kes ei ole antihelmintikumiraviga kokku puutunud. Need võivad olla vastsed karjamaal ja/või ussid ravimata loomadel. Seetõttu tuleb suurema resistentusriski korral kasutada suurimat võimalikku annust, et saavutada ravitavate loomade kõige efektiivsem ravi koos sellise suunatud valikulise tõrje ja karjamaade hooldamise strateegiatega. Seda tõendasid ka Dărăbuș *et al.* (2021)³⁵ Lääne-Rumeenias, kus teatati suurenenud resistentsest geograafilises piirkonnas. Kuigi resistentset farmi tasandil ei kirjeldatud üksikasjalikult, oli albendasooli suurendatud annus 7,5 mg kehamassi kg kohta piisavalt efektiivne. Babják *et al.* (2023)³⁶, näitas, et kui resistentset on saavutanud teatud taseme, ei olnud annuse kohandamisel mingit mõju. Tema uuringus kinnitasid suurt resistentset *in vitro* andmed koorunud munade katsest ja vastsete arengu katsest, kusjuures tiabendasooli kõigi uuritud annuste korral koorusid munad (üle 90% keskmine koorumine tiabendasooli lävikontsentratsioonil 0,05 µg/ml) ja arenesid ka vastsed L3-vastsete staadiumisse (ligikaudu 50% vastsetest lävikontsentratsioonil 0,08 µg/ml). Lisaks kinnitati multiresistentse olemasolu ja tõendati ka ebapiisav efektiivsus ivermektiini vastu. Sellel erijuhul oli levamisooli kasutamine, mida ei olnud varem manustatud, 100% efektiivne. See stsenaarium illustreerib ühelt poolt teatud antelmintikumide klassi aastakümnete pikkuse liiga sagedase kasutamise tagajärgi ja teiselt poolt seda, et resistentse ületamiseks on ainus lahendus sellise klassi toimeaine manustamine, millel on erinev toimemehhanism ja mida ei ole ideaaljuhul veel kasutatud.

Veterinaarravimite komitee üldine kokkuvõte efektiivsuse/resistentse ja soovitatava annuse kohta

Resistentse teke on keerukas protsess, mida mõjutavad paljud tegurid. Sel põhjusel hõlmab resistentse riski juhtimine mitmeid omavahel seotud meetmeid ja on mõistetav, miks ainult ühe meetme rakendamine ei ole tõenäoliselt edukas.

Üldiselt teadaolevate tõrjemeetmete hulgas on resistentse tekke edasilükkamise põhitegurid näiteks alaannustamise ennetamine, tundlike populatsioonide varjupaikades säilitamine, parasitoloogiline seire, kui ravi on vajalik, ravi edukuse hindamine ja väga efektiivse antihelmintilise ravi kasutamine. Seoses teadaoleva ülemaailmse bensimidazooliresistentsega väikemäletsejalistel algatati käesolev esildismenetlus, et hinnata, kas heakskiidetud annused või annuste alampiirid (3,75–5 mg albendasooli kehamassi kg kohta) on Euroopa seedetrakti ümarusside välipopulatsioonides jätkuvalt piisavalt efektiivsed või on piisava efektiivsuse tagamiseks vaja annust suurendada.

Mitmes Euroopas avaldatud aruandes on tõendatud ebapiisav efektiivsus seedetrakti ümarusside vastu pärast albendasooli manustamist annuses 3,75–3,8 või 5 mg kehamassi kg kohta lammastel ja välja toodud resistentsed välipopulatsioonid. Selles esildismenetluses hinnati müügiloa hoidjate esitatud viiteid ja veterinaarravimite komitee tegi sõltumatu kirjandusotsingu, et leida olemasolevaid tõendeid selle kohta, kas albendasooli suuremad annused võivad praegustes välitingimustes olla efektiivsuse seisukohast kasulikud, ilma et see kahjustaks talutavust lammastel.

Kokkuvõttes, tuginedes olemasolevate andmete hindamisele, toetasid tõendid vajadust kohandada albendasooli annust seedetrakti ümarusside tõrjeks lammastel. Et teateid pärast albendasooli manustamist annustes vähemalt 7,5 mg kehamassi kg kohta esineb harva, ei olnud avaldatud teadetest võimalik lõplikku pilti saada. Siiski võib täheldada, et albendasooli manustamine annustes 3,75–5 mg kehamassi kg kohta on paljudel juhtudel põhjustanud ebapiisavat efektiivsust. Resistentsus albendasooli suhtes võib efektiivsuse vähenemisele kaasa aidata. Leidub mitu teadet efektiivsuse vähenemisest väiksema annuse korral, mis kinnitab, et resistentsus on paljudes piirkondades muutunud oluliseks ja püsivaks probleemiks.

Lisaks põhjustab albendasooli suuremate annuste manustamine suuremat C_{max} -väärtust ja ka seedetrakti ümarusside arvu suuremat vähenemist. Ühe asjaomase müügiloa hoidja tehtud annuse kinnitamise uuring tõendas, et suuremad annused (7,6 mg albendasooli kehamassi kg kohta) olid piisavalt efektiivsed resistentsete tüvede vastu, kuid tavapärase annusega ei saavutatud piisavat toimet. Välja arvatud väga kaugemale arenenud multiresistentsusega juhtumid, nagu on kirjeldanud Babják *et al.* (2023)³⁶, puudusid tõendid ravi ebaõnnestumise kohta pärast albendasooli manustamist annuses 7,5 mg kehamassi kg kohta. Lisaks on 7,5 mg kehamassi kg kohta ka USAs kindlaks määratud annus seedetrakti ümarusside tõrjeks lammastel ning Esteban-Ballesterose (2017)¹⁹ ja Dărăbuși (2021)³⁵ uuringutes tõendati selle annuse peaaegu 100% efektiivsust Euroopas, kuigi esimeses uuringus teatati resistentsete ümarusside esinemisest. Ei ole tuvastatud teateid, mis tõendaksid efektiivsuse puudumist pärast albendasooli manustamist annuses 7,5 mg kehamassi kg kohta või rohkem, ning praegu puuduvad muud probleemid, näiteks sihtloomade vähenenud taluvus, mis välistaksid annuse 7,5 mg kehamassi kg kohta kasutamise. Seetõttu tuleb kooskõlas parasitoloogiliste põhimõtetega kasutada antihelmintikumiresistentsuse tekke riski ohjamiseks maksimaalset efektiivset annust, mis on määratletud kui annus, mille ületamisel ei kahtlustata ja/või ei saavutata efektiivsuse paranemist. Kuigi Barrère'i *et al.* (2012)¹⁸ andmed näitasid, et albendasooli suurendatud annused, mida manustati intraruminaalselt, rikastavad valikuliselt *H. contortus*-resistentseid genotüüpe, tuleb neid andmeid tõlgendada ettevaatlikult 94% efektiivsuse tõttu pärast ravi 45 mg albendasooliga kehamassi kg kohta ja sellest tuleneva genotüübitavate ümarusside piiratud arvu tõttu, mida märgivad ka autorid ise. Lisaks tõendasid Laethwicki ja Luo (2017)²⁹ tulemused, et suure varieeruvusega väiksemate annuste kasutamine mõjutab resistentsuse teket geneetilisel tasemel rohkem kui väikese varieeruvusega suuremate annuste kasutamine.

Seetõttu soovitas veterinaarravimite komitee albendasooliresistentsuse tekke riski minimeerimiseks ja maksimaalse efektiivsuse tagamiseks kasutada lammastel seedetrakti ümarusside tõrjeks albendasooli annuses 7,5 mg kehamassi kg kohta. Selline kohandamine optimeerib efektiivsust ohutust kahjustamata ja on kooskõlas parimate parasitoloogiliste tavadega antihelmintikumiresistentsuse tekke edasilükkamisel.

Lisaks tõid andmed esile asjaolu, et ainult annuse kohandamisest ei piisa resistentsuse ohjamiseks pikas perspektiivis. Kestlik parasiiditõrje peab hõlmama täiendavaid strateegiaid, sealhulgas alaannustamise ennetamist, varjupaikade tagamist, suunatud valikulist tõrjet ja korrapärast parasitoloogilist seiret. Need meetmed on olulised selleks, et aeglustada resistentsete ümarussipopulatsioonide valimist ja levikut. Seetõttu tegi veterinaarravimite komitee ka ettepaneku muuta käesolevas esildismenetluses käsitletavate veterinaarravimite ravimiteavet (ravimi omaduste

kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte), et lisada sellesse teave kooskõlas veterinaarravimite komitee suunisega parasiidivastaste veterinaarravimite ravimi omaduste kokkuvõtte kohta (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Lähem teave veterinaarravimite komitee kavandatud muudatustest ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 3.4 „Erihoiatused” (QRD vorm v9.1) / 4.4 „Erihoiatused iga sihtliigi kohta” (QRD vorm v8.2) ja ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 3.9 „Manustamisviisid ja annustamine” (QRD vorm v9.1) / 4.9 „Annustamine ja manustamisviis” (QRD vorm v8.2) on antud III lisas.

Keeluaeg

Esildismenetluses käsitletavate albendasooli sisaldavate veterinaarravimite kohta esitatud jääkide ammendumise uuringud tõendasid olulist heterogeensust uuringu kvaliteedi, manustatud annuste (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg albendasooli kehamassi kg kohta), uuringu ülesehituse ja kasutatud analüütiliste katsemeetodite osas. Ka keeluaegade kehtestamise andmete põhjal saadud tulemused ja järeldused on heterogeensed. Välja arvatud kolm ravimijääkide ammendumise uuringut söödavate kudedega ja üks uuring piimaga (mille kohta esitati ainult kokkuvõtte), ei vasta enamik esitatud uuringutest kehtivatele regulatiivsetele suunistele (nt VICH GL48 ja 49). Eelkõige täheldati kõrvalekaldeid uuringu ülesehituse põhiaspektides (loomade arv, proovivõtuajad, kehamass jne) ja kasutatud analüütilistes katsemeetodites. Lisaks ei esitatud kõigi asjaomaste veterinaarravimite kohta üksikasjalikke ravimijääkide ammendumise uuringuid ning mõnel juhul esitati ainult kokkuvõtted või väljaanded, milles puudus hindamiseks vajalik oluline teave. Mõnel juhul olid jääkide kohta esitatud andmed valdavalt alla kvantifitseerimis- või avastamispiiri (LOQ/LOD), mis välistab keeluaegade statistilise analüüsi.

Müügiloo hoidjate esitatud jääkide andmete hindamine ei andnud lisateavet olemasolevate müügilubade raames kehtivate keeluaegade kohta. Olemasolevad andmed ei viidanud, et heakskiidetud keeluajad põhjustaksid riski tarbijate ohutusele.

Veterinaarravimite komitee küsis müügiloo hoidjatelt ravimijääkide andmeid ja hindas neid käesoleva esildise kontekstis, võttes arvesse võimalikke soovitusi uue annustamisskeemi kohta. Et veterinaarravimite komitee seedetrakti ümarusside tõrjeks soovitatud annus on kõigi asjaomaste veterinaarravimite puhul juba heaks kiidetud muu näidustuse korral (st ühtki varem heaks kiitmata annust ei ole soovitatud), järeldas veterinaarravimite komitee, et seega ei põhjusta soovitatav annus eeldatavasti lisaprobleeme seoses tarbijaohutusega ega too kaasa vajadust kehtestatud keeluaegu muuta.

Sihtloomade ohutus

Asjaomased müügiloo hoidjad esitasid suure andmekogumi sihtloomade ohutuse kohta lammastel. Üks müügiloo hoidja esitas ettevõttesisesed andmed ja veterinaarravimite komitee 2004. aasta kokkuvõtva aruande „Albendasool (ekstrapoleerimine kõigile mäletsejalistele)” ning üks teine müügiloo hoidja viitas avaldatud kirjandusele ja esitas põhjaliku kokkuvõtte võimalikest sihtloomade ohutusega seotud probleemidest.

Olemasolevad sihtloomade ohutusuuringud hõlmavad albendasooli ühekordset manustamist annustes kuni 500 mg kehamassi kg kohta. Albendasooli ühekordne manustamine lammastele annustes kuni 37,5 mg kehamassi kg kohta oli hästi talutav. Isegi üleannustamise korral annuses 100 mg kehamassi kg kohta taluti albendasooli hästi, ilma et oleks teatatud makropatoloogilistest kõrvalekalletest ega

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

histopatoloogilistest muutustest. Samas näis, et suuremad annused (200 või 500 mg kehamassi kg kohta) ületavad albendasooli ohutusvaru (tähelestatud suremus kuni 100%).

Reproduktiivohutust uuriti kolmes uuringus (esitati ainult kokkuvõtted), milles raviti uttesid annustega kuni 15 mg kehamassi kg kohta. Neist kahes uuringus ei esinenud tallede kõrvalekaldeid ning ei kirjeldatud poegimismäärade erinevusi võrreldes ravimata kontrollrühmaga. Ühes neist uuringutest esines tiinuse eri etappides ravitud uttel siiski teatud harvaesinevaid kõrvaltoimeid, sealhulgas kaasasündinud väärarendeid ja surnult sündinud tallede suuremat esinemissagedust.

Lisaks täheledati lammaste arenguuringutes väärarenguid, sealhulgas siseelundite, kolju ja luude defekte (veterinaarravimite komitee kokkuvõttev aruanne, 2004). Albendasooli sisaldavate veterinaarravimite juures on siiski esitatud vastav vastunäidustus, et albendasooli ei tohi kasutada tiinetel loomadel, seega on seda aspekti piisavalt käsitletud. Samuti uuriti jäärade viljakust albendasooli annusega kuni 15 mg kehamassi kg kohta, ilma et oleks tähelestatud mõju sperma kvaliteedile (jäärade viljakusuuring, 1977).

Täiendavas sihtloomade ohutuse uuringus said kaks kuuest 9-kuisest lambast koosnevat rühma 3-kordse albendasooli sisaldava veterinaarravimi soovitatava annuse 7,5 mg kehamassi kg kohta ja teised 5-kordse soovitatava annuse (vastavalt 22,5 ja 37,5 mg kehamassi kg kohta). 2., 4., 6., 12., 24., 48., 72., 96. ja 120. tunnil pärast ravi läbi viidud kontrollil ei teatatud kõrvalnähtudest ega kõrvaltoimetest (ainult kokkuvõtte).

Kuigi sihtliigi kohta kättesaadavad taluvusuuringud on dateeritud, on uuritud müügiloo saanud annustest tunduvalt suuremaid annuseid, ilma et oleks tähelestatud talumatuse nähte. See näitab suurt ohutusvaru, mida seostatakse albendasooli suurema selektiivse afiinsusega parasiitide β -tubuliini suhtes võrreldes imetajate β -tubuliiniga.

Kokkuvõttes järeldas veterinaarravimite komitee, et soovitus kasutada lammastel sihtloomana annust 7,5 mg kehamassi kg kohta ei tekita sihtloomade ohutuse seisukohast probleeme. Seda järeldust toetab ka asjaolu, et kõigi käesoleva esildismenetlusega hõlmatud veterinaarravimite korral on *Fasciola hepatica* raviks lammastel juba heaks kiidetud annus 7,5 mg kehamassi kg kohta.

Kasutajaohutus

Müügiloo hoidjad ei esitanud kasutajaohutust käsitlevaid toksikoloogilisi uuringuid ega läbivaadatud kasutajariski hinnangut, sest see ei kuulunud veterinaarravimite komitee poolt selles esildismenetluses esitatud küsimuste kohaldamisalasse. Veterinaarravimite kasulikkuse ja riski hindamisel tuleb ohutusaspektidena siiski arvestada ka kasutajaohutust.

Arvestades, et albendasooli soovitatav annus 7,5 mg kehamassi kg kohta lammaste seedetrakti ümarusside tõrjeks on kõigi käesolevas esildismenetluses käsitletavate veterinaarravimite puhul juba muul näidustusel heaks kiidetud (st lammastel esinevate maksakaanide tõrjeks), on kasutajaohutust juba hinnatud ja see on hõlmatud olemasolevate ravimite müügilubadega. Seetõttu ei eeldata täiendavaid kasutajaohutusega seotud probleeme seoses seedetrakti ümarusside tõrjeks kasutatava annuse suurendamisega 7,5 mg-ni kehamassi kg kohta.

Keskkonnaohutus

Saadi kolme müügiloo hoidja vastused, milles esitati keskkonnariski hinnang koos vastavate uuringute ja viidetega. Veterinaarravimite komitee hindas esitatud andmete teaduslikku kehtivust ning regulatiivset sobivust uuringunõuete ja Euroopa teadusruumi nõuetega vastavalt kehtivatele suunistele. Seetõttu kasutati veterinaarravimite komitee hinnangus ainult nendele kriteeriumidele vastavate usaldusväärsete ja kehtivate uuringute andmeid.

Arvestades müügiloa hoidjate esitatud andmeid, ei tuvastatud riski veekeskkonnale, kuid albendasooli kasutamisel lammastel vastavalt käesolevas menetluses soovitatud annustamisskeemile (7,5 mg/kg kehamassi kohta, ühekordne annus) tuvastati risk maismaakeskkonnale ja eelkõige sõnnikufaunale.

Veterinaarravimite komitee hindas müügiloa hoidjate esitatud Euroopa teadusruumi andmeid, sest käesoleva esildise raames nõuti seda juhuks, kui komitee peaks soovitama uut annust. Et veterinaarravimite komitee soovitatud annus seedetrakti näidustuste korral on kõigi asjaomaste veterinaarravimite puhul juba muuks näidustuseks heaks kiidetud (st ühtki varem heaks kiitmata annust ei ole soovitatud), ei kaalunud veterinaarravimite komitee selles esildismenetluses rohkem keskkonnariski ega Euroopa teadusruumi andmeid ning järeldas, et kavandatud annuse korral ei ole tuvastatud muid uusi keskkonnariske peale nende, mis on juba teada.

Kasulikkuse ja riski suhe

Otsene terapeutiline kasu

Albendasool on bensimidazoolide hulka kuuluv hästi tuntud laia toimespektriga antihelmintiline aine. Selle toimemehhanism on põhjalikult kirjeldatud ja hõlmab β -tubuliini selektiivset sidumist tundlikel helmintidel, mis põhjustab mikrotubuliini moodustumise häireid, glükoosi omastamise vähenemist, energia ammendumist ja parasiidi surma.

Seda kasutatakse mitmesuguste sooleparasiitide, sealhulgas seedetrakti ümarusside, kopsuusside ja paelusside infektsioonide raviks ning täiskasvanud maksakaanide tõrjeks.

Esildises käsitletud albendasooli sisaldavaid veterinaarravimeid on lammastel kasutatud aastakümneid mitmesuguste seedetrakti ümarusside infektsioonide efektiivseks raviks.

Täiendav kasu

Albendasooli sisaldavad veterinaarravimid on hästi talutavad ja ei põhjusta lammastel raskeid süsteemseid kõrvaltoimeid.

Riskihindamine

Kvaliteet ei kuulunud selle esildismenetluse alla ja seetõttu seda eraldi ei hinnatud.

Esildismenetluses käsitletavate veterinaarravimite puhul on tuvastatud risk, mis viitab sobimatule annustamisskeemile, st liiga väikestele annustele seedetrakti ümarusside tõrje näidustuse korral.

Sobimatu annustamisskeemi risk on seotud antihelmintikumiresistentsuse tekke suurenenud riskiga. Antihelmintikumiresistentsust albendasooli suhtes on põhjalikult kirjeldatud.

Olemasolevate andmete põhjal ei eeldata üldiselt, et resistentsusprobleemidest tingitud albendasooli annuse kohandamine 7,5 mg-ni kehamassi kg kohta seedetrakti ümarusside tõrjeks lammastel mõjutaks sihtloomade ohutust, kasutajaohutust või tarbijaohutust või tekitaks uusi keskkonnohutusprobleeme. Seda järeldust toetab ka asjaolu, et kõigi asjaomaste veterinaarravimite puhul on albendasooli annus 7,5 mg kehamassi kg kohta juba heaks kiidetud muu näidustuse korral, st *Fasciola hepatica* tõrjeks lammastel.

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Kui lammaste seedetrakti ümarusside tõrjeks kasutatavat albendasooli annust kohandatakse 7,5 mg-le kehamassi kg kohta, vähenevad efektiivsuse puudumisega seotud riskid ja antihelmintikumiresistentsuse teke loetakse edasi lükatuks.

Täiendavad riskijuhtimismeetmed on hoiatuste lisamine ravimiteabesse, et kirjeldada täiendavaid strateegiaid, sealhulgas alaannustamise ennetamist, varjepaikade tagamist, suunatud valikulist ravi ja korrapärasest parasitoloogilisest seirest. Need meetmed on olulised selleks, et aeglustada resistentsete ümarussipulatsioonide valimist ja levikut.

Lisaks, võttes arvesse, et albendasooli soovitatav annus 7,5 mg kehamassi kg kohta on kõigi asjaomaste veterinaarravimite puhul juba heaks kiidetud muu näidustuse korral, ei peetud vajalikuks täiendavaid riskivähendusmeetmeid seoses tarbijaohutuse, sihtloomade ohutuse, kasutajaohutuse või keskkonnaohutusega.

Kõik asjaomaste veterinaarravimite ravimiteabes juba sisalduvad riskivähendusmeetmed jäävad kehtima.

Üldise kasulikkuse ja riski suhte hindamine

Ainsa toimeainena albendasooli sisaldavaid ja suu kaudu manustatava suspensioonina turustatavaid veterinaarravimeid loetakse lammastel sihtloomaliigina eri parasiitide vastu efektiivseks.

Albendasool on bensimidazoolide hulka kuuluv laia toimespektriga antihelmintiline aine. Nagu kõiki teisi antihelmintikume, tuleb albendasooli kasutada ettevaatlikult ja ainult meditsiinilise vajaduse korral. Samuti tuleb vältida tarbetut kasutamist, liiga pikki raviperioode ja alaannustamist.

Üldiselt järeldas veterinaarravimite komitee pärast kõigi kättesaadavate andmete hindamist, et praegustes Euroopa välitingimustes ei taga albendasooli heakskiidetud annused või annuse alampiirid (3,75–5,0 mg kehamassi kg kohta) lammastel seedetrakti ümarusside tõrjes enam järjepidevat ja usaldusväärset efektiivsust ning võivad soodustada albendasooliresistentsuse suurenemist. Sellest tulenevalt peetakse vajalikuks kohandada albendasooli annust 7,5 mg-le kehamassi kg kohta, et tagada efektiivne ravi eespool nimetatud näidustusel ja aidata kaasa antihelmintikumiresistentsuse tekke edasilükkumisele.

Lisaks soovitatakse täiendava riskijuhtimismeetmena lisada ravimiteabesse asjakohased hoiatused, et resistentsete ümarussipulatsioonide teket ja levikut veelgi vähendada.

Soovitatav albendasooli annus 7,5 mg kehamassi kg kohta on kõigi asjaomaste veterinaarravimite puhul juba heaks kiidetud muu näidustuse korral ning sihtloomade ohutuse, tarbijaohutuse, kasutajaohutuse või keskkonnakaitsega seoses ei tuvastatud uusi riske.

Järeldus kasulikkuse ja riski suhte kohta

Olles kaalunud esildismenetluse aluseid ja kättesaadavaid andmeid, sealhulgas müügiloa hoidjate esitatud andmeid, järeldas veterinaarravimite komitee, et asjaomaste veterinaarravimite üldine kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused (vt III lisa).

Ravimiteabe (toote omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe) muutmise põhjused

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee arutas määruse (EL) 2019/6 artikli 82 kohast esildismenetlust veterinaarravimite kohta, mis sisaldavad ainsa toimeainena albendasooli ja mida turustatakse suukaudse suspensioonina annustes või annuse alampiiridega 3,75–5 mg albendasooli kehamassi kg kohta, et tagada piisav efektiivsus seedetrakti ümarusside vastu lammastel, vähendades samas albendasooliresistentsuse tekke riski.

- Veterinaarravimite komitee vaatas läbi kättesaadavad andmed, mis toetavad annustamisskeemi, ravimijääkide ammendumist, keskkonnariski, sihtloomade ohutust ja parasiidivastase resistentsuse riski.
- Veterinaarravimite komitee märkis, et ainsa toimeainena albendasooli sisaldavad ja lammastele suu kaudu manustatava suspensioonina turustatavad veterinaarravimid on olnud juba aastakümneid heaks kiidetud.
- Veterinaarravimite komitee võttis arvesse, et albendasool on bensimidasoolide klassi kuuluv laia toimespektriga antihelmintiline aine. Albendasooli sisaldavaid veterinaarravimeid on aastakümneid laialdaselt kasutatud veistel, lammastel, kitsedel, sigadel, küülikutel, lindudel, koertel ja kassidel. Mäletsejalistel, eelkõige lammastel, kasutatakse albendasooli sisaldavaid veterinaarravimeid seedetrakti ümarusside, kopsuusside, paelusside ja täiskasvanud maksakaanide tõrjeks. Kogu Euroopas on siiski teatatud bensimidasooliresistentsuse tekkest lammaste seedetrakti ümarussidel.
- Veterinaarravimite komitee kaalus, milline annustamisskeem (annusemäär, annustamisintervall ja ravi kestus) oleks sobiv veterinaarravimitele, mille annused või annuse alampiirid on 3,75–5 mg albendasooli kehamassi kg kohta, et tagada piisav efektiivsus seedetrakti ümarusside vastu lammastel, vähendades samas albendasooliresistentsuse tekke riski.
- Arvestades eespool esitatud kaalutlusi ja olemasolevaid andmeid, järeldas veterinaarravimite komitee, et asjaomaste veterinaarravimite annused tuleb läbi vaadata.
- Albendasooliresistentsuse tekke riski minimeerimiseks ja maksimaalse efektiivsuse tagamiseks soovitas veterinaarravimite komitee kasutada lammastel seedetrakti ümarusside tõrjeks annust 7,5 mg albendasooli kehamassi kg kohta. Selline kohandamine optimeerib efektiivsust ohutust kahjustamata ja on kooskõlas parimate parasitoloogiliste tavadega antihelmintikumiresistentsuse tekke edasilükkamisel.
- Albendasooli annuse resistentsusprobleemidest tingitud kohandamine 7,5 mg-le kehamassi kg kohta seedetrakti ümarusside tõrjeks lammastel ei mõjuta eeldatavasti sihtloomade ohutust, kasutajaohutust ega tarbijaohutust ega too kaasa uusi keskkonnohutuse probleeme. Seda järeldust toetab ka asjaolu, et albendasooli annus 7,5 mg kehamassi kg kohta on kõigi asjaomaste veterinaarravimite puhul juba heaks kiidetud muul näidustuse korral, st *Fasciola hepatica* tõrjeks lammastel.
- Veterinaarravimite komitee pidas kasulikuks lisada ravimiteabesse täiendav teave, st asjakohased hoiatused täiendava riskijuhtimismeetmena, et resistentsete ümarussipopulatsioonide teket ja levikut veelgi vähendada.

Veterinaarravimite komitee arvamus

Sellest tulenevalt on veterinaarravimite komitee arvamusel, et ainsa toimeainena albendasooli sisaldavate ja lammastele suu kaudu manustatava suspensioonina turustatavate veterinaarravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse III lisas kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovib veterinaarravimite komitee muuta ainsa toimeainena albendasooli sisaldavate ja lammastele suu kaudu manustatava suspensioonina turustatavate veterinaarravimite müügilubade tingimusi.

III lisa

Ravimiteabe asjaomaste lõikude muudatused

Märkus:

Need ravimiteabe asjaomaste lõikude muudatused on välja töötatud esildismenetluse tulemusel.

Ravimiteabe asjaomaste lõikude muudatused

Olemasolevat ravimiteavet tuleb muuta (lisades, asendades või kustutades teksti, nagu asjakohane), et see vastaks kokkulepitud sõnastusele allpool.

A. Ravimi omaduste kokkuvõte

3.4 Erihoiatused (QRD vorm v9.1) / 4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta (QRD vorm v8.2)

Lisada kõikidele veterinaarravimitele järgmised nõuanded ja asendada olemasolev aegunud sõnastus (asjakohastel juhtudel) selle tekstiga:

Parasiidivastaste veterinaarravimite tarbetu kasutamine võib suurendada valikusurvet resistentsuse osas ja vähendada efektiivsust. Veterinaarravimi kasutamise otsus peab põhinema parasiitliikide ja koormuse kinnitamisel või infektsiooniriski kinnitamisel selle epidemioloogiliste omaduste alusel iga karja puhul eraldi.

Korduv kasutamine pikema aja jooksul, eriti kui kasutatakse sama ainerühma aineid, suurendab resistentsuse tekke riski. Selle riski vähendamiseks on oluline tagada karjas tundlik varjepaigapopulatsioon. Tuleb vältida süstemaatilist intervallipõhist ravi ja kogu karja ravi. Selle asemel tuleb võimaluse korral ravida ainult valitud üksikloomi või alarühmi (suunatud valikuline ravi). Seda tuleb kombineerida sobivate loomakasvatuse ja karjamaa majandamise meetmetega. Iga konkreetse karja kohta tuleb küsida nõu vastutavalt veterinaarilt.

Kogu Euroopas on teatatud väikemäletsejalistel esinevate parasiitide *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* ja *Trichostrongylus* spp. resistentsusest bensimidiasoolide (sh albendasooli) suhtes. *H. contortus*'e korral on teatatud multiresistentsusest bensimidiasoolide, imidasotiasoolide ja makrotsükliiliste laktoonide suhtes ning kõrvalresistentsusest kõigi bensimidiasoolide suhtes.

Selle veterinaarravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta kohalikke andmeid sihtparasiitide tundlikkuse kohta, kui see on kättesaadav.

Resistentsusekahtlusega juhtumeid on soovitatav täiendavalt uurida, kasutades asjakohast diagnostilist meetodit (nt test parasiidimunade arvu vähenemisele roojas).

Kinnitust leidnud resistentsusest tuleb teatada müügiloa hoidjale või pädevatele asutustele.

3.9 Manustamisviisid ja annustamine (QRD vorm v9.1) / 4.9 Annustamine ja manustamisviis (QRD vorm v8.2)

Kõigi veterinaarravimite puhul asendada kehtiv annustamisskeem seedetrakti ümarusside tõrjeks lammastel järgmise sõnastusega:

Lambad:

Seedetrakti ümarussid: 1,5 mg albendasooli kehamassi kg kohta ühekordse ravina.

Kui teatud veterinaarravimite ravimiteabes on täpsustatud teatud tüüpi ümarussid, tuleb need säilitada.

Asjakohastel juhtudel tuleb säilitada konkreetsed soovitusel annustamisskeemi kohta maksakaanide ja kopsuusside puhul.

Kõigi veterinaarravimite puhul lisada järgmised nõuanded ja asendada olemasolev aegunud sõnastus (asjakohastel juhtudel) selle tekstiga:

Alaannustamine võib põhjustada ravimi ebaefektiivset kasutamist ja soodustada resistentsuse teket.

Õige annuse tagamiseks tuleb kehamass võimalikult täpselt kindlaks määrata.

Annustamiseseadme täpsust tuleb põhjalikult kontrollida.

C. Pakendi infoleht

6. Erihoiatused (QRD vorm v9.0) / 12. ERIHOIATUSED (QRD vorm v8.2)

Erihoiatused (QRD vorm v9.0) / Erihoiatused iga sihtliigi kohta: (QRD vorm v8.2)

Kõigi veterinaarravimite puhul lisada järgmised nõuanded ja asendada olemasolev aegunud sõnastus (asjakohastel juhtudel) selle tekstiga:

Parasiidivastaste veterinaarravimite tarbetu kasutamine võib suurendada valikusurvet resistentsuse osas ja vähendada efektiivsust. Veterinaarravimi kasutamise otsus peab põhinema parasiitlike ja koormuse kinnitamisel või infektsiooniriski kinnitamisel selle epidemioloogiliste omaduste alusel iga karja puhul eraldi.

Korduv kasutamine pikema aja jooksul, eriti kui kasutatakse sama ainerühma aineid, suurendab resistentsuse tekkemiski. Selle riski vähendamiseks on oluline tagada karjas tundlik varjupaigapopulatsioon. Tuleb vältida süstemaatilist intervallipõhist ravi ja kogu karja ravi. Selle asemel tuleb võimaluse korral ravida ainult valitud üksikloomi või alarühmi (suunatud valikuline tõrje). Seda tuleb kombineerida sobivate loomakasvatuse ja karjamaa majandamise meetmetega. Iga konkreetse karja kohta tuleb küsida nõu vastutavalt veterinaarilt.

Kogu Euroopas on teatatud väikemäletsejalistel esinevate parasiitide *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* ja *Trichostrongylus* spp. resistentsusest bensimidazoolide (sh albendasooli) suhtes. *H. contortus*'e korral on teatatud multiresistentsusest bensimidazoolide, imidasotiasoolide ja makrotsükliilide laktoonide suhtes ning kõrvalresistentsusest kõigi bensimidazoolide suhtes.

Selle veterinaarravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta kohalikke andmeid sihtparasiitide tundlikkuse kohta, kui see on kättesaadav.

Resistentsusekahtlusega juhtumeid on soovitatav täiendavalt uurida, kasutades asjakohast diagnostilist meetodit (nt test parasiidimunade arvu vähenemisele roojas).

Kinnitust leidnud resistentsusest tuleb teatada müügiloo hoidjale või pädevatele asutustele.

8. Annustamine loomaliigiti, manustamisviis ja -meetod (QRD vorm v9.0) /

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD (QRD vorm v8.2)

Kõigi veterinaarravimite puhul asendada kehtiv annustamisskeem seedetrakti ümarusside tõrjeks lammastel järgmise sõnastusega:

Lambad:

Seedetrakti ümarussid: 1,5 mg albendasooli kehamassi kg kohta ühekordse ravina.

Kui teatud veterinaarravimite ravimiteabes on täpsustatud teatud tüüpi ümarussid, tuleb need säilitada.

Asjakohastel juhtudel tuleb säilitada konkreetsed soovitud annustamisskeemi kohta maksakaaside ja kopsuusside puhul.

Kõigi veterinaarravimite puhul lisada järgmised nõuanded ja asendada olemasolev aegunud sõnastus (asjakohastel juhtudel) selle tekstiga:

Alaannustamine võib põhjustada ravimi ebaefektiivset kasutamist ja soodustada resistentsuse teket.

Õige annuse tagamiseks tuleb võimalikult täpselt kindlaks määrata kalade kehamass.

Annustamisseadme täpsust tuleb põhjalikult kontrollida.