

Liite I

Luettelo kansallisen myyntiluvan saaneista eläinlääkkeistä

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Itävalta	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Itävalta	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Bulgaria	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Bulgaria	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Bulgaria	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Bulgaria	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas, vuohi	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Bulgaria	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Bulgaria	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Kroatia	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspenzija za goveda i ovce	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Kroatia	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspenzija za goveda i ovce	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Kroatia	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspenzija za goveda i ovce	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Kypros	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas, vuohi	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Kypros	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Kypros	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Tshekki	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Tshekki	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta
Tshekki	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta
Tshekki	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Tshekki	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Tshekki	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Tanska	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendatsoli	19 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Tanska	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Viro	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Viro	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Ranska	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Ranska	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendatsoli	19 mg/ml	oraalisuspensio	lammas, vuohi	suun kautta
Saksa	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Saksa	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Kreikka	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendatsoli	5 mg/100 ml	oraalisuspensio	nauta (calf), lammas, vuohi	suun kautta
Kreikka	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Kreikka	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Kreikka	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Kreikka	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Kreikka	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendatsoli	2.5 mg/100 ml	oraalisuspensio	nauta (calf), lammas, vuohi	suun kautta
Kreikka	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas, vuohi	suun kautta
Kreikka	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendatsoli	19 mg/ml	oraalisuspensio	nauta (calf), lammas, vuohi	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Kreikka	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas, vuohi	suun kautta
Kreikka	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas, vuohi	suun kautta
Unkari	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Unkari	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Unkari	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Unkari	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendatsoli	19 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta
Unkari	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.	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta
Unkari	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homoksor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Irlanti	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Irlanti	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Irlanti	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogane SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Irlanti	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Irlanti	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Irlanti	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Irlanti	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Irlanti	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	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Irlanti	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Italia	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 50 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendatsoli	50 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Italia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	albendatsoli	19 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 100 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 19 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendatsoli	19 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Italia	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Italia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Italia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Latvia	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Latvia	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Liettua	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Liettua	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Norja	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	albendatsoli	19 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Puola	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Puola	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Puola	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Puola	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Portugali	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29, 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Portugali	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Portugali	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	albendatsoli	19 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta
Portugali	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	albendatsoli	28.5 mg/ml	oraalisuspensio	lammas, vuohi	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Romania	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Romania	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta
Romania	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas, vuohi, wild ruminants	suun kautta
Romania	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas, vuohi	suun kautta
Romania	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Romania	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Romania	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas, vuohi	suun kautta
Romania	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas, vuohi, kameli	suun kautta
Romania	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	albendatsoli	2.5 mg/100 ml	oraalisuspensio	nauta, lammas, vuohi	suun kautta
Romania	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Slovakia	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Slovakia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Slovakia	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendatsoli	19 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta
Slovakia	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Slovakia	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta
Slovenia	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Slovenia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspensija za govedo in ovce	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Espanja	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Espanja	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta
Espanja	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendatsoli	20 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta
Espanja	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	albendatsoli	28.5 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Espanja	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendatsoli	19 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta
Espanja	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensión oral para ovino y caprino	albendatsoli	20 mg/ml	oraalisuspensio	lammas, vuohi	suun kautta
Espanja	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	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Ruotsi	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendatsoli	19 mg/ml	oraalisuspensio	lammas	suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendatsoli	25 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendatsoli	10 % w/v	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	albendatsoli	2.5 % w/v	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	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	albendatsoli	10 % w/v	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	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	albendatsoli	2.5 % w/v	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendatsoli	100 mg/ml	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendatsoli	2.5 % w/v	oraalisuspensio	nauta, lammas	suun kautta

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmistetietojen muuttamiselle

Yhteenveto tieteellisestä arvioinnista, joka koskee lampaille oraalisuspensiona annettavia albendatsolia ainoana vaikuttavana aineena sisältäviä eläinlääkkeitä (ks. liite I)

Johdanto

Albendatsoli on bentsimidatsoleihin kuuluva laajakirjainen matolääke. Bentsimidatsolit vaikuttavat niille alttiissa loisisissa häiritsemällä solunsisäistä mikrotubulaarista kuljetusjärjestelmää. Bentsimidatsolit sitovat selektiivisesti tubuliinia ja vahingoittavat sitä estäen tubuliinin polymerisaatiota ja mikrotubulusten muodostumista (Plumb, 2005)¹.

Albendatsolia sisältävät eläinlääkkeet ovat olleet useita vuosikymmeniä laajasti käytössä naudoilla, lampaille, vuohilla, sioilla, kaneilla, linnuilla, koirilla ja kissoilla. Märehtijöillä, etenkin lampaille, albendatsolia sisältäviä eläinlääkkeitä käytetään maha-suolikanavan sukkulamatojen, keuhkomatojen, heisimatojen ja aikuisten maksamatojen häätämiseen. Lampaiden maha-suolikanavan sukkulamadoille on kuitenkin raportoitu kehittyneen vastustuskykyä bentsimidatsoleille kaikkialla Euroopassa (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan ja Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Asetuksen (EU) 2019/6 18 artiklan mukaisesti äskettäin toteutetussa hajautetussa menettelyssä (ES/V/0431/001/DC) havaittiin, että markkinoilla on useita eläinlääkkeitä, mukaan lukien edellä mainitun hajautetun menettelyn viitevalmisteena käytetty Valbazen 1,9 % Suspension zum Eingeben für Schafe, joiden käyttöaihe on maha-suolikanavan sukkulamatojen hoito lampaille ja joiden annos tai annoksen alaraja on 3,75–5 mg albendatsolia painokiloa kohti. Useat tieteelliset julkaisut viittaavatkin siihen, että kun albendatsolia käytetään enintään 5 mg/painokilo, on merkittävä riski sille, että valmisteen teho maha-suolikanavan sukkulamatoja vastaan jää lampaille riittämättömäksi (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Claerebout *et al.*, 2020⁶, Domke *et al.*, 2012a⁷, Höglund *et al.*, 2022⁸, Kowal *et al.*, 2016⁹, Scheuerle *et al.*, 2009⁵, Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Vineer *et al.*, 2020¹¹, Voigt *et al.*, 2022¹²) ja että annos suosii albendatsoliresistenssia, koska Euroopassa on jo bentsimidatsoleille vastustuskykyisiä maha-suolikanavan sukkulamatoja.

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

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

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

⁴ Kaplan RM 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 Claerebout E, Wilde ND, Mael EV, Casaert S, Velde FV, Roeber F, Veloz PV, Levecke B, Geldhof P: Anthelmintic resistance & common worm control practices in sheep farms Flanders, Belgium, *Vet Parasitology: Regional studies and reports* 20, 2020.

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

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

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

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

¹¹ Vineer HR, Morgan ER, Hertzberg H, Bartley DJ, Bosco A, Charlier J, Chartier C, Claerebout E, de Waal T, Hendrickx G, Hinney B, Höglund J, Jezek J, Kasny M, Keane OM, Martinez-Valladares M, Mateus TL, McIntyre J, Mickiewicz M, Munoz AM, Phytian CJ, Ploeger HW, Rataj AV, Skuce PJ, Simin S, Sotiraki S, Spinu M, Stuen S, Thamsborg SM, Vadlejch J, Várady M, von Samson-Himmelstjerna G, Rinaldi L: Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database, *Parasite* 27, 69, 2020.

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

Lisäksi Saksan viranomaiset havaitsivat, että maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoitoon lampailla käytettävät albendatsolia sisältävien eläinlääkkeiden annokset eivät ole yhdenmukaisia Euroopan unionissa, vaan ne vaihtelevat välillä 3,75–15 mg albendatsolia painokiloa kohti.

Edellä esitettyjen syiden vuoksi Saksa katsoi tarpeelliseksi arvioida oraalisuspension annettavia eläinlääkkeitä, jotka sisältävät albendatsolia ainoana vaikuttavana aineena, jotka on tarkoitettu käytettäväksi maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoitoon lampailla ja joiden annos tai annoksen alaraja on 3,75–5 mg albendatsolia painokiloa kohti. Tämän vuoksi Saksa saattoi asetuksen (EU) 2019/6 82 artiklan nojalla unionin etua koskevan asian lääkeviraston eläinlääkekomitean (CVMP) käsiteltäväksi.

Tämän arvioinnin tavoitteena oli varmistaa kyseisten eläinlääkkeiden turvallinen ja tehokas käyttö ja välttää loisilääkeresistenssin kehittymiseen liittyvät tarpeettomat riskit. Tämän lisäksi Saksa katsoi tarpeelliseksi arvioida jäämiä, kohde-eläinturvallisuutta ja ympäristön turvallisuutta koskevia tutkimuksia, koska suositellun annoksen mahdollinen suurentaminen saattaa vaikuttaa kuluttajien, kohde-eläinten ja ympäristön turvallisuuteen.

Yleinen yhteenveto tieteellisestä arvioinnista

Tässä menettelyssä komitean oli määrä harkita, minkälainen albendatsolin annosteluohjelma (annoksen suuruus, annosväli ja hoidon kesto) varmistaa kyseisten eläinlääkkeiden riittävän tehon maha-suolikanavan sukkulamatoja vastaan lampailla ja pienentää albendatsoliresistenssin kehittymisen riskiä. Siinä tapauksessa, että annosteluohjelman muuttamista pidetään tarpeellisenä, tulee myös harkita asianmukaisen varoajan määrittämistä lampaille, uuden suositusannoksen mahdollisten kohde-eläinturvallisuuteen kohdistuvien vaikutusten arviointia sekä kyseisten eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointia. Tämän pyynnön lisäksi eläinlääkekomitea katsoi tarpeelliseksi arvioida myös annosteluohjelmaan ehdotettujen muutosten mahdollisia vaikutuksia käyttäjien turvallisuuteen.

Kymmenen myyntiluvan haltijaa toimitti vastauksia eläinlääkekomitean kysymysluetteloon tätä lausuntopyyntömenettelyä varten. Osa myyntiluvan haltijoista toimitti kattavan dokumentaation, kirjallisuuspaketteja ja tiivistelmiä ja osa toimitti vain vähän tietoja, jotka rajoittuivat koskivat pääasiassa ainoastaan myyntiluvan haltijan eläinlääkkeiden laadullista ja määrällistä koostumusta.

Huomattava osa toimitetuista omistusoikeuden alaisista ja julkaistuista tutkimuksista oli tehty yli 15–20 vuotta sitten, ja ne kuvastavat alkuperäisen myyntiluvan myöntämisaikajankohdan tieteellisiä standardeja, loisten lääkeherkkyyttä ja resistenssitilannetta. Sitä vastoin saatavilla oli verraten vähän kenttätutkimuksia, joissa tarkasteltiin nimenomaan albendatsolin nykyistä tehoa hyväksytyillä annoksilla.

Kriittisen arvioinnin helpottamiseksi ja tehokkaan annoksen määrittämisen tueksi eläinlääkekomitea etsi lisäviitteitä julkaistusta kirjallisuudesta.

Koska vanhempien tietojen merkitys oli kyseenalainen, tämänhetkisen tehon arvioinnissa on huomioitu kirjallisuus ja kenttätutkimukset ainoastaan vuodesta 2011 alkaen (julkaisu- tai toteutusajankohta; kattaa annoksen määrittämistä ja vahvistamista koskevat kenttätutkimukset), mukaan lukien eläinlääkekomitean löytämät lisäviitteet. Koska tarkoituksena oli arvioida albendatsolin tämänhetkistä tehoa vastustuskyvyn kehittymisen kannalta, kun annos tai sen alaraja on 3,75–5 mg painokiloa kohti, eläinlääkekomitean arviointi rajoittui viimeisten 15 vuoden aikana tuotettuihin tietoihin. Antibiooteille on määritetty viiden vuoden aikaraja eläinlääkekomitean ohjeessa (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³,

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) – [linkki](#).

joka koskee elintarviketuotantoon käytettävillä eläinlajeilla käytettävien eläimille tarkoitettujen mikrobilääkkeiden käytöstä johtuvan mikrobilääkeresistenssin muodostaman kansanterveysriskin arviointia. Vaikka eläimille tarkoitetuille loislääkkeille ei ole määritetty vastaavaa virallista aikarajaa, eläinlääkekomitea pyrki tasapainottamaan saatavilla olevan näytön iän ja tieteellisen merkityksellisyyden sulkematta kuitenkaan pois liian monia viitteitä. Tämän pohjalta päädyttiin 15 vuoden aikarajaan.

Vanhempien tietojen katsottiin tukevan farmakokinetiikan, turvallisuuden ja yleisten tehoon liittyvien mallien luonnehdintaa, mutta niiden merkitys tämänhetkisen tehon ja resistenssin arvioinnille on rajallinen.

Eläinlääkekomitea arvioi myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot ja eläinlääkekomitean löytämän lisäkirjallisuuden, jossa käsiteltiin oraalisuspension annettavia albendatsolia sisältäviä eläinlääkkeitä, jotka on hyväksytty maha-suolikanavan sukkulamatoartunnan hoitoon lampaille käyttäen annosta tai annoksen alarajaa 3,75–5 mg painokiloa kohti.

Laadullinen ja määrällinen koostumus

Kahdeksan myyntiluvan haltijaa toimitti tiedot eläinlääkkeidensä laadullisesta ja määrällisestä koostumuksesta, ja niistä seitsemän toimitti myös vastaavat tuote-eritelmät.

Vaikka eläinlääkkeiden koostumukset eroavat toisistaan apuaineiden ja eritelmien osalta, kaikki eläinlääkkeet sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta ja niillä on sama antoreitti.

Useimpia mainituista apuaineista pidetään yleensä farmakologisesti inaktiivisina, eli toimitetuissa koostumustiedoissa ei mainittu apuaineita, jotka vaikuttavat vaikuttavan aineen biologiseen hyötyosuuteen suun kautta antamisen jälkeen. Tämän perusteella kyseisillä apuaineilla ei odotettu olevan vaikutusta vaikuttavan aineen imeytymiseen, jakautumiseen, metaboloitumiseen tai erittymiseen tai merkittäviä koostumukseen liittyviä vaikutuksia biologisen hyötyosuuden ja farmakokinetiikan kannalta.

Kun kuitenkin otetaan huomioon tiettyjen lääkevalmisteiden sisältämien apuaineiden tunnetut ominaisuudet, mahdollista vaikutusta farmakokineettiseen profiiliin ei voida sulkea täysin pois. Kyseiset valmisteet ovat kuitenkin olleet markkinoilla jo useita vuosia, ja joissakin tapauksissa niiden farmakokinetiikasta on saatavilla valmistekohtaisia tietoja (ks. jäljempänä farmakokinetiikkaa käsittelevä kohta).

Kun otetaan huomioon näiden eläinlääkkeiden runsaus markkinoilla, apuaineisiin liittyvien hypoteettisten farmakokineettisten vaikutusten ei odotettu vaikuttavan tehoon kliinisesti merkittävällä tavalla. Näin ollen apuainekoostumuksessa havaittujen erojen ei katsottu vaikuttavan kliinisesti merkittävällä tavalla systeemiseen altistukseen, ja eläinlääkekomitea katsoi tieteellisesti perustelluksi määrittää yhdenmukainen annosteluohjelma, jota sovelletaan kaikkiin eläinlääkkeisiin koostumuksesta riippumatta. Vaikka kaikki myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet eläinlääkkeidensä koostumusta ja eritelmiä, näiden tietojen puuttumisen ei odotettu vaikuttavan kokonaisarvioon tai tehtyihin johtopäätöksiin.

Farmakokinetiikka

Viisi myyntiluvan haltijaa toimitti tietoja suun kautta annetun albendatsolin farmakokinetiikasta. Tiedot koostuvat omistusoikeuden alaisista tiedoista ja julkaistuista tieteellisistä kirjallisuusviitteistä. Kaiken kaikkiaan omistusoikeuden alaiset tutkimukset olivat suhteellisen vanhoja, mikä on ymmärrettävää ottaen huomioon, että albendatsolia sisältäviä eläinlääkkeitä on hyväksytty 1960-luvulta lähtien. Tutkimusten ikä ei kuitenkaan yleensä vaikuta tutkitun aineen farmakokinetiikkaan, sillä ajan myötä

tapahtuneet muutokset ovat korkeintaan parannuksia analyysimenetelmissä. Näin ollen toimitettuja tietoja pidettiin pätevinä tämän lausuntopyyntömenettelyn kannalta.

Joissakin toimitetuista tutkimuksista tai julkaisuista, jotka koskevat farmakokinetiikkaa, oli käytetty puhdasta albendatsolia tai muita hyväksyttyjä eläinlääkkeitä, jotka sisälsivät albendatsolia vaikuttavana aineena. On otettava huomioon, että eri tutkijat käyttivät erilaisia välineitä ja tutkimukset ja julkaisut toteutettiin toisistaan riippumatta eri paikoissa. Näin ollen saman annoksen farmakokineettisten parametrien vaihtelu saattaa johtua eroista valmisteen koostumuksessa.

Biologista samanarvoisuutta koskevien tietojen perusteella eroilla koostumuksessa ei ole merkittävää vaikutusta systeemiseen altistukseen käytettäessä samoja annoksia. Tämä osoitettiin kahden myyntiluvan haltijan toimittamissa biologista samanarvoisuutta koskevissa tutkimuksissa (ensimmäisessä tutkimuksessa arvioitiin kolmea vahvuutta annoksella 7,5 mg/painokilo ja toisessa kahta eri eläinlääkettä annoksella 10 mg/painokilo). Toisessa tutkimuksessa arvioitiin kahden hyväksytyn eläinlääkkeen farmakokinetiikkaa ja tehoa annoksella 7,5 mg/painokilo. Tutkimus osoitti, että tutkitut lääkkeet olivat yhtä tehokkaita *F. hepatica*-, *O. circumcincta*-, *T. colubriformis*- ja *N. battus* -loismatoja vastaan.

Omistusoikeuden alaisten tietojen lisäksi käytettävissä oli neljä julkaistua kirjallisuusviitettä (vuosilta 1991–2004). Kahdessa tutkimuksessa käytettiin farmakokinetiikan arviointiin puhdasta albendatsolia hyväksyttyjen eläinlääkkeiden sijaan. Swarnkar *et al.* (1998)¹⁴ tutkivat suun kautta ja pötsiin annetun albendatsolin farmakokinetiikkaa annoksella 5 mg/painokilo. Tutkimuksessa havaittiin albendatsolin biologisen hyötyosuuden suurenevan, kun sitä annettiin pötsiin. Galtier *et al.* (1991)¹⁵ tutkivat suun kautta, laskimoon tai pötsiin annetun albendatsolin metaboloitumista annoksilla, jotka olivat enintään 3,8 mg/painokilo. Tutkimus osoitti, että albendatsoli metaboloituu pääasiassa maksassa antoreitistä riippumatta.

Kahdessa muussa julkaisussa tutkittiin albendatsolin plasman farmakokinetiikan ja kliinisen tehon välistä suhdetta loistartunnan saaneilla eläimillä. Moreno *et al.* (2004)¹⁶ tutkivat kahta eri annosta (3,8 mg/painokilo ja 7,5 mg/painokilo) ja havaitsivat albendatsolin molempien metaboliittien plasmasta mitattujen pitoisuuksien olevan suhteessa annettuun albendatsoliannokseen. Matolääkkeen vaikuttavan metaboliitin, eli albendatsolisulfoksidin, AUC-arvojen todettiin nousevan plasmassa yli 100 prosenttia, kun annosta 7,5 mg/painokilo verrattiin annokseen 3,8 mg/painokilo. Kun käytettiin annosta 7,5 mg/painokilo, hoidon jälkeen mitattu korkeampi ja pitkäkestoisempi lääkeaineen pitoisuus plasmassa tehoosi pienempään annokseen verrattuna paremmin valtaosaan tutkituista maha-suolikanavan sukkulamadoista (sekä ulosteessa olevien munien että aikuisten matojen määrän perusteella arvioituna). Albendatsolinannoksen 3,8 mg/kg heikko sukkulamatoja tappava vaikutus (< 24 %) tutkittujen maha-suolikanavan sukkulamatojen osalta viittaa voimakkaaseen albendatsoliresistenssiin tällä annoksella. Yhteenvetona voidaan todeta, että suurempi annos voi lisätä altistusta ja parantaa tehoa (mikä saattaa olla tärkeää, jotta lääke tehoaisi myös vaikuttavalle aineelle vähiten herkkiin loismatoihin).

Toisessa tutkimuksessa Lanusse *et al.* (1995)¹⁷ tarkastelivat albendatsolin, fenbendatsolin ja oksfendatsolin jakautumiskinetiikkaa plasmassa, kun niitä oli annettu aikuisille lampaille suun kautta (5 mg/painokilo). Tutkimus osoitti, että yleisesti ottaen albendatsolisulfoksidi imeytyi nopeammin ja

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.* Joulukuu 1998; 22(8): 545–51.

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

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

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

että sen $C_{\max}$ oli suurempi kuin oksfendatsolilla. Arvo pieneni suhteellisen nopeasti plasmassa ja pitoisuus laski havaitsemisrajan alle 60 tunnin kuluttua albandatsolin antamisesta.

Farmakokineettisistä tiedoista voidaan tehdä tärkeitä johtopäätöksiä. Albandatsolin tiedetään olevan aihiolääke, jonka aktiivinen muoto on sen maksassa muodostuva metaboliitti albandatsolisulfoksidi. Lampailla albandatsoliannoksen suurentaminen liittyy metaboliittitietämyksen kasvuun plasmassa (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Lisäksi lääkkeen farmakokineettisellä käyttäytymisellä on osoitettu olevan suora yhteys sen tehoon bentsimidatsoleille vastustuskykyisten sukkulamatojen häätämisessä lampailla (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Vaikka kyseessä ei ole klassinen farmakokineettinen tutkimus, oli kuitenkin mahdollista osoittaa, että albandatsoliannoksen suurentaminen lampailla liittyy selvästi plasman metaboliittitietämyksen ja lääkeainepitoisuuden kasvuun, mikä puolestaan paransi lääkkeen tehoa.

Hyväksytyjen eläinlääkkeiden annosteluohjelma

Annosvälin osalta kaikki asianomaiset eläinlääkkeet on hyväksytty annettavaksi kerta-annoksena annokseen katsomatta. Myyntiluvan haltijoiden toimittamassa dokumentaatiossa ei ollut näyttöä tämän annosvälin mahdollisesta riittämättömyydestä. Myöskään tieteellisen kirjallisuuden tarkastelussa ei löydetty tietoja, jotka olisivat osoittaneet, että annosvälin muuttaminen parantaisi tehoa. Tämän perusteella ei ole näyttöä siitä, että kerta-annos ei olisi riittävä. Näin ollen albandatsolin antoa kerta-annoksena ei ole käsitelty tämän tarkemmin, ja annosteluohjelman myöhemmässä arvioinnissa keskitytään annostason asianmukaisuuteen.

Annoksen määrittäminen ja vahvistaminen

Komitealle toimitettiin useita annoksen määrittämistä ja annoksen vahvistamista koskevia omistusoikeuden alaisia prekliinisiä tutkimuksia. Osa niistä oli tehty kenttäolosuhteissa lampailla, ja ne olivat todennäköisesti osa alkuperäisen myyntiluvan myöntämisprosessia. Koska suurin osa tämän lausuntopyynnön piiriin kuuluvista eläinlääkkeistä on ollut markkinoilla jo useita vuosia, kaikki toimitetut omistusoikeuden alaiset tutkimukset olivat vähintään 22 vuotta vanhoja.

Tutkimuksissa arvioidut albandatsoliannokset olivat 2,5; 3,75; 3,8; 5; 5,7 ja 7,6 mg/painokilo, ja niissä käsiteltiin useita maha-suolikanavan sukkulamatoja, mukaan lukien yleisimmät *Haemonchus*-, *Trichostrongylus*-, *Teladorsagia*-, *Nematodirus*- ja *Cooperia*-suvut. Kaiken kaikkiaan useimmat tutkimukset osoittivat, että eläinlääkkeiden hyväksymisajankohtana niiden teho useimpia maha-suolikanavan sukkulamatoja vastaan oli yli 90 prosenttia. Nämä vanhat tutkimukset osoittivat kuitenkin, että pienten annosten (2,5; 3,5 ja 3,8 mg/painokilo) teho *Oesophagostomum columbianum* -loismatoa (L3, L4, aikuinen) vastaan vaihteli ja jäi alle vaaditun 90 prosentin kynnyksarvon. Tämä laji vaikuttaa olevan maha-suolikanavan sukkulamadoista vähiten herkkä albandatsolille. Vaikka tutkimuksia ei tehty nykyisten ohjeiden mukaisesti, useimpia tutkimuksia pidettiin hyväksyttävänä tutkimussuunnitelman osalta.

Zoetoksen noin vuonna 1991 tekemä annoksen vahvistamista koskeva tutkimus osoitti, että albandatsoli annoksella 7,6 mg/painokilo oli riittävän tehokas tiabendatsolille vastustuskykyisiä loismatokantoja vastaan (teho oli 100 % *H. contortus* -loismatoa vastaan ja 99,7 % *T. colubriformis* -loismatoa vastaan), kun sen sijaan albandatsoliannos 5,7 mg/painokilo oli vaikutukseltaan riittämätön (teho oli 91 % *H. contortus* -loismatoa vastaan ja 89,6 % *T. colubriformis* -loismatoa vastaan). Vaikka tutkimussuunnitelma on vanhentunut ja tutkimuksessa hoidetut eläinryhmät olivat pieniä, tuloksi voi pitää tukea antavana.

Myöhemmässä julkaisussa Moreno *et al.* (2004)¹⁶ tarkastelivat kahden eri albandatsoliannoksen (3,8 ja 7,5 mg/painokilo) tehoa sekä munamäärien että plasmasta mitattujen albandatsolin metaboliittien

perusteella. Kirjoittajien johtopäätös oli, että metaboliittien suuremmat pitoisuudet plasmassa olivat yhteydessä parempaan tehoon. Kun lampaille, joilla oli bentsimidatsoleille vastustuskykyisiä sukkulamatoja, annettiin albendatsolia 7,5 mg/painokilo, matoja oli 49,1 prosenttia vähemmän. Teho oli parempi kuin annoksella 3,8 mg/painokilo, joka vähensi matoja 27 prosenttia. Vaikka tehoon liittyvissä arvoissa ja vastaavissa C_{max} -arvoissa on suurta vaihtelua, tästä tutkimuksesta (Moreno *et al.*, 2004¹⁶) saadut tiedot osoittavat, että suuremmat C_{max} -arvot johtavat tehon paranemiseen, mikä voidaan saavuttaa antamalla suuremman albendatsoliannoksen. Tehon erot voivat johtua monenlaisista tekijöistä, kuten keinotekoisesta tai luonnollisesta tartunnasta, alueesta, jolla tutkimus on tehty, ja loisen resistenssitasosta.

Koska tutkimukset tehtiin yli kaksi vuosikymmentä sitten eikä niissä siksi voitu huomioida nykyistä resistenssitilannetta, on epävarmaa, missä määrin näistä tutkimuksista saatuja tehoa koskevia tietoja voidaan soveltaa nykytilanteeseen. Vaikka teho annoksilla 3,75–5 mg/painokilo vahvistettiin myyntiluvan myöntämisen yhteydessä yli 20 vuotta sitten, näiden annosten teho kyseisenä ajankohtana ei kuulu tämän lausuntopyyntöön piiriin.

Kaiken kaikkiaan annoksen määrittämistä ja vahvistamista koskevista tutkimuksista tehdyt johtopäätökset eivät välttämättä ole enää paikkansapitäviä, koska 5 mg/painokilo ylittäviä annoksia ei testattu, tutkimusten tekemisestä on yli 20 vuotta ja nykynäkökulmasta tarkasteltuna niissä on tutkimusasetelmaan liittyviä rajoituksia.

Teho ja resistenssi

Resistenssin mekanismit

Eläinlääkekomitealle toimitettiin useita julkaisuja resistenssimekanismeista, erityisesti yhden nukleotidin polymorfismien havaitsemisesta beetatubuliinigeenin kodonissa 167, 198 ja 200 *Haemonchus contortus* -loismadoilla (Barrère *et al.*, 2012¹⁸, Claerebout *et al.*, 2020⁶), *Teladorsagia circumcincta* -loismadoilla (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Martínez-Valladares *et al.*, 2012²⁰, Claerebout *et al.*, 2020⁶) ja *Trichostrongylus colubriformis* -loismadoilla (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Claerebout *et al.*, 2020⁶). Bentsimidatsoliresistenssiin liittyvät yhden nukleotidin polymorfismit on kuvattu hyvin.

Sukkulamatojen bentsimidatsoliresistenssi voi johtua mutaatiosta lääkeaineen kohdetta koodaavassa geenissä. Sama mutaatio ei kuitenkaan näytä saavan aikaan triklabendatsoliresistenssiä *Fasciola hepatica* -imumadoilla (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. Lisäksi saman matolajin sisällä eri mutaatiot voivat saada aikaan resistenssin samalle matolääkkeelle. Esimerkiksi *Haemonchus contortus* -loismadon bentsimidatsoliresistenssi saattaa johtua fenyylialaniinin mutatoitumisesta tyrosiiniksi isotyyppiin 1β tubuliinigeenin kodonissa 200 (Kwa *et al.*, 1994)²². Tämän resistenssiä aiheuttavan pistemutaation (yhden nukleotidin polymorfismi) yleisyys vaihtelee kuitenkin huomattavasti ja voi olla matala

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

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

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

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

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

bentsimidatsoleille vastustuskykyisissä populaatioissa (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴), joissa esiintyy muita mutaatioita (esim. kodonissa 167). Vaikka geneettinen valinta vaikuttaa resistenssin kehittymiseen, myös muutokset lääkeaineen kuljetusmekanismeissa tai sen metaboliassa tietyssä matolajissa saavat aikaan erilaisia samaan matolääkkeeseen kohdistuvia resistenssin mekanismeja (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). P-glykoproteiini on solukalvon kuljettajaproteiini, joka voi kuljettaa monia eri lääkeaineita (mukaan lukien ivermektiini, bentsimidatsolit ja imidatsotiatsolin johdannaiset). Se voi olla osallisena monilääkeresistenssin kehittymisessä lisäämällä lääkeaineiden aktiivista kuljetusta (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Barrère *et al.* (2012)¹⁸ osoittivat, että albendatsolialtistuksen kasvu johtaa tiettyjen *H. contortus* -loismadon genotyyppien, erityisesti 200-genotyyppin, selektiiviseen lisääntymiseen ja että beetatubuliinin kodonien 167 ja 200 yhden nukleotidin polymorfismien välillä on vahva yhteys. Tämä johtopäätös on kuitenkin ristiriidassa Leathwickin ja Luon (2017)²⁹ tekemien havaintojen kanssa, joissa arvioitiin resistenssin valikoitumiseen mahdollisesti vaikuttavia muuttujia. Antoreitin ja itse valmisteiden koostumuksen (joista kumpikaan ei kuulu tämän lausuntopyynnön piiriin) lisäksi pienempien annosten käytön osoitettiin selkeästi lisäävän geenin yleisyyttä hoidon jälkeen, mikä puolestaan lisäsi resistenssin kehittymisen todennäköisyyttä. Tämän vuoksi annosten suuri vaihtelevuus johtaa todennäköisemmin resistenssiin kuin vähäinen vaihtelevuus. Lisäksi todettiin, että resistenssin kehittymisen alkuvaiheessa, jolloin resistenssigeenit ovat edelleen harvinaisia populaatioissa, parittelutodennäköisyyksien vuoksi kyseiset geenit esiintyvät populaatiossa lähes yksinomaan heterotsygoottisina. Jos siis lääkehoito tappaa kyseiset madot (mikä käytännössä vastaa geenin resessiivisyyttä), resistenssin kehittyminen viivästyy, mutta jos hoito jättää ne henkiin tehottoman annoksen vuoksi (mikä käytännössä vastaa geenin dominoivuutta), resistenssi kehittyy suhteellisen nopeasti. Näin ollen voidaan päätellä, että suuremmat annokset ja vähäinen annoksen vaihtelevuus viivästyttivät resistenssin kehittymistä.

Myyntiluvan haltijoiden toimittamat tehoa koskevat tiedot

Viisi myyntiluvan haltijaa toimitti tehoa tai resistenssiä koskevia tietoja, ja näistä neljä toimitti prekliinisiä ja kliinisiä tutkimuksia, joissa oli arvioitu albendatsolin tehoa eri loisiin, kuten maha-suolikanavan sukkulamatoihin, keuhkomatoihin, heisimatoihin ja maksamatoihin, kun lampaille annetut annokset olivat 2,5–15 mg/painokilo. Näihin tutkimuksiin otettiin mukaan sekä luonnollisesti tartunnan saaneita että keinotekoisesti tartutettuja lampaita, ja albendatsoli annettiin suun kautta joko suspensiona tai kapsleina.

Kaikissa tutkimuksissa osoitettiin johdonmukaisesti, että riittävä teho edellytti erilaisia albendatsoliannoksia kohdeloisesta riippuen. Maha-suolikanavan sukkulamatoihin tehosivat pienetkin annokset, alkaen 3,75 mg/painokilo. Herkkyys kuitenkin vaihtelee, ja testatuista maha-suolikanavan

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

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

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

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

²⁷ Kerboeuf D, Blackhalls W, Kaminskyc 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, Beech 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.

sukkulamadoista vähäisin herkkyys albandatsolille oli *Oesophagostomum columbianum* -lajilla, jonka kohdalla riittävä teho vaati albandatsolia vähintään 5 mg/painokilo. Kun albandatsolia annettiin vähintään 7,5 mg/painokilo, sen teho maha-suolikanavan sukkulamatoja vastaan oli lähes 100 prosenttia loisajista riippumatta. Keuhkomatojen, heisimatojen ja maksamatojen kohdalla riittävään tehoon eli vähintään 90 prosentin vähenemiseen matojen määrässä, vaadittiin suurempia albandatsoliannoksia, vähintään 7,5 mg/painokilo.

On huomattava, että tutkimusasetelmat eivät noudattaneet VICH GL13 -ohjeita (Efficacy of anthelmintics: Specific recommendations for ovines) niiltä osin, jotka koskevat keinotekoiseen tartuttamiseen käytettävää tartuttavien kehitysasteiden määrää sekä tartunnan, hoidon ja autopsian ajankohtia. Tutkimuksen toimintatavat noudattivat kuitenkin tekoajankohtana voimassa olleita tieteellisiä standardeja, kun otetaan huomioon, että eläinlääkekomitea hyväksyi VICH GL13 -ohjeen vuonna 1999. Vaikka albandatsoliannoksen 3,75–5 mg/painokilo teho maha-suolikanavan sukkulamatoja vastaan on edelleen kiistattomasti osoitettu eläinlääkkeen myyntiluvan myöntämisen yhteydessä (yli 20 vuotta sitten), edellä annetuissa tiedoissa korostuu jälleen se, miten tutkimusten ikä rajoittaa niiden merkitystä tämän lausuntopyyntömenettelyn kannalta. Kun otetaan huomioon, että tavoitteena oli arvioida kyseisen annostason nykyistä tehoa kehittymässä olevan resistenssin kannalta, eläinlääkekomitea huomioi tämän vuoksi ainoastaan 15 viime vuoden aikana tuotetut tiedot.

Toimitettujen tietojen arvioinnin perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että toimitetuissa tiedoissa näkyy kyseisten eläinlääkkeiden ikä ja historia, minkä vuoksi aiemmin tehdyt johtopäätökset eivät välttämättä enää pidä paikkaansa. Vaikka tutkimukset osoittivat, että tehokas annos eri loisia vastaan oli tuolloin 3,75–7,5 mg/painokilo, tilanne ei ole enää sama, koska resistenssin kehittyminen ja leviäminen maha-suolikanavan sukkulamatojen osalta on heikentänyt merkittävästi näiden eläinlääkkeiden tehoa ja vähentänyt siten aiempien johtopäätösten merkittävyttä nykyisten kenttäolosuhteiden kannalta.

Tiedot tehosta maha-suolikanavan sukkulamatoihin Euroopassa vuodesta 2011 alkaen, kun käytetty annos tai annoksen alaraja on 3,75–5 mg albandatsolia painokiloa kohti

Yhteensä 15:tä julkaisua pidettiin oleellisina arvioitaessa albandatsolin tehoa lampailla, ja ne on sisällytetty arviointiin. Riittävän tehon, joka ylitti 90 prosentin kynnsarvon, osoittivat Martínez-Valladares et al. (2012)²⁰ ja Rinaldi et al. (2014)³⁰, kun albandatsolia annettiin suun kautta 3,8–5 mg/painokilo. Muissa tutkimuksissa³¹ havaittiin kuitenkin tehon vaihtelua, kun käytetty albandatsoliannos oli 3,75–5 mg/painokilo. Vaikka joissakin tapauksissa osoitettiin, että teho maha-suolikanavan sukkulamatoja vastaan oli riittävä, joissakin tapauksissa teho ei ollut optimaalinen, vaan jäi 90 prosenttiin tai sen alle.

Toimitetut kenttätutkimukset oli tehty eri puolilla Eurooppaa (Alankomaissa, Belgiassa, Espanjassa, Italiassa, Itävallassa, Kreikassa, Latviassa, Norjassa, Puolassa, Ranskassa, Ruotsissa, Saksassa,

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

³¹ Anupöld AM, Hinney B, Joachim A. Die Resistenzlage von Magen-darm- Strongyliden gegenüber Anthelminthika in drei estnischen Schafherden (Maha-suolikanavan sukkulamatojen matolääkeresistenssi kolmessa virolaisessa lammaskatraassa). *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2014; 127(1–2): 50–55.

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

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

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

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

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.

Slovakiassa, Sveitsissä, Virossa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa). Kun albendatsolia annettiin hyväksytyinä annoksina 3,75–3,8 mg/painokilo ja 5 mg/painokilo, yleisimmin vastustuskykyisiksi todetut loismatosuvut olivat *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. ja *Teladorsagia* spp., joiden häätämiseen käytetään tavallisesti albendatsolia. Näihin tutkimuksiin otettiin luonnollisesti tartunnan saaneita ja keinotekoisesti tartutettuja lampaita. Teho laskettiin ulosteessa esiintyvien munien määrän vähenemisen (FECRT) perusteella, ja tulokset vahvistettiin joissakin tapauksissa vielä pyrosekvensoimalla yhden nukleotidin polymorfismit isotyyppin 1 beetatubuliinigeenin kodoneissa 167, 198 ja 200. Lisäksi monilääkeresistenssiä havaittiin joissakin tapauksissa testattaessa erilaisia matolääkkeitä, kuten levamisolia, ivermektiniä tai moksidektiiniä.

Useissa julkaisuissa 15 viime vuoden aikana on raportoitu riittämättömästä tehosta, kun lampaille on annettu albendatsolia suun kautta 3,75–5 mg/painokilo. Nämä havainnot viittaavat siihen, että matolääkeresistenssiä esiintyy maha-suolikanavan sukkulamadoilla kaikkialla Euroopassa ja että sitä on usein havaittu alueilla, joilla tutkimuksia on tehty. On kuitenkin huomioitava, että näytteidenotossa suosittiin yksittäisiä maatiloja, joilla epäiltiin matolääkeresistenssiä, ja että tutkimustyö painottui liiaksi Länsi-Euroopan alueelle. Itä-Euroopan alueet vaikuttavat aliedustetuilta, mistä ei kuitenkaan voi päätellä, etteikö näillä alueilla voisi olla ongelmia, jotka liittyvät lääkkeiden riittämättömään tehoon lampaiden maha-suolikanavan sukkulamatoja vastaan. Pikemminkin aliedustus johtuu näiltä alueilta peräisin olevien tietojen puutteesta. Koska jatkuvasta seurannasta saatuja tietoja on tutkimusten kustannus- ja työvoimavaatimusten vuoksi tarjolla vain vähän ja koska vaatimusten noudattaminen vaihtelee maanviljelijöittäin, tiedot resistenssistä ovat niukkoja eivätkä ne välttämättä kaikilta osin vastaa laajempaa ”tosielämän tilannetta” albendatsolin tehosta loismatotartuntojen hoidossa lampaille.

Tietojen arvioinnissa on huomattava, että teho laskettiin kaikissa tutkimuksissa pääasiassa pelkkien FECRT-tulosten perusteella. Vaikka FECRT on riittävä mittari tehon puutteen määrittämiseen kenttäolosuhteissa, resistenssin määrittäminen on ihannetapauksessa vahvistettava esimerkiksi pyrosekvensoinnilla, jotta resistenssin aiheuttavat yhden nukleotidin polyformismit voidaan tunnistaa. Tutkimuksissa, joissa FECRT-testauksen jälkeen tehtiin pyrosekvensointi, *in vivo* -tiedoille saatiin vahvistus. Bentsimidatsoliresistenssiä havaittiin isotyyppin 1 beetatubuliinigeenin kodoneissa 167 (8 %) ja 200 (92 %) *H. contortus* -loismadolla, kodoneissa 198 (47 %) ja 200 (43 %) *T. circumcincta* -loismadolla ja kodonissa 200 (100 %) *T. colubriformis* -loismadolla (Claerebout *et al.*, 2020)⁶. Kuten edellä on kuitenkin todettu, useimmissa tutkimuksissa tehon ja resistenssin arviointi perustui ainoastaan FECRT-tuloksiin. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology Guideline -ohjeessa (Kaslan *et al.*, 2023)³² on määritetty ehdot, joiden täytyessä FECRT-tuloksista lasketun tehon puutteen perusteella voidaan tehdä johtopäätöksiä matolääkeresistenssistä. Näitä ehtoja ovat eläinlääkkeen asianmukainen annostus, anto ja varastointi ja sen käyttö ennen viimeistä käyttöpäivää, näytteenotto samoilta eläimiltä ennen hoitoa ja sen jälkeen asianmukaisen ajan kuluttua, tuoreiden ulostenäytteiden asianmukainen merkintä ja säilytys, FECRT-testaukseen soveltuva menetelmä ulosteen sisältämien munien määrän määrittämiseen, asianmukaisten laboratoriotekniikoiden käyttö, testatun lääkkeen aiemmin osoitettu teho kohdeloista vastaan testatulla annoksella, riittävä määrä eläimiä ja erittyneitä loisten munia, asianmukaisten tilastollisten menetelmien käyttö ja matolääkkeen taattu laatu. Useimmat näistä standardeista ovat hyvän eläinlääkintäkäytännön mukaisia, ja vaikka tätä ei nimenomaisesti mainita, tämän vuoksi oletetaan näiden ehtojen täytyneen hyväksytyä eläinlääkettä koskevissa tutkimuksissa. FECRT-tuloksia pidetään siksi kelvollisena ja sopivana keinona resistenssin havaitsemiseen kenttäolosuhteissa (jos mainitut ehdot täyttyvät). Vaikka edellä mainittujen tutkimustulosten perusteella matolääkeresistenssi vahvistettiin FECRT-tulosten avulla, on muistettava, että luotettavien tulosten saamiseksi vähintään

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.

25 prosentin matopopulaatiosta on oltava vastustuskykyisiä, joten heikko resistenssi saattaa aluksi jäädä huomaamatta. FECRT-testauksen rajoituksista huolimatta kyseessä on vakiintunut diagnostinen menetelmä, joka on käyttökelpoinen kenttäolosuhteissa.

Siltä osin, kun tietoja oli saatavilla, löydökset olivat kuitenkin huolestuttavia. Resistenssin kehittymisen on havaittu yleistyneen Euroopassa viimeisten 15 vuoden aikana, ja tätä ilmiötä käsitellään jäljempänä tarkemmin. Asia on erityisen ongelmallinen, kun otetaan huomioon, että lampaiden maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoitoon hyväksyttyjä matolääkeluokkia on vähän (bentsimidatsolit, makrosykliset laktonit, imidatsotiatsolit, amino-asetonitriilijohdannaiset, salisyylilidit). Lisäksi useissa tutkimuksissa osoitettiin, että monilääkeresistenssi kaikille testatuille vaikuttaville aineille (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martínez-Valladares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴) rajoittaa merkittävästi käytettävissä olevia hoitovaihtoehtoja. Tämä vahvistettiin Voigtin *et al.* (2022)¹² Saksassa tekemässä maanlaajuisessa tutkimuksessa, jossa kävi ilmi, että bentsimidatsolien tai makrosyklisen laktonien teho lampaiden maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoidossa jäi alle vaaditun vähintään 90 prosentin raja-arvon.

Kaplan ja Vidyashankar (2012)⁴ esittivät yleiskuvan matolääkeresistenssin maailmanlaajuisesta esiintyvyydestä eri kohde-eläinlajeilla. Vaikka tässä lausuntopyyntömenettelyssä keskityttiin albendatsolin tehoon lampailla Euroopassa, erittäin heikkoa tehoa koskevat tulokset ja monilääkeresistenssin esiintyminen Euroopan ulkopuolisissa maissa ovat huolestuttavia. Vaikka resistenssiä kuvattiin esiintyvän Euroopassa paljon vähemmän kuin muissa maissa ja maanosissa, bentsimidatsoliresistenssi on silti huomattavan yleistä. Resistenssin kehittymiseen johtaneita syitä ovat mahdollinen aliannostus, samaan luokkaan kuuluvien lääkeaineiden toistuva käyttö ja ns. suojapopulaationa säilytettyjen herkkien matojen riittämätön määrä. Siksi on otettava huomioon, että bentsimidatsoliresistenssin tilanne vaihtelee huomattavasti eri puolilla maailmaa, mutta tässä lausuntopyyntömenettelyssä tarkasteltiin vain Eurooppaa koskevia tietoja.

Yksi myyntiluvan haltija toimitti lisäksi yhteenvedon lääkevalvontaraporteista, jotka koskivat epäiltyä odotetun tehon puutetta tapauksissa, joissa albendatsolia sisältäviä eläinlääkkeitä oli käytetty maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoitoon lampailla eri puolilla maailmaa ajanjaksolla 1.1.2015–31.12.2024. Koska näissä raporteissa oli vain rajallisesti tietoja (ennen hoitoa vahvistetut tartunnat, tartunnan vahvistaminen kliinisten oireiden perusteella parasitologisten menetelmien sijaan, ei tietoja muista hoidoista, hoidon onnistumisen tarkasta ajoituksesta tai siitä, havaittiinko loisia hoidon jälkeenkin riittämättömän tehon tai uuden tartunnan vuoksi), yhteyttä matolääkeresistenssiin ei voitu vahvistaa kyseisen myyntiluvan haltijan toimittamien lääkevalvontatietojen perusteella. Vaikka tehon heikentymisestä raportoineilta yrityksiltä ei saatu muita lääkevalvontatietoja, on todettava, että lääkevalvontatiedot voivat antaa vain viitteitä mahdollisesta resistenssistä ja ongelma saattaa todellisuudessa olla paljon laajempi, mutta se pysyy piilossa, koska tehon heikentymisestä ei ilmoiteta riittävästi.

Kaiken kaikkiaan eläinlääkekomitea katsoi, että vaikka saatavilla oleva näyttö osoittaa vaihtelua alueiden, hoitojen ja tehon puutetta koskevien raporttien välillä, kokonaisuutena tarkasteltuna tiedot viittaavat siihen, että lampailla suositeltu annos (3,75–5 mg painokiloa kohti) ei ole yhdenmukaisesti tehokas ja että matolääkeresistenssin kehittymisestä on viitteitä. Näissä tutkimuksissa saaduissa tuloksissa ei aina saavutettu resistenssin välttämiseksi suositeltua vähintään 90 prosentin tehorajaa. Vaikka resistenssin havaitseminen on metodologisesti haastavaa, on näyttöä siitä, että hoidon epäonnistuminen käytettäessä edellä mainittuja suositeltuja annoksia on mahdollista, kuten tieteelliset

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.

julkaisut ja lääkevalvontaraportit osoittavat. Näin ollen eläinlääkekomitea katsoi, että yhdenmukaisen ja varman tehon saavuttaminen nykyisissä kenttäolosuhteissa vaatii suurempia annoksia.

Tiedot maha-suolikanavan sukkulamatoihin kohdistuvasta tehosta Euroopassa vuodesta 2011 alkaen, kun hoidossa on käytetty 7,5 mg albendatsolia painokiloa kohti

Lampaiden maha-suolikanavan sukkulamato tartuntojen hoitoon suositeltu annos Yhdysvalloissa on 7,5 mg albendatsolia painokiloa kohti (Plumb, 6. painos). Euroopassa on hyväksytty maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoitoon lampaille vain muutamia albendatsolia sisältäviä eläinlääkkeitä, joiden annos on vähintään 7,5 mg/painokilo. Esteban-Ballesteros *et al.* (2017)¹⁹ vahvistivat Espanjassa tehdyssä tutkimuksessaan tehon riittävyyden, kun albendatsolia annettiin 7,5 mg/painokilo luonnollisen tartunnan saaneille lampaille kymmenellä tilalla. Lisäksi bentsimidatsoliresistenssiin yhdistettyjä alleelien yleisyyksiä havaittiin ennen hoitoa ja sen jälkeen *T. circumcincta*- ja *T. colubriformis* -loismadoilla. Kodonin 200 yhden nukleotidin polymorfismeja esiintyi *T. colubriformis* -loismadoilla (48,5–87,8 %) useilla tiloilla ja hyvin yleisesti ennen albendatsolihoitoa ja sen jälkeen (keskiarvo positiivisissa lammaskatraissa oli 95,1 %). Poikkeuksena oli yksi maatila, jolla saavutettiin erinomainen 98,5–100 prosentin teho. On mielenkiintoista, että tilalla, jolla teho oli heikoin (91,4 %), yhden nukleotidin polymorfismeja esiintyi hyvin vähän sekä ennen hoitoa että sen jälkeen, mikä oli ristiriidassa niiden tilojen tulosten kanssa, joilla yhden nukleotidin polymorfismit olivat yleisempiä ja joilla teho oli parempi. Kaikilla muilla tiloilla, joilla teho oli erinomainen, yhden nukleotidin polymorfismien esiintyvyys kasvoi yksittäisillä eloonjääneillä toukilla. Tulokset osoittivat, että annoksella 7,5 mg/painokilo teho oli erinomainen, eli lähes 100 prosenttia, riippumatta yhden nukleotidin polymorfismien esiintyvyydestä ennen hoitoa.

Dărăbuș *et al.* (2021)³⁵ julkaisivat tutkimuksen, jossa arvioitiin maha-suolikanavan sukkulamatoihin kohdistuvaa hoitovaikutusta annettaessa albendatsolia 7,5 mg/painokilo suun kautta tai ivermektiiniä 0,2 mg/painokilo ihon alle. Näitä hoitoja verrattiin Romaniassa 40 lampaalla sen jälkeen, kun resistenssin oli ilmoitettu lisääntyneen kyseisellä alueella. Vaikka tilakohtaista resistenssiriskiä ei kuvattu yksityiskohtaisesti, ryhmätasolla saavutettiin riittävä kokonaisteho: albendatsolihoiton jälkeen 99,84 prosenttia ja ivermektiinihoidon jälkeen 99,73 prosenttia.

Babják *et al.* (2023)³⁶ julkaisivat näyttöä tehon puutteesta slovakialaisella lammastilalla, jolla resistenssi oli erittäin voimakasta. Tutkitut hoidot olivat 5 mg albendatsolia painokiloa kohti kerta-annoksena tai puolikkaina annoksina 6 tunnin välein, 10 mg albendatsolia painokiloa kohti kerta-annoksena tai 0,2 mg ivermektiiniä painokiloa kohti. Lisäksi tässä tutkimuksessa havaittiin monilääkeresistenssiä lampaiden maha-suolikanavan sukkulamatoilla. Tutkimuksen toisessa vaiheessa saavutettiin 100 prosentin teho levamisolin antamisen jälkeen. Tämä ei ollut yllättävää, koska levamisolia ei ollut pitkään aikaan ollut saatavilla paikallisilla markkinoilla, joten sukkulamadot eivät olleet altistuneet tälle vaikuttavalle aineelle.

Vaikka saatavilla on vain vähän julkaisuja, Esteban-Ballesterosin¹⁹, Dărăbușin³⁵ ja Babjakin³⁶ tutkimukset osoittavat, milloin albendatsoliannoksen suurentamisesta voi olla hyötyä ja millaisissa tapauksissa annoksen muuttaminen ei enää vaikuta tehoon. Esteban-Ballesteros *et al.* (2017)¹⁹ osoittivat, että vaikka kodonin 200 yhden nukleotidin polymorfismien yleisyys *T. colubriformis* -loismadoilla oli ennen hoitoa 48,5–87,8 prosenttia, albendatsolin teho 7,5 mg:n annoksena painokiloa kohti oli erinomainen, eli lähes 100 prosenttia, miltei kaikissa ryhmissä. On huomattava, että vastustuskykyiset sukkulamadot olivat hoidon jälkeen yleisempiä kuin ennen hoitoa, minkä Barrère *et al.* (2012)¹⁸ vahvistavat. Tämä on vakuuttavaa, koska vaikka pienempiä annoksia käytettäessä

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. 19. joulukuuta 2023; 67(4): 575–581.

vaikuttavalle aineelle vähemmän herkät vastustuskykyiset sukkulamadot jäävät henkiin, suurempia annoksia käytettäessä ne kuolevat, jolloin hoidosta selviävät miltei ainoastaan mahdolliset vastustuskykyiset sukkulamadot. Näin ollen vastustuskykyiset sukkulamadot ovat yleisempiä hoidon jälkeen kuin ennen sitä, koska jäljelle on jäänyt vain vastustuskykyisiä sukkulamatoja. Jotta vastustuskykyisen populaation kehittymistä tällaisen hoidon jälkeen voidaan ehkäistä, on ratkaisevan tärkeää laimentaa populaatiota vaikuttavalle aineelle herkällä populaatiolla. Jotta vastustuskykyisten sukkulamatojen populaatiota voidaan hoidon jälkeen onnistuneesti laimentaa laitumelta peräisin olevilla vaikuttavalle aineelle herkällä sukkulamadoilla, herkkiä loisia pyritään säilyttämään suoja populaatioina esimerkiksi kohdennetun selektiivisen hoidon tai laidunmaan käyttöön perustuvien toimien (kuten lampaiden siirtäminen ennen hoitoa) avulla. Näitä strategioita pidetään keskeisinä toimenpiteinä resistenssin kehittymisen hidastamisen kannalta. Suoja populaatio on se osuus kokonaispopulaatiosta, joka ei ole altistunut matolääkkeelle. Kyseessä voivat olla laitumella olevat toukat ja/tai hoitamattomilla eläimillä olevat madot. Jos resistenssin kehittymisen riski on kohonnut, on tämän vuoksi käytettävä suurinta mahdollista annosta, jotta vaikutus hoidetuilla eläimillä on mahdollisimman hyvä. Lisäksi on käytettävä esimerkiksi kohdennettuun selektiiviseen hoitoon ja laidunmaan käyttöön perustuvia strategioita. Tämän osoittivat myös Dărăbuș *et al.* (2021)³⁵ Länsi-Romaniassa, jossa raportoitiin lisääntyneestä resistenssistä. Vaikka tilakohtaista resistenssiä ei kuvattu yksityiskohtaisesti, suurempi annos (7,5 mg albendatsolia painokiloa kohti) osoittautui riittävän tehokkaaksi. Babják *et al.* (2023)³⁶ osoittivat, että jos resistenssi on saavuttanut tietyn tason, annoksen muuttamisella ei ollut enää minkäänlaista vaikutusta. Tässä tutkimuksessa munien kuoriutumista ja toukkien kehitystä koskevat *in vitro* -tiedot vahvistivat resistenssin voimakkuuden: kaikilla testatuilla tiabendatsoliannoksilla keskimäärin yli 90 prosenttia munista kuoriutui, kun tiabendatsolipitoisuuden raja-arvo oli 0,05 µg/ml ja toukkavaiheeseen L3 kehittyi noin 50 prosenttia toukista, kun tiabendatsolipitoisuuden raja-arvo oli 0,08 µg/ml. Lisäksi vahvistettiin monilääkeresistenssi ja osoitettiin ivermektiinin riittämätön teho. Tässä nimenomaisessa tapauksessa levamisolin, jota ei ollut koskaan aikaisemmin annettu, käytöstä saatiin 100 prosentin teho. Tämä skenaario havainnollistaa yhtäältä tiettyyn luokkaan kuuluvien matolääkkeiden vuosikymmeniä jatkuneen liian tiheän käytön seurauksia, ja toisaalta sitä, että ainoa tapa kumota resistenssi on käyttää vaikuttavaa ainetta, joka kuuluu vaikutustapansa perusteella eri lääkeluokkaan ja jota ei ihannetapauksessa ole vielä käytetty.

Eläinlääkekomitean yleinen yhteenveto tehosta ja resistenssistä ja suositelluista annoksista

Resistenssin kehittyminen on monimutkainen prosessi, johon vaikuttavat monet tekijät. Tästä syystä resistenssiriskin vähentäminen edellyttää useita toisiinsa liittyviä toimenpiteitä, ja on ymmärrettävää, miksi vain yhden toimenpiteen toteuttaminen ei todennäköisesti riitä.

Yleisesti tunnettuja ja keskeisiä toimia resistenssin kehittymisen viivästyttämiseksi ovat mm. aliannostuksen ehkäisy, vaikuttavalle aineelle herkkien suoja populaatioiden säilyttäminen, parasitologinen seuranta hoidon yhteydessä, hoidon onnistumisen arviointi ja tehokkaiden matolääkkeiden käyttö. Koska bentsimidatsoliresistenssi on tunnettu maailmanlaajuinen ongelma pienillä märehtijöillä, tämä lausuntopyyntömenettely aloitettiin sen arvioimiseksi, onko hyväksytyjen annosten tai annoksen alarajojen (3,75–5 mg albendatsolia painokiloa kohti) teho edelleen riittävä lampaiden maha-suolikanavan sukkulamatojen Euroopassa esiintyviä populaatioita vastaan, vai tarvitaanko riittävän tehon aikaansaamiseksi suurempia annoksia.

Useissa eri puolilla Eurooppaa julkaistuissa raporteissa on osoitettu, että teho maha-suolikanavan sukkulamatoja vastaan ei ollut riittävä, kun lampaille annettiin 3,75–3,8 mg tai 5 mg albendatsolia painokiloa kohti, ja että vastustuskykyisistä populaatioista on viitteitä. Tässä lausuntopyyntömenettelyssä arvioitiin myyntiluvan haltijoiden toimittamat viitteet, minkä lisäksi eläinlääkekomitea teki riippumattoman kirjallisuushaun löytääkseen saatavilla olevaa näyttöä siitä,

voisivatko suuremmat albandatsoliannokset olla tehon kannalta hyödyllisiä nykyisissä tosielämän olosuhteissa vaarantamatta hoidon siedettävyyttä lampaila.

Saatavilla olevien tietojen arvioinnin perusteella voitiin todeta näytön tukevan lampaiden maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoitoon käytettävän albandatsoliannoksen muuttamisen tarvetta. Koska albandatsolin antamisesta vähintään 7,5 mg:n annoksina painokiloa kohti on raportoitu vain vähän, julkaistuista tiedoista ei voitu muodostaa täsmällistä kuvaa aiheesta. Voitiin kuitenkin havaita, että albandatsoli 3,75–5 mg:n annoksena painokiloa kohti on useissa tapauksissa osoittautunut tehottomaksi. Yksi syy tehon heikkenemiseen saattaa olla albandatsoliresistenssi. Useat raportit osoittavat, että mainittujen pienempien annosten teho on heikentynyt. Tämä vahvistaa sen, että resistenssistä on tullut merkittävä ja pysyvä ongelma monilla alueilla.

Kun albandatsolia annetaan suurempina annoksina, sen C_{max}-arvo nousee ja myös maha-suolikanavan sukkulamatojen määrän väheneminen tehostuu. Yhden asianomaisen myyntiluvan haltijan tekemä annoksen vahvistamista koskeva tutkimus osoitti, että suuremmat albandatsoliannokset (7,6 mg/painokilo) tehosivat riittävän hyvin vastustuskykyisiin kantoihin, kun tavanomaisella annoksella ei saavutettu riittävää vaikutusta. Lukuun ottamatta tapauksia, joihin liittyi hyvin vaikea monilääkeresistenssi, kuten Babjakin *et al.* (2023)³⁶ kuvaamat tapaukset, hoidon epäonnistumisesta ei ollut näyttöä tapauksissa, joissa albandatsolia oli annettu 7,5 mg/painokilo. Tämän lisäksi 7,5 mg/painokilo on myös Yhdysvalloissa vakiintunut annos lampaiden maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoitoon, ja Esteban-Ballesterosin (2017)¹⁹ ja Dărăbușin (2021)³⁵ Euroopassa tekemissä tutkimuksissa teho tällä annoksella oli lähes 100 prosenttia huolimatta siitä, että edellisessä tutkimuksessa raportoitiin vastustuskykyisten sukkulamatojen esiintymistä. Sellaisia raportteja ei ole löydetty, jotka osoittaisivat tehon puutteen käytettäessä albandatsolia vähintään 7,5 mg/painokilo, eivätkä esimerkiksi kohde-eläinten sietokyvyn heikkenemistä koskevat muut huolenaiheet tällä hetkellä estä ottamasta käyttöön annosta 7,5 mg/painokilo. Matolääkeresistenssin kehittymiseen liittyvän riskin vähentämistä koskevien parasitologisten periaatteiden mukaisesti on näin ollen käytettävä suurinta tehokasta annosta. Tämä määritellään annokseksi, jonka ylittyessä tehon ei oleteta enää paranevan. Vaikka Barrère *et al.* (2012)¹⁸ osoittivat, että pötsiin annetun albandatsolin annoksen suurentaminen johtaa *H. contortus* -loismadoilla vastustuskykyisten genotyyppien selektiiviseen lisääntymiseen, näitä tietoja on tulkittava harkiten, koska raportoitu teho 45 mg:n albandatsoliannoksella painokiloa kohti oli 94 prosenttia, mikä vähensi genotyyppitykseen käytettävissä olevien sukkulamatojen määrää, minkä kirjoittajat itsekin toteavat. Lisäksi Leathwickin ja Luon tulokset (2017)²⁹ osoittivat, että voimakkaasti vaihtelevilla pienemmillä annoksilla on suurempi vaikutus resistenssin kehittymiseen geneettisellä tasolla kuin suuremmilla annoksilla, joiden vaihtelu on vähäistä.

Albandatsoliresistenssin kehittymisen riskin minimoimiseksi ja parhaan mahdollisen tehon varmistamiseksi eläinlääkekomitea suosittelee siksi lampaiden maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoitoon käytettäväksi annokseksi 7,5 mg albandatsolia painokiloa kohti. Tämän muutoksen avulla voidaan optimoida teho turvallisuutta vaarantamatta, ja se on yhdenmukainen parhaiden parasitologisten käytäntöjen kanssa, joilla pyritään viivyttämään matolääkeresistenssin kehittymistä.

Lisäksi tiedoissa korostui se, että pelkkä annoksen muuttaminen ei riitä resistenssin kehittymisen torjuntaan pitkällä aikavälillä. Kestävään loistorjuntaan on sisällytettävä muita strategioita, mukaan lukien aliannostelun ehkäiseminen, suojapopulaatioiden säilyttäminen, kohdennettu selektiivinen hoito ja parasitologinen rutiiniseuranta. Nämä toimet ovat olennaisen tärkeitä, jotta vastustuskykyisten sukkulamato populaatioiden valikoitumista ja leviämistä voidaan hidastaa. Tämän vuoksi eläinlääkekomitea ehdotti myös, että tämän lausuntopyyntömenettelyn piiriin kuuluvien eläinlääkkeiden valmistetietoihin (valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste)

tehdään tarvittavat muutokset sisällyttämällä niihin eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden valmisteyhteenvedoa koskevien eläinlääkekomitean ohjeiden (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷ mukaiset tiedot.

Tarkemmat tiedot eläinlääkekomitean ehdottamista muutoksista valmisteyhteenvedon kohtaan *3.4 Erityisvaroitukset (QRD-mallipohjan versio 9.1)* ja kohtaan *4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain (QRD-mallipohjan versio 8.2)* sekä valmisteyhteenvedon kohtaan *3.9 Antoreitit ja annostus (QRD-mallipohja v9.1)* ja kohtaan *4.9 Annostus ja antotapa (QRD-mallipohja v8.2)* ovat liitteessä III.

Varo aika

Tähän lausuntopyyntömenettelyn piiriin kuuluvista albandatsolia sisältävistä eläinlääkkeistä toimitetuissa jäämien poistumista koskevissa tutkimuksissa oli huomattavaa vaihtelua tutkimuksen laadun, annettujen annosten (7,5; 10; 15; 16 tai 16,2 mg albandatsolia painokiloa kohti), tutkimusasetelman ja käytettyjen analyttisten testimenetelmien osalta. Myöskään varo aikojen määrittämistä koskevista tiedoista tehty tulokset ja johtopäätökset eivät olleet yhdenmukaisia. Lukuun ottamatta kolmea tutkimusta, jotka koskivat jäämien poistumista syötävistä kudoksista ja yhtä maidon jäämien poistumista koskevaa tutkimusta (josta toimitettiin vain yhteenvedo), suurin osa toimitetuista tutkimuksista ei täytä nykyisten sääntelyohjeiden (esim. VICH GL48 ja 49) vaatimuksia. Poikkeamia havaittiin erityisesti tutkimussuunnitelmaan (eläinten määrä, näytteenoton ajankohdat, ruumiinpainot jne.) ja käytettyihin analyttisiin testimenetelmiin liittyvissä keskeisissä seikoissa. Perusteellisia jäämien poistumista koskevia tutkimuksia ei myöskään toimitettu kaikista asianomaisista eläinlääkkeistä, ja joissakin tapauksissa tutkimuksista toimitettiin vain yhteenvedot tai julkaisut, joista puuttui arvioinnin kannalta olennaisia tietoja. Joissakin tapauksissa toimitetut jäämiä koskevat tiedot olivat pääasiassa määrittämissärajien tai havaitsemisrajien (LOQ/LOD) alapuolella, jolloin varo aikojen tilastollinen analyysi ei ollut mahdollinen.

Myyntiluvan haltijoiden toimittamien jäämätietojen arvioinnista ei saatu uutta tietoa voimassa olevien myyntilupien varo ajoista. Saatavilla olevissa tiedoissa ei ole viitteitä siitä, että hyväksytyt varo ajat muodostaisivat riskin kuluttajien turvallisuudelle.

Eläinlääkekomitea pyysi ja arvioi myyntiluvan haltijoiden toimittamat jäämätiedot tämän lausuntopyynnön yhteydessä, koska uusi annossuositus oli odotettavissa. Koska eläinlääkekomitean maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoitoon suosittelema annos on kuitenkin jo hyväksytty kaikille asianomaisille eläinlääkkeille toiseen käyttöaiheeseen (eli komitea ei suosittele aiemmin hyväksymätöntä annosta), eläinlääkekomitea katsoi, että suositellun annoksen ei näin ollen odoteta synnyttävän uusia kuluttajien turvallisuutta koskevia huolenaiheita tai vaativan muutoksia vahvistettuihin varo aikoihin.

Kohde-eläinturvallisuus

Asianomaiset myyntiluvan haltijat toimittivat runsaasti aineistoa kohde-eläinten eli lampaiden turvallisuudesta. Yksi myyntiluvan haltija toimitti omistusoikeuden alaisia tietoja ja eläinlääkekomitean albandatsolia koskevan vuoden 2004 yhteenvedon raportin (ekstrapoloitavissa kaikkiin märehtijöihin). Toinen myyntiluvan haltija viittasi julkaistuun kirjallisuuteen ja toimitti kattavan yhteenvedon mahdollisista kohde-eläinturvallisuuteen liittyvistä huolenaiheista.

Saatavilla olevat kohde-eläinturvallisuutta koskevat tutkimukset kattavat albandatsolin kerta-annokset, jotka ovat enintään 500 mg painokiloa kohti. Lampailla albandatsolin kerta-annokset, jotka olivat

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

enintään 37,5 mg/painokilo, olivat hyvin siedettyjä. Myös yliannostukseksi luettavia albendatsoliannoksia (100 mg/painokilo) siedettiin hyvin, eikä selviä patologisia poikkeavuuksia tai histopatologisia muutoksia raportoitu. Tätä suuremmat annokset (200 mg tai 500 mg/painokilo) vaikuttivat kuitenkin ylittävän albendatsolin turvamarginaalin, sillä havaittu kuolleisuus oli jopa 100 prosenttia.

Lisääntymiseen liittyvää turvallisuutta selvitettiin kolmessa tutkimuksessa (vain tiivistelmät toimitettiin), joissa uuhien hoitoon käytetyt annokset olivat enintään 15 mg/painokilo. Kahdessa näistä tutkimuksista karitsoilla ei esiintynyt poikkeavuuksia, eikä karitsoiden määrässä raportoitu eroja hoitamattomaan vertailuryhmään verrattuna. Yhdessä näistä tutkimuksista uuhia hoidettiin kuitenkin tiineyden eri vaiheissa, jolloin esiintyi joitakin harvinaisia haittatapahtumia, kuten synnynnäisiä epämuodostumia ja kuolleenä syntyneiden karitsojen määrän kasvua.

Lisäksi myös lampailla tehdyissä yksilönkehitystä koskevissa tutkimuksissa havaittiin epämuodostumia, mukaan lukien vaurioita sisäelimissä, kallossa ja kasvoissa sekä luustossa (eläinlääkekomitean yhteenvetoraportti, 2004). Albendatsolia sisältävien eläinlääkkeiden vasta-aiheissa todetaan kuitenkin jo, että albendatsolia ei saa käyttää tiineillä eläimillä, joten tältä osin ei vaadita uusia toimenpiteitä. Pässien hedelmällisyyttä tutkittiin albendatsoliannoksella, joka oli enintään 15 mg/painokilo. Tällä annoksella ei havaittu olevan vaikutusta siemennesteen laatuun (pässien hedelmällisyystutkimus, 1977).

Kohde-eläinturvallisuutta koskevassa lisätutkimuksessa kaksi ryhmää, joissa oli kuusi 9 kuukauden ikäistä lammasta, saivat albendatsolia sisältävää eläinlääkettä joko kolme kertaa suositellun 7,5 mg:n annoksen (eli 22,5 mg/painokilo) tai viisi kertaa suositellun annoksen (37,5 mg/painokilo).

Tutkimuksen jälkeen ei ilmoitettu sivuvaikutuksia tai haittavaikutuksia 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 tai 120 tunnin kuluttua hoidosta (tutkimuksesta toimitettiin vain yhteenveto).

Vaikka saatavilla olevat kohde-eläinlajien sietokykyä koskevat tutkimukset ovat vanhoja, niissä on tutkittu eksponentiaalisesti hyväksytyjä annoksia suurempia annoksia, eikä niissä ole havaittu huonon siedettävyyden merkkejä. Tämä osoittaa, että turvamarginaali on leveä, minkä katsotaan johtuvan siitä, että albendatsolilla on suurempi selektiivinen affiniteetti loisten beetatubuliiniin kuin nisäkkäiden beetatubuliiniin.

Yleisesti ottaen eläinlääkekomitea katsoi, että kohde-eläinlajille eli lampaalle suositeltu annos 7,5 mg/painokilo ei aiheuta huolta kohde-eläinturvallisuudesta. Tätä johtopäätöstä tukee myös se, että 7,5 mg/painokilo on jo hyväksytty *Fasciola hepatica* -loisimatotartunnan hoitoon lampailla kaikkien tämän lausuntopyyntömenettelyn piiriin kuuluvien eläinlääkkeiden osalta.

Käyttäjäturvallisuus

Myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet käyttäjäturvallisuutta koskevia toksikologisia tutkimuksia tai tarkistettua käyttäjiin kohdistuvan riskin arviointia, koska nämä eivät kuuluneet eläinlääkekomitean tässä lausuntopyyntömenettelyssä esittämiin kysymyksiin. Käyttäjäturvallisuus on kuitenkin yksi eläinlääkkeiden hyöty-riskisuhteen arvioinnin osana tarkasteltavista turvallisuuskohdista.

Koska lampaiden maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoitoon suositeltu annos 7,5 mg albendatsolia painokiloa kohti on jo hyväksytty kaikkien tämän lausuntopyyntömenettelyn piiriin kuuluvien eläinlääkkeiden osalta toiseen käyttöaiheeseen (maksamatotartunnan hoito lampailla), käyttäjäturvallisuutta on jo arvioitu, ja se on huomioitu nykyisissä myyntiluvissa. Näin ollen maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoitoon suositellun annoksen suurentamiseen 7,5 mg:aan painokiloa kohti ei odoteta liittyvän uusia käyttäjän turvallisuutta koskevia huolenaiheita.

Ympäristön turvallisuus

Kolme myyntiluvan haltijaa toimitti ympäristöriskien arvioinnin, joka sisälsi asiaankuuluvat tutkimukset ja viitteet. Eläinlääkekomitea arvioi toimitetut tiedot tutkimuksen tieteellisen pätevyyden ja sääntelyyn liittyvän soveltuvuuden sekä ympäristöriskien arviointia koskevien nykyisten ohjeiden vaatimusten mukaisesti. Eläinlääkekomitean arvioinnissa käytettiin siksi tietoja ainoastaan luotettavista ja pätevistä tutkimuksista, jotka täyttivät nämä kriteerit.

Myyntiluvan haltijoiden toimittamien tietojen perusteella vesiympäristöön kohdistuvaa riskiä ei ollut todettu, mutta maaympäristöön ja erityisesti lannassa eläviin eliöihin kohdistuva riski oli todettu käytettäessä albandatsolia lampailla tässä menettelyssä suositellun annosteluohjelman (7,5 mg/painokilo kerta-annoksena) mukaisesti.

Eläinlääkekomitea arvioi myyntiluvan haltijoiden toimittamien ympäristöriskien arviointien tiedot, koska niitä oli pyydetty tämän lausuntopyynnön yhteydessä siltä varalta, että komitea päätyisi suosittelemaan uutta annosta. Koska eläinlääkekomitean maha-suolikanavan käyttöaiheisiin suosittelema annos on kuitenkin jo hyväksytty kaikille asianomaisille eläinlääkkeille toiseen käyttöaiheeseen (eli komitea ei ole suositellut aiemmin hyväksymätöntä annosta), eläinlääkekomitea ei ottanut ympäristöriskien arvioinnin tietoja tämän tarkemmin huomioon tässä lausuntopyyntömenettelyssä, vaan totesi, että ehdotettuun annokseen ei ole jo tunnettujen riskien lisäksi todettu liittyvän uusia ympäristöriskejä.

Hyöty-riskisuhde

Suora terapeuttiivinen hyöty

Albandatsoli on vakiintunut, laajakirjoinen bentsimidatsoleihin kuuluva matolääke. Sen vaikutustapa on kuvattu hyvin, ja siihen liittyy selektiivinen sitoutuminen beetatubuliiniin albandatsolille herkillä loismadoilla, mikä johtaa mikrotubulusten muodostumisen häiriintymiseen, glukoosin saannin heikkenemiseen, energian ehtymiseen ja loisten kuolemaan.

Tätä lääkettä käytetään erilaisten sisäloisten häätämiseen, mukaan lukien maha-suolikanavan sukkulamadot, keuhkomadot ja heisimadot sekä aikuiset maksamadot.

Tämän lausuntopyynnön piiriin kuuluvia albandatsolia sisältäviä eläinlääkkeitä on käytetty vuosikymmenten ajan lampailla, ja niillä on hoidettu tehokkaasti erilaisten maha-suolikanavan sukkulamatojen aiheuttamia tartuntoja.

Lisähyödyt

Albandatsolia sisältävät eläinlääkkeet ovat hyvin siedettyjä, eivätkä ne aiheuta kohde-eläinlajilleen lampaalle vakavia systeemisiä haittavaikutuksia.

Riskinarviointi

Laatu ei kuulunut tämän lausuntopyyntömenettelyn piiriin, joten sitä ei arvioitu erikseen.

Tämän lausuntopyyntömenettelyn piiriin kuuluvien eläinlääkkeiden yhteydessä on havaittu riski, joka liittyy epäasianmukaiseen annosteluohjelmaan, eli liian pienten lääkeannosten käyttöön kyseisten lääkkeiden maha-suolikanavan sukkulamatoihin kohdistuvan käyttöaiheen yhteydessä.

Epäasianmukaisen annosteluohjelman riskiin liittyy suurentunut matolääkeresistenssin kehittymisen riski. Albandatsolia koskeva matolääkeresistenssi on kuvattu hyvin.

Saatavilla olevien tietojen perusteella annoksen suurentaminen resistenssiin liittyvien huolenaiheiden vuoksi 7,5 mg:aan albendatsolia painokiloa kohti, kun hoidetaan maha-suolikanavan sukkulamato tartuntaa kohde-eläinlajilla eli lampailla, ei oletusarvoisesti vaikuta kohde-eläinturvallisuuteen, käyttäjäturvallisuuteen tai kuluttajien turvallisuuteen eikä synnytä uusia ympäristön turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Tätä johtopäätöstä tukee myös se, että 7,5 mg albendatsolia painokiloa kohti on jo kaikille asianomaisille eläinlääkkeille hyväksytty annos toiseen käyttöaiheeseen, nimittäin *Fasciola hepatica* -loisimatotartunnan hoitoon lampailla.

Riskien hallinta- ja vähentämistoimet

Annoksen suurentaminen 7,5 mg:aan albendatsolia painokiloa kohti lampaiden maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoidossa pienentää tehon puutteeseen liittyviä riskejä ja viivästyttää matolääkeresistenssin kehittymistä.

Muita riskinhallintatoimia ovat varoitusten sisällyttäminen valmistetietoihin, jotta niissä voidaan esittää lisästrategioita, kuten aliannostuksen ehkäiseminen, suojapopulaatioiden säilyttäminen, kohdennettu selektiivinen hoito ja parasitologinen rutiiniseuranta. Nämä toimet ovat olennaisen tärkeitä, jotta vastustuskykyisten sukkulamato populaatioiden valikoitumista ja leviämistä voidaan hidastaa.

Koska suositeltu annos 7,5 mg albendatsolia painokiloa kohti on jo hyväksytty kaikille asianomaisille eläinlääkkeille toiseen käyttöaiheeseen, muita kuluttajien turvallisuuteen, kohde-eläinturvallisuuteen, käyttäjäturvallisuuteen tai ympäristön turvallisuuteen liittyviä riskinhallintatoimenpiteitä ei katsottu tarpeellisiksi.

Kaikki kyseisten eläinlääkkeiden valmistetietoihin ennestään sisältyvät riskinhallintatoimenpiteet säilytetään.

Hyöty-riskisuhteen kokonaisarviointi

Oraalisuspension annettavien eläinlääkkeiden, jotka sisältävät albendatsolia ainoana vaikuttavana aineena, katsotaan olevan tehokkaita kohde-eläinlajin eli lampaan eri loisia vastaan.

Albendatsoli on laajakirjoinen bentsimidatsoleihin kuuluva matolääke. Kuten muitakin matolääkkeitä, albendatsolia on käytettävä harkiten ja vain silloin, kun se on lääketieteellisesti tarpeen. Lisäksi on vältettävä tarpeetonta käyttöä, liian pitkiä hoitojaksoja ja aliannostusta.

Kaikkien saatavilla olevien tietojen arvioinnin perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että albendatsolille hyväksytyt annokset tai annoksen alarajat 3,75–5,0 mg/painokilo eivät Euroopan tämänhetkisissä tosielämän olosuhteissa enää takaa yhdenmukaista ja luotettavaa tehoa maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoidossa lampailla ja saattavat edesauttaa albendatsoliresistenssin jatkuvaa kehittymistä. Annoksen nostamista 7,5 mg:aan albendatsolia painokiloa kohti pidetään näin ollen tarpeellisena edellä mainitun käyttöaiheen tehokkaan hoidon varmistamiseksi ja matolääkeresistenssin kehittymisen viivyttämiseksi.

Lisäksi suositellaan täydentävänä riskinhallintatoimenpiteenä asianmukaisten varoitusten sisällyttämistä tuotetietoihin, jotta voidaan paremmin ehkäistä vastustuskykyisten sukkulamato populaatioiden kehittymistä ja leviämistä.

Suosittelun annos 7,5 mg albendatsolia painokiloa kohti on jo hyväksytty kaikille asianomaisille eläinlääkkeille toiseen käyttöaiheeseen, eikä kohde-eläinturvallisuuteen, kuluttajien turvallisuuteen, käyttäjäturvallisuuteen tai ympäristönsuojeluun liittyviä uusia riskejä ole havaittu.

Hyöty-riskisuhdetta koskevat johtopäätökset

Arvioituaan lausuntopyyntömenettelyn perusteet ja saatavilla olevat tiedot, mukaan lukien myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot, eläinlääkekomitea katsoi, että kyseisten eläinlääkkeiden hyöty-riskisuhde on kokonaisuudessaan edelleen suotuisa, edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset (ks. liite III).

Perusteet valmistetietojen muuttamiselle (valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste)

Näin ollen

- Eläinlääkekomitea toteutti asetuksen (EU) 2019/6 82 artiklassa tarkoitettua lausuntopyyntömenettelyn, joka koski albendatsolia ainoana vaikuttavana aineena sisältäviä oraalisuspensiona annettavia eläinlääkkeitä, joiden annos tai annoksen alaraja on 3,75–5 mg albendatsolia painokiloa kohti, jotta voidaan varmistaa riittävä teho lampaiden maha-suolikanavan sukkulamatoja vastaan ja pienentää albendatsoliresistenssin kehittymisen riskiä.
- Eläinlääkekomitea arvioi saatavilla olevat tiedot, jotka tukivat annosteluohjelmaa, jäämien poistumista, ympäristöriskiä, kohde-eläinturvallisuutta ja loislääkeresistenssin kehittymisen riskiä.
- Eläinlääkekomitea totesi, että lampaille oraalisuspensiona annettavat albendatsolia ainoana vaikuttavana aineena sisältävät eläinlääkkeet on hyväksytty jo vuosikymmeniä sitten.
- Eläinlääkekomitea huomioi, että albendatsoli on bentsimidatsoleihin kuuluva laajakirjoinen matolääke. Albendatsolia sisältäviä eläinlääkkeitä on käytetty useiden vuosikymmenten ajan laajasti naudoilla, lampailla, vuohilla, sioilla, kaneilla, linnuilla, koirilla ja kissoilla. Märehtijöillä, etenkin lampailla, albendatsolia sisältäviä eläinlääkkeitä käytetään maha-suolikanavan sukkulamatojen, keuhkomatojen, heisimatojen ja aikuisten maksamatojen häätämiseen. Bentsimidatsoliresistenssin kehittymistä lampaan maha-suolikanavan sukkulamadoilla on kuitenkin raportoitu kaikkialla Euroopassa.
- Eläinlääkekomitea harkitsi, millainen annosteluohjelma (annoksen suuruus, annosväli ja hoidon kesto) olisi sopiva eläinlääkkeille, joiden annos tai annoksen alaraja on 3,75–5 mg albendatsolia painokiloa kohti, jotta voidaan varmistaa riittävä teho lampaiden maha-suolikanavan sukkulamatoja vastaan ja pienentää albendatsoliresistenssin kehittymisen riskiä.
- Edellä esitettyjen seikkojen ja saatavilla olevien tietojen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että kyseisten eläinlääkkeiden annoksia on muutettava.
- Jotta albendatsoliresistenssin kehittymisen riskiä voidaan pienentää mahdollisimman paljon ja varmistaa lääkkeen paras mahdollinen teho, eläinlääkekomitea suositteli lampaan maha-suolikanavan sukkulamatojen hoitoon käytettäväksi annokseksi 7,5 mg albendatsolia painokiloa kohti. Tämän muutoksen avulla voidaan optimoida teho turvallisuutta vaarantamatta, ja se on yhdenmukainen parhaiden parasitologisten käytäntöjen kanssa, joilla pyritään viivyttämään matolääkeresistenssin kehittymistä.
- Annoksen nostaminen resistenssin liittyvien huolenaiheiden vuoksi 7,5 mg:aan albendatsolia painokiloa kohti hoidettaessa maha-suolikanavan sukkulamatojen hoitoon kohde-eläinlajeilla eli lampailla ei oletusarvoisesti vaikuta kohde-eläinturvallisuuteen, käyttäjäturvallisuuteen tai kuluttajien turvallisuuteen eikä synnytä uusia ympäristön turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Tätä johtopäätöstä tukee myös se, että 7,5 mg albendatsolia painokiloa kohti on jo kaikille asianomaisille eläinlääkkeille hyväksytty annos toiseen käyttöaiheeseen, nimittäin *Fasciola hepatica* -loisimatotartunnan hoitoon lampailla.

- Eläinlääkekomitea katsoi, että valmistetietoihin on hyödyllistä sisällyttää lisätietoja, eli asianmukaiset varoitukset. Tällä täydentävällä riskinhallintatoimenpiteellä voidaan paremmin ehkäistä vastustuskykyisten sukkulamato populaatioiden kehittymistä ja leviämistä.

Eläinlääkekomitean lausunto

Näin ollen eläinlääkekomitea katsoo, että lampaille oraalisuspensiona annettavien albendatsolia ainoana vaikuttavana aineena sisältävien eläinlääkkeiden hyöty-riskisuhde säilyy suotuisana, edellyttäen että valmistetietoihin tehdään liitteessä III kuvatut muutokset.

Tämän vuoksi eläinlääkekomitea suosittelee myyntiluvan ehtojen muuttamista niiden lampaille oraalisuspensiona annettavien eläinlääkkeiden osalta, jotka sisältävät albendatsolia ainoana vaikuttavana aineena.

Liite III

Muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin

Huomautus:

Nämä valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset on laadittu lausuntopyyntömenettelyn tuloksena.

Muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin

Nykyisiä valmistetietoja muutetaan (tekstin lisääminen, korvaaminen tai poistaminen tarvittaessa) seuraavan hyväksytyn tekstin mukaisesti.

A. Valmisteyhteenveto

3.4 Erityisvaroitukset (QRD-mallipohja v9.1) / **4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain** (QRD-mallipohja v8.2)

Lisätään seuraavat ohjeet kaikkiin eläinlääkkeisiin ja korvataan (tarvittaessa) olemassa oleva vanhentunut sanamuoto seuraavalla tekstillä:

Eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden tarpeeton käyttö voi lisätä resistenssiä suosivaa valintapainetta ja johtaa lääkkeiden tehon heikkenemiseen. Eläinlääkkeen käyttöpäätöksen on perustuttava kunkin lauman/katraan osalta loislajin ja loistaakan vahvistamiseen tai loislajin epidemiologisiin ominaisuuksiin perustuvaan tartuntariskiä.

Toistuva pitkäkestoinen käyttö erityisesti samaan luokkaan kuuluvia lääkeaineita käytettäessä lisää resistenssin kehittymisen riskiä. Tämän riskin pienentämiseksi on olennaisen tärkeää ylläpitää laumassa/katraassa lääkeaineelle herkkää suojapopulaatiota. Systemaattisesti tietyin väliajoin annettavaa hoitoa ja koko lauman/katraan hoitoa on vältettävä. Sen sijaan on mahdollisuuksien mukaan hoidettava vain valittuja yksittäisiä eläimiä tai alaryhmiä (kohdennettu selektiivinen hoito). Hoito on yhdistettävä asianmukaisiin eläinten hoitoon ja laidunmaan käyttöön liittyviin toimiin. Kutakin laumaa/katrasta koskevat ohjeet on pyydettävä hoitavalta eläinlääkäriltä.

Resistenssiä bentsimidatsoleille (mukaan lukien albendatsoli) on raportoitu pienten märehitijöiden *Haemonchus contortus*-, *Teladorsagia circumcincta*-, *Cooperia curticei* - ja *Trichostrongylus* spp. -loismadoilla kaikkialla Euroopassa. *H. contortus* -loismadon kohdalla on raportoitu monilääkeresistenssiä bentsimidatsoleille, imidatsotiatsoleille ja makrosyklisille laktoneille sekä sivuresistenssiä kaikille bentsimidatsoleille.

Tämän eläinlääkkeen käytössä on otettava huomioon paikalliset tiedot kohdeloisten herkkyydestä, jos tietoja on saatavilla.

Epäiltyjä resistenssitapauksia suositellaan tutkimaan tarkemmin käyttäen asianmukaista diagnostista menetelmää (esim. ulosteessa esiintyvien munien määrän vähenemisen mittaamista).

Vahvistetusta resistenssistä on tehtävä ilmoitus myyntiluvan haltijalle tai toimivaltaisille viranomaisille.

3.9 Antoreitit ja annostus (QRD-mallipohja v9.1) / **4.9 Annostus ja antotapa** (QRD-mallipohja v8.2)

Korvataan kaikissa eläinlääkkeissä nykyinen annosteluohjelma lampaan maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoitoon seuraavalla sanamuodolla:

Lammas:

maha-suolikanavan sukkulamadot: 7,5 mg albendatsolia painokiloa kohti kerta-annoksena.

Jos eläinlääkkeen valmistetiedoissa mainitaan tietyn tyyppiset sukkulamadot, nämä tiedot on säilytettävä.

Mahdolliset maksa- ja keuhkomatoja koskevat erityiset annosteluohjelmasuositukset on säilytettävä.

Lisätään seuraavat ohjeet kaikkiin eläinlääkkeisiin ja korvataan (tarvittaessa) olemassa oleva vanhentunut sanamuoto seuraavalla tekstillä:

Liian alhainen annostus voi johtaa tehottomaan käyttöön ja edistää resistenssin kehittymistä.

Oikean annostuksen varmistamiseksi eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti.

Annostelulaitteen tarkkuus on tarkistettava huolellisesti.

C. Pakkausseloste

6. Erityisvaroitukset (QRD-mallipohja v9.0) / **12. ERITYISVAROITUKSET** (QRD-mallipohja v8.2)

Erityisvaroitukset: (QRD-mallipohja v9.0) / Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain: (QRD-mallipohja v8.2)

Lisätään seuraavat ohjeet kaikkiin eläinlääkkeisiin ja korvataan (tarvittaessa) olemassa oleva vanhentunut sanamuoto seuraavalla tekstillä:

Eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden tarpeeton käyttö voi lisätä resistenssiä suosivaa valintapainetta ja johtaa lääkkeiden tehon heikkenemiseen. Eläinlääkkeen käyttöpäätöksen on perustuttava kunkin lauman/katraan osalta loislajin ja loistaakan vahvistamiseen tai loislajin epidemiologisiin ominaisuuksiin perustuvaan tartuntarisktiin.

Toistuva pitkäkestoinen käyttö erityisesti samaan luokkaan kuuluvia lääkeaineita käytettäessä lisää resistenssin kehittymisen riskiä. Tämän riskin pienentämiseksi on olennaisen tärkeää ylläpitää laumassa/katraassa lääkeaineelle herkkää suojapopulaatiota. Systemaattisesti tietyin väliajoin annettavaa hoitoa ja koko lauman/katraan hoitoa on vältettävä. Sen sijaan on mahdollisuuksien mukaan hoidettava vain valittuja yksittäisiä eläimiä tai alaryhmiä (kohdennettu selektiivinen hoito). Hoito on yhdistettävä asianmukaisiin eläinten hoitoon ja laidunmaan käyttöön liittyviin toimiin. Kutakin laumaa/katrasta koskevat ohjeet on pyydettävä hoitavalta eläinlääkäriltä.

Resistenssiä bentsimidatsoleille (mukaan lukien albendatsoli) on raportoitu pienten märehitijöiden *Haemonchus contortus*-, *Teladorsagia circumcincta*-, *Cooperia curticei* - ja *Trichostrongylus* spp. -loismadoilla kaikkialla Euroopassa. *H. contortus* -loismadon kohdalla on raportoitu monilääkeresistenssiä bentsimidatsoleille, imidatsotiatsoleille ja makrosykklisille laktoneille sekä sivuresistenssiä kaikille bentsimidatsoleille.

Tämän eläinlääkkeen käytössä on otettava huomioon paikalliset tiedot kohdeloisten herkkyydestä, jos tietoja on saatavilla.

Epäiltyjä resistenssitapauksia suositellaan tutkimaan tarkemmin käyttäen asianmukaista diagnostista menetelmää (esim. ulosteessa esiintyvien munien määrän vähenemisen mittaamista).

Vahvistetusta resistenssistä on tehtävä ilmoitus myyntiluvan haltijalle tai toimivaltaisille viranomaisille.

8. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain (QRD-mallipohja v9.0) /
8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN (QRD-mallipohja v8.2)

Korvataan kaikissa eläinlääkkeissä nykyinen annosteluohjelma lampaan maha-suolikanavan sukkulamato tartunnan hoitoon seuraavalla sanamuodolla:

Lammas:

maha-suolikanavan sukkulamadot: 7,5 mg albendatsolia painokiloa kohti kerta-annoksena.

Jos eläinlääkkeen valmistetiedoissa mainitaan tietyn tyyppiset sukkulamadot, nämä tiedot on säilytettävä.

Mahdolliset maksa- ja keuhkomatoja koskevat erityiset annosteluohjelmasuositukset on säilytettävä.

Lisätään seuraavat ohjeet kaikkiin eläinlääkkeisiin ja korvataan (tarvittaessa) olemassa oleva vanhentunut sanamuoto seuraavalla tekstillä:

Liian alhainen annostus voi johtaa tehottomaan käyttöön ja edistää resistenssin kehittymistä.

Oikean annostuksen varmistamiseksi eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti.

Annostelulaitteen tarkkuus on tarkistettava huolellisesti.