

Annexe I

Liste des médicaments vétérinaires autorisés au niveau national

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Autriche	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Bulgarie	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Bulgarie	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Bulgarie	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Bulgarie	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton, chèvre	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Bulgarie	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Bulgarie	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Croatie	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Croatie	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Croatie	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Chypre	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton, chèvre	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Chypre	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Chypre	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
République Tchèque	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
République Tchèque	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale
République Tchèque	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale
République Tchèque	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
République Tchèque	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
République Tchèque	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Danemark	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazole	19 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Danemark	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Estonie	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Estonie	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
France	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
France	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazole	19 mg/ml	suspension buvable	mouton, chèvre	voie orale
Allemagne	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Allemagne	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Grèce	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazole	5 mg/100 ml	suspension buvable	bovins (calf), mouton, chèvre	voie orale
Grèce	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Grèce	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Grèce	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Grèce	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Grèce	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazole	2.5 mg/100 ml	suspension buvable	bovins (calf), mouton, chèvre	voie orale
Grèce	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton, chèvre	voie orale
Grèce	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazole	19 mg/ml	suspension buvable	bovins (calf), mouton, chèvre	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Grèce	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton, chèvre	voie orale
Grèce	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton, chèvre	voie orale
Hongrie	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Hongrie	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Hongrie	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Hongrie	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazole	19 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale
Hongrie	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.	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale
Hongrie	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homokosor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Irlande	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Irlande	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Irlande	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	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Irlande	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Irlande	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Irlande	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Irlande	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Irlande	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	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Irlande	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Italie	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Italie	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	albendazole	50 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Italie	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	albendazole	19 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Italie	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Italie	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	albendazole	19 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Italie	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Italie	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Italie	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Lettonie	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Lettonie	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Lituanie	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Lituanie	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Malte	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Norvège	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	albendazole	19 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Pologne	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Pologne	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Pologne	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pologne	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Portugal	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29, 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Portugal	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Portugal	Divasa Farmavic S.A. Avenida del Párroco Pablo Díez 49-57 San Andrés del Rabanedo 24010 Leon Spain	Albendavet 19mg/ml suspensão oral para ovinos	albendazole	19 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale
Portugal	Iapsa Portuguesa pecuaria, LDA. Av. Do Atlântico nº 16 11º Piso – Escritório 12 1990-019 Lisboa Portugal	Sinvermin 28,5 mg/ml suspensão oral para ovinos e caprinos	albendazole	28.5 mg/ml	suspension buvable	mouton, chèvre	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Roumanie	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Roumanie	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale
Roumanie	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton, chèvre, wild ruminants	voie orale
Roumanie	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton, chèvre	voie orale
Roumanie	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Roumanie	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Roumanie	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton, chèvre	voie orale
Roumanie	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton, chèvre, camel	voie orale
Roumanie	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	albendazole	2.5 mg/100 ml	suspension buvable	bovins, mouton, chèvre	voie orale
Roumanie	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Slovaquie	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Slovaquie	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Slovaquie	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendazole	19 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale
Slovaquie	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Slovaquie	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale
Slovénie	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Slovénie	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Espagne	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Espagne	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale
Espagne	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazole	20 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale
Espagne	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	albendazole	28.5 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Espagne	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazole	19 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale
Espagne	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensi3n oral para ovino y caprino	albendazole	20 mg/ml	suspension buvable	mouton, ch3vre	voie orale
Espagne	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	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Su3de	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazole	19 mg/ml	suspension buvable	mouton	voie orale
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazole	25 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazole	10 % w/v	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	albendazole	2.5 % w/v	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	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	albendazole	10 % w/v	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	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	albendazole	2.5 % w/v	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	INN	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazole	100 mg/ml	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale
Royaume-Uni (Irlande du Nord)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazole	2.5 % w/v	suspension buvable	bovins, mouton	voie orale

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des informations sur le produit

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole en tant que substance active unique présentés sous forme de suspensions orales destinées aux ovins (voir annexe I)

Introduction

L'albendazole est une substance anthelminthique à large spectre de la classe des benzimidazoles. Chez les parasites sensibles, les benzimidazoles perturbent le système de transport microtubulaire intracellulaire en se liant de manière sélective à la tubuline et en la dégradant, en empêchant la polymérisation de la tubuline et en inhibant la formation des microtubules (Plumb, 2005)¹.

Les médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole sont largement utilisés depuis plusieurs décennies chez les bovins, les ovins, les caprins, les porcins, les lapins, les oiseaux, les chiens et les chats. Chez les ruminants, en particulier chez les ovins, les médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole sont utilisés pour traiter les infections causées par les nématodes gastro-intestinaux (NGI), les strongles pulmonaires, les cestodes et les douves du foie adultes. Toutefois, l'apparition d'une résistance aux benzimidazoles a été rapportée dans l'ensemble de l'Europe, chez des ovins atteints de nématodes gastro-intestinaux (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Au cours d'une récente procédure décentralisée (ES/V/0431/001/DC) soumise conformément à l'article 18 du règlement (UE) 2019/6, il a été constaté que plusieurs médicaments vétérinaires présents sur le marché, y compris «Valbazen 1,9 % Suspension zum Eingeben für Schafe», le médicament de référence de la procédure décentralisée précitée, sont indiqués pour le traitement des infections causées par les NGI chez les ovins à des doses ou des limites de dose inférieures de 3,75 mg à 5 mg d'albendazole/kg de poids vif (PV). En réalité, plusieurs publications scientifiques suggèrent que les doses inférieures ou égales à 5 mg d'albendazole/kg PV peuvent présenter un sérieux risque d'efficacité insuffisante contre les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins (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*

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

² Borgsteede FHM, Dercksen DD, Huijbers R: Doramectin and albendazole resistance in sheep in the Netherlands, *Veterinary Parasitology*, 144, p. 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, p. 39-45, 2006.

⁴ Kaplan RM et Vidyashankar AN: An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance, *Veterinary Parasitology*, 186, p. 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, p. 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), p. 119-123, 2016. Plumb DC, 6^e édition: p. 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, p. 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, p. 69, 2020.

al., 2022¹²) et, en outre, favoriser la résistance à l'albendazole dans le contexte de la résistance aux benzimidazoles déjà présente chez les NGI des ovins en Europe.

En outre, l'Allemagne a constaté que les doses de médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole utilisées contre les NGI chez les ovins ne sont pas harmonisées au sein de l'Union européenne et varient de 3,75 à 15 mg d'albendazole/kg PV.

Pour les motifs exposés ci-dessus, l'Allemagne a estimé qu'il était nécessaire de réévaluer les médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole en tant que substance active unique présentés sous forme de suspensions orales et indiqués contre les NGI chez les ovins, à des doses ou limites de dose inférieures de 3,75 à 5 mg d'albendazole/kg PV. Par conséquent, l'Allemagne a saisi le Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) de l'Agence en vertu de l'article 82 du règlement (UE) 2019/6, dans l'intérêt de l'Union.

L'objectif de ce réexamen était de garantir une utilisation sûre et efficace de ces médicaments vétérinaires et d'éviter les risques inutiles liés au développement d'une résistance aux antiparasitaires. Par ailleurs, l'Allemagne a également estimé nécessaire d'évaluer les études relatives aux résidus, à la sécurité chez l'espèce cible et à la sécurité environnementale, étant donné qu'une augmentation potentielle de la posologie recommandée pourrait se répercuter sur la sécurité du consommateur, de l'espèce cible et de l'environnement.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Dans le cadre de cette procédure, le comité devait déterminer le schéma posologique (c'est-à-dire la dose administrée, l'intervalle entre les administrations et la durée du traitement) de l'albendazole nécessaire pour assurer une efficacité adéquate des médicaments vétérinaires concernés contre les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins, tout en limitant le risque de développement d'une résistance à l'albendazole. Si une modification du schéma posologique était jugée nécessaire, il convenait également de définir un temps d'attente adéquat pour les ovins et d'évaluer l'impact potentiel de la nouvelle dose recommandée sur la sécurité des espèces cibles ainsi que sur l'évaluation des risques pour l'environnement des médicaments vétérinaires concernés. À la suite de cette demande, le CVMP a également estimé nécessaire d'évaluer les répercussions potentielles de toute modification proposée du schéma posologique sur la sécurité des utilisateurs.

Dix titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ont soumis des réponses à la liste de questions du CVMP dans le cadre de cette procédure de saisine. Alors que certains titulaires de l'AMM ont fourni une documentation détaillée, des ensembles de références bibliographiques et des résumés, d'autres n'ont présenté que des informations limitées, principalement restreintes à la composition qualitative et quantitative de leurs médicaments vétérinaires.

Une part importante des études exclusives publiées qui ont été présentées date d'il y a plus de 15 à 20 ans et reflète les normes scientifiques, les profils de sensibilité parasitaire et la situation en matière de résistance prévalant au moment de l'autorisation initiale. En revanche, relativement peu d'études de terrain portant spécifiquement sur l'efficacité actuelle de l'albendazole aux doses autorisées étaient disponibles.

Afin de faciliter l'évaluation critique et d'étayer la détermination de la dose efficace, le CVMP a identifié des références supplémentaires dans la littérature publiée.

En raison des préoccupations concernant la pertinence limitée des données historiques, seules les études issues de la littérature et les études de terrain (y compris les études de détermination et de

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, p. 1501, 2022.

confirmation de dose réalisées sur le terrain) publiées ou menées à partir de 2011 ont été prises en compte dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité actuelle, ainsi que les références supplémentaires identifiées par le CVMP. Étant donné que l'évaluation visait à examiner l'efficacité actuelle de l'albendazole à des doses ou limites de dose inférieures de 3,75 à 5 mg/kg PV dans un contexte d'apparition de résistances, le CVMP a limité son évaluation aux données produites au cours de ces 15 dernières années. Contrairement aux antibiotiques, pour lesquels une limite de 5 ans est spécifiée dans la ligne directrice du CVMP relative à l'évaluation du risque pour la santé publique lié à la résistance aux antimicrobiens résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire antimicrobien chez les espèces animales productrices d'aliments (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³, et bien qu'aucune période limite formelle ne soit définie pour les médicaments vétérinaires antiparasitaires, le CVMP a cherché à trouver un équilibre entre l'ancienneté et la pertinence scientifique des données disponibles, tout en évitant d'exclure d'un nombre excessif de références. C'est ainsi que la période de 15 ans a été retenue.

Les données historiques ont été considérées comme utiles pour la description de la pharmacocinétique, de la sécurité et des profils généraux d'efficacité, mais n'ont eu qu'une pertinence limitée pour l'évaluation de l'efficacité et de la résistance actuelles.

Le CVMP a évalué les données soumises par les titulaires d'AMM ainsi que la littérature complémentaire identifiée par ses soins relative aux médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole, présentés sous forme de suspensions orales, autorisés pour traiter les infections causées par les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins à des doses ou limites de dose inférieures de 3,75 à 5 mg/kg PV.

Composition qualitative et quantitative

Huit titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont fourni la composition qualitative et quantitative de leurs médicaments vétérinaires; sept d'entre eux ont également présenté les spécifications de produit correspondantes.

Bien que les spécifications et la composition des excipients diffèrent d'une formulation à l'autre, tous les médicaments vétérinaires contiennent la même substance active et sont associés à la même voie d'administration.

La plupart des excipients mentionnés étaient généralement considérés comme pharmacologiquement inactifs, c'est-à-dire qu'aucun excipient susceptible d'affecter la biodisponibilité après administration orale n'a été identifié dans les compositions fournies. Au vu de ces éléments, il n'était pas attendu que ces excipients influencent l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion de la substance active, ni qu'ils exercent des effets substantiels liés à la formulation sur la biodisponibilité et la pharmacocinétique.

Toutefois, compte tenu des propriétés connues de certains excipients présents dans certaines formulations, un effet potentiel sur le profil pharmacocinétique ne pouvait être totalement exclu. Néanmoins, les formulations concernées sont commercialisées depuis de nombreuses années et, dans certains cas, sont étayées par des données pharmacocinétiques spécifiques au produit (voir rubrique relative à la pharmacocinétique ci-dessous).

Compte tenu de la présence de longue date de ces médicaments vétérinaires sur le marché, il n'était pas attendu qu'une éventuelle influence des excipients sur la pharmacocinétique se traduise par une incidence cliniquement pertinente sur l'efficacité. Par conséquent, les différences observées dans la composition en excipients n'ont pas été considérées comme ayant une incidence cliniquement

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) – [lien](#).

pertinente sur l'exposition systémique; le CVMP a donc estimé qu'il était scientifiquement justifié de définir et d'appliquer un schéma posologique uniforme à toutes les formulations de médicaments vétérinaires. Même si tous les titulaires d'AMM n'ont pas fourni la composition et les spécifications de leurs médicaments vétérinaires, l'absence de ces données ne devrait influencer ni l'évaluation globale ni les conclusions.

Propriétés pharmacocinétiques

Cinq titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont soumis des informations relatives à la pharmacocinétique de l'albendazole administré par voie orale, consistant en des données exclusives et des références issues de la littérature scientifique publiée. Dans l'ensemble, les études exclusives étaient relativement anciennes, ce qui est cohérent avec le fait que les médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole sont autorisés depuis les années 1960. Toutefois, l'ancienneté des études n'a généralement pas d'influence sur la pharmacocinétique d'une substance; seules les méthodes analytiques peuvent s'être améliorées au fil du temps. Par conséquent, les données fournies ont été considérées comme valides dans le cadre de la présente procédure de saisine.

Certaines des études ou publications présentées concernant la pharmacocinétique portaient sur l'albendazole pur ou sur différents médicaments vétérinaires autorisés contenant de l'albendazole comme substance active. Il convient de noter que les études et publications ont été réalisées indépendamment les unes des autres, dans différents centres de recherche, par différents chercheurs et à l'aide d'équipements différents. Ainsi, la variabilité des paramètres pharmacocinétiques observée pour une même posologie peut être due aux différentes formulations.

Les données de bioéquivalence n'ont mis en évidence aucune incidence significative des différences de formulation sur l'exposition systémique en cas d'administration de doses identiques. Cela a été démontré par les études de bioéquivalence fournies par deux titulaires d'AMM (dans lesquelles trois dosages à 7,5 mg/kg PV et deux médicaments vétérinaires à 10 mg/kg PV ont respectivement été évalués). Une autre étude a évalué la pharmacocinétique et l'efficacité de deux médicaments vétérinaires autorisés à une dose de 7,5 mg/kg PV, démontrant une efficacité comparable contre *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. columbriformis* et *N. battus*.

En outre, les données exclusives ont été complétées par quatre références issues de la littérature publiée (1991–2004). Deux études ont évalué la pharmacocinétique de l'albendazole pur plutôt que celle de médicaments vétérinaires autorisés. Swarnkar *et al.* (1998)¹⁴ ont étudié la pharmacocinétique de l'albendazole administré par voie orale et par voie intraruminale à la dose de 5 mg/kg PV, en observant une augmentation de la biodisponibilité de l'albendazole administré par voie intraruminale. Galtier *et al.* (1991)¹⁵ ont examiné le métabolisme de l'albendazole administré par voie orale, intraveineuse ou intraruminale à des doses allant jusqu'à 3,8 mg/kg PV, démontrant que l'albendazole était principalement métabolisé dans le foie, indépendamment de la voie d'administration.

Deux autres publications ont étudié la relation entre la pharmacocinétique plasmatique et l'efficacité clinique de l'albendazole chez des animaux infectés. Moreno *et al.* (2004)¹⁶ ont examiné deux niveaux de dose différents, 3,8 mg/kg PV et 7,5 mg/kg PV, et ont observé une relation proportionnelle entre la dose d'albendazole administrée et les concentrations plasmatiques mesurées des deux métabolites de l'albendazole. Une augmentation de plus de 100 % des valeurs de l'ASC plasmatique du métabolite

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*, déc. 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*, janv. 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.

actif anthelminthique, le sulfoxyde d'albendazole, a été observée à la dose de 7,5 mg/kg PV par rapport à la dose de 3,8 mg/kg PV. La concentration plasmatique plus élevée et prolongée du médicament mesurée après le traitement à la dose de 7,5 mg/kg PV s'est traduite par une amélioration du profil d'efficacité (estimé à partir des comptages d'œufs fécaux et de vers adultes) par rapport à la majorité des nématodes gastro-intestinaux étudiés, par comparaison avec celle obtenue à la dose inférieure. La faible activité nématocide (< 24 %) observée contre les nématodes gastro-intestinaux étudiés indique un niveau élevé de résistance à l'albendazole administré à la dose de 3,8 mg/kg PV. En conclusion, l'administration d'une dose plus élevée pourrait entraîner une augmentation de l'exposition et une amélioration de l'efficacité (ce qui pourrait s'avérer essentiel en termes d'efficacité contre les helminthes les moins sensibles).

Dans la seconde étude, Lanusse *et al.* (1995)¹⁷ ont caractérisé la cinétique de disposition plasmatique de l'albendazole, du fenbendazole et de l'oxfendazole après leur administration par voie orale (5 mg/kg PV) à des ovins adultes. Dans l'ensemble, il a été montré que le sulfoxyde d'albendazole présentait une absorption plus rapide et une C_{max} plus élevée que l'oxfendazole, et que ses concentrations plasmatiques diminuaient relativement rapidement pour devenir non détectables 60 heures après l'administration d'albendazole.

Les données pharmacocinétiques permettent de tirer plusieurs conclusions importantes. Il est établi que l'albendazole est un promédicament dont la forme active est le sulfoxyde d'albendazole, métabolite formé dans le foie. Une augmentation de la dose d'albendazole chez les ovins est associée à une augmentation de l'exposition plasmatique aux métabolites (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. En outre, une relation directe entre le comportement pharmacocinétique du médicament et l'efficacité anthelminthique contre les nématodes résistants aux benzimidazoles chez les ovins a été démontrée dans les travaux de Moreno *et al.* (2004)¹⁶. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude pharmacocinétique classique, il a néanmoins été possible de montrer qu'une augmentation de la dose d'albendazole chez les ovins est clairement associée à une exposition plasmatique accrue aux métabolites ainsi qu'à des concentrations plus élevées du médicament, ce qui s'est traduit par une augmentation de l'efficacité.

Schéma de traitement des médicaments vétérinaires autorisés

En ce qui concerne l'intervalle entre les administrations, tous les médicaments vétérinaires concernés sont autorisés pour une administration unique, quelle que soit leur dose. La documentation soumise par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ne comprenait aucun élément probant suggérant que cet intervalle pourrait ne pas être adéquat. Par ailleurs, la recherche dans la littérature scientifique n'a mis en évidence aucune donnée indiquant qu'un autre intervalle entre les administrations permettrait d'améliorer l'efficacité. Au vu de ces éléments, aucune donnée ne permet de conclure qu'une administration unique n'est pas adéquate. Par conséquent, l'administration unique de l'albendazole n'est pas examinée plus avant et l'évaluation ultérieure du schéma de traitement se concentre sur le caractère approprié du niveau de dose.

Détermination/confirmation de la dose

Plusieurs études précliniques exclusives, portant sur la détermination et la confirmation de dose, ont été fournies. Certaines de ces études ont été menées dans des conditions de terrain chez les ovins et sont probablement issues des procédures initiales d'autorisation de mise sur le marché. La plupart des médicaments vétérinaires concernés par la présente saisine étant commercialisés depuis de nombreuses années, aucune des études exclusives soumises ne datait de moins de 22 ans.

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.

Les études ont évalué des doses d'albendazole de 2,5/3,75/3,8/5/5,7 ou 7,6 mg/kg PV et portaient sur différents nématodes gastro-intestinaux, notamment les genres les plus courants *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* et *Cooperia*. Dans l'ensemble, les études ont révélé, pour la majorité des NGI, des taux d'efficacité supérieurs à 90 % au moment de l'octroi de l'autorisation des médicaments vétérinaires. Toutefois, ces études anciennes ont également mis en évidence que des doses faibles de 2,5, 3,5 et 3,8 mg/kg PV atteignaient une efficacité variable, demeurant inférieure au seuil d'efficacité requis de 90 % contre *Oesophagostomum columbianum* (stades larvaires L3, L4 et adulte), lequel apparaît comme le nématode gastro-intestinal le moins sensible à l'albendazole. Bien que les études n'aient pas été réalisées conformément aux lignes directrices actuellement en vigueur, la plupart ont été jugées acceptables en termes de conception.

Une étude de confirmation de dose menée par Zoetis vers 1991 a démontré que la dose de 7,6 mg d'albendazole/kg PV était suffisamment efficace contre des souches résistantes au thiabendazole (avec des taux d'efficacité respectifs de 100 % et de 99,7 % contre *H. contortus* et *T. colubriformis*), tandis que la dose de 5,7 mg d'albendazole/kg PV n'a pas permis d'obtenir un effet suffisant (respectivement 91 % et 89,6 % d'efficacité contre *H. contortus* et *T. colubriformis*). Bien que la conception de l'étude soit obsolète et que les groupes d'animaux traités aient été de faible effectif, les résultats sont considérés comme probants.

Dans une publication ultérieure, Moreno *et al.* (2004)¹⁶ ont examiné l'efficacité de deux doses d'albendazole (3,8 et 7,5 mg/kg PV) au moyen de comptages d'œufs, en complément de la mesure des métabolites de l'albendazole dans le plasma. Les auteurs ont conclu qu'une augmentation des concentrations plasmatiques des métabolites était associée à une efficacité accrue. La dose de 7,5 mg/kg PV a permis d'obtenir une réduction plus importante de 49,1 % chez des ovins infectés par des nématodes résistants aux benzimidazoles, contre une réduction de 27 % après administration de la dose de 3,8 mg/kg PV. Malgré la grande variation des valeurs d'efficacité observées pour des valeurs C_{max} similaires, les données de Moreno *et al.* (2004)¹⁶ indiquent que des valeurs C_{max} plus élevées conduisent à une augmentation de l'efficacité, laquelle peut être obtenue par l'administration d'une dose plus élevée d'albendazole. Les différences d'efficacité peuvent être attribuées à plusieurs facteurs, notamment le caractère artificiel ou naturel de l'infection, la région dans laquelle l'étude a été menée et le niveau de résistance du parasite.

Étant donné que ces études ont été réalisées il y a plus de vingt ans et que, par conséquent, la situation réelle de résistance n'a pas pu être prise en compte, il n'est pas possible de déterminer avec certitude dans quelle mesure les données d'efficacité qui en sont issues restent applicables à la situation actuelle. Si l'efficacité des doses comprises entre 3,75 et 5 mg/kg PV a été confirmée lors de l'autorisation accordée il y a plus de vingt ans, l'efficacité de ces doses dans le contexte de cette période ne relève pas du périmètre de la présente saisine.

Dans l'ensemble, les conclusions issues des études de détermination et de confirmation de dose soumises pourraient ne plus être pertinentes, étant donné que les doses supérieures à 5 mg/kg PV n'ont pas été évaluées, que ces études datent de plus de 20 ans et qu'elles présentent des limitations de conception au regard de la perspective actuelle.

Efficacité/résistance

Mécanismes de résistance

Plusieurs publications concernant les mécanismes de résistance ont été fournies, notamment sur la détection de polymorphismes mononucléotidiques (SNP) au niveau des codons 167, 198 et 200 du

gène de la bêta-tubuline dans *Haemonchus contortus* (Barrère *et al.*, 2012¹⁸, Claerebout *et al.*, 2020⁶), *Teladorsagia circumcincta* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Martínez-Valladares *et al.*, 2012²⁰, Claerebout *et al.*, 2020⁶) et *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Claerebout *et al.*, 2020⁶). Les SNP associés à la résistance aux benzimidazoles sont bien caractérisés.

Chez les nématodes, la résistance aux benzimidazoles peut résulter d'une mutation du gène codant au site cible. En revanche, cette même mutation ne semble pas conférer de résistance au triclabendazole au trématode *Fasciola hepatica* (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. En outre, chez une même espèce de vers, différentes mutations peuvent être à l'origine d'une résistance au même anthelminthique. Par exemple, la résistance aux benzimidazoles chez *Haemonchus contortus* peut résulter d'une mutation entraînant le remplacement de la phénylalanine par la tyrosine au niveau de l'acide aminé en position 200 du gène codant pour la β -tubuline isotype 1 (Kwa *et al.*, 1994)²². Toutefois, la fréquence de cette mutation ponctuelle associée à la résistance (polymorphisme mononucléotidique, SNP) varie considérablement et peut être faible au sein de populations résistantes aux benzimidazoles (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴), lesquelles portent d'autres mutations (par exemple au codon 167). Bien que la sélection génétique contribue au développement de la résistance, des modifications des mécanismes de transport du médicament ou de son métabolisme au sein d'une même espèce de vers peuvent également être à l'origine de différents mécanismes de résistance à un même anthelminthique (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). Transporteur membranaire cellulaire de nombreux médicaments différents (y compris l'ivermectine, les benzimidazoles et les dérivés de l'imidazothiazole), la P-glycoprotéine peut être à l'origine d'une résistance à plusieurs médicaments en raison de l'augmentation de leur transport actif (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Les données de Barrère *et al.* (2012)¹⁸ ont montré que certains génotypes de *H. contortus*, en particulier ceux liés au codon 200, sont enrichis de manière sélective lors d'une exposition accrue à l'albendazole et qu'il existe une forte association entre les SNP présents aux codons 167 et 200 dans la β -tubuline. Cette conclusion ne concorde toutefois pas avec les résultats rapportés par Leathwick et Luo (2017)²⁹ qui ont évalué les variables susceptibles d'influencer la sélection de la résistance. Indépendamment de la voie d'administration et de la formulation à proprement parler (qui ne relèvent

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*, févr. 1994, 63(2), 299-303.

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

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

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

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

²⁷ Kerboeuf D, Blackhalls W, Kaminskyc R et 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 et 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.

pas du périmètre de la présente saisine), il a été clairement établi que l'utilisation de doses plus faibles entraînait une fréquence génique plus élevée après traitement et, par conséquent, une probabilité accrue de développement de la résistance. Il a également été montré qu'une forte variabilité des doses est davantage susceptible de favoriser l'apparition d'une résistance qu'une faible variabilité. En outre, il a été conclu qu'aux premiers stades du développement de la résistance, lorsque les gènes de résistance sont encore rares au sein d'une population, les probabilités d'accouplement font que ces gènes sont présents presque exclusivement sous la forme hétérozygote. Par conséquent, si ces parasites sont éliminés par le traitement (autrement dit lorsque la résistance est effectivement récessive), le développement de la résistance est retardé. En revanche, s'ils survivent au traitement en raison d'une dose inefficace (autrement dit lorsque la résistance est effectivement dominante), la résistance se développe relativement rapidement. Il peut dès lors être conclu que l'utilisation de doses plus élevées et une faible variabilité des doses contribuent à retarder le développement de la résistance.

Données d'efficacité fournies par les titulaires d'AMM

Des données relatives à l'efficacité ou à la résistance ont été fournies par cinq titulaires d'AMM, dont quatre ont soumis des études précliniques et cliniques évaluant l'efficacité de l'albendazole contre divers parasites, notamment les nématodes gastro-intestinaux, les strongles pulmonaires, les cestodes et les douves du foie, à des doses comprises entre 2,5 et 15 mg/kg PV chez les ovins. Des ovins naturellement ou artificiellement infectés ont été inclus dans ces études, et l'albendazole a été administré par voie orale, sous forme de suspension ou de gélules.

Dans l'ensemble des études, il a été systématiquement démontré que les doses d'albendazole requises pour obtenir une efficacité adéquate variaient en fonction des parasites cibles. Contre les NGI, même de faibles doses, dès 3,75 mg/kg PV, se sont révélées efficaces. Toutefois, en raison de différences de sensibilité, *Oesophagostomum columbianum* a été identifié comme le nématode gastro-intestinal le moins sensible à l'albendazole parmi les espèces évaluées, une dose d'au moins 5 mg d'albendazole/kg PV étant nécessaire pour obtenir une efficacité suffisante. Des doses supérieures ou égales à 7,5 mg d'albendazole/kg PV ont démontré une efficacité proche de 100 % contre les NGI, quelle que soit l'espèce parasitaire. Concernant les nématodes pulmonaires, les cestodes et les douves du foie, l'obtention d'une efficacité suffisante (réduction ≥ 90 %) nécessitait des doses plus élevées d'albendazole, à partir de 7,5 mg/kg PV.

Il convient de souligner que les conceptions des études n'étaient pas conformes à la ligne directrice VICH GL13 (*Efficacy of anthelmintics: Specific recommendations for ovines*) en ce qui concerne le nombre de stades infectants utilisés pour l'infection artificielle ainsi que les moments de l'infection, du traitement et de l'autopsie. Ces approches reflétaient toutefois les normes scientifiques en vigueur à l'époque, compte tenu du fait que la ligne directrice VICH GL13 a été adoptée par le CVMP en 1999. Bien que l'efficacité historique des doses de 3,75 à 5 mg d'albendazole/kg PV contre les nématodes gastro-intestinaux au moment de l'autorisation du médicament vétérinaire (il y a plus de 20 ans) ne soit pas remise en question aujourd'hui, les éléments exposés ci-dessus soulignent une nouvelle fois que l'ancienneté des études limite leur pertinence dans le cadre de la présente procédure de saisine. Par conséquent, compte tenu de l'objectif consistant à évaluer l'efficacité actuelle de ces doses dans un contexte d'apparition de résistance, le CVMP n'a pris en considération que les données générées au cours des 15 dernières années.

Sur la base de l'évaluation des informations soumises, le CVMP a conclu que les données présentées reflètent l'ancienneté et le contexte historique de ces médicaments vétérinaires et que, par conséquent, les conclusions tirées à l'époque ne sont pas nécessairement valides à l'heure actuelle. Bien que les études aient démontré l'efficacité de doses comprises entre 3,75 et 7,5 mg/kg PV contre

différents parasites à l'époque, la situation actuelle est différente, dans la mesure où le développement et la propagation de la résistance parmi les nématodes gastro-intestinaux ont eu une incidence significative sur l'efficacité de ces médicaments vétérinaires, limitant ainsi la pertinence de ces conclusions au regard des conditions actuelles d'utilisation sur le terrain.

Données d'efficacité après traitement par des doses ou limites de dose inférieures de 3,75 à 5 mg d'albendazole/kg PV contre les NGI en Europe depuis 2011

Au total, 15 publications ont été jugées pertinentes pour l'évaluation de l'efficacité de l'albendazole chez les ovins et ont été incluses dans l'analyse. Une efficacité adéquate, supérieure au seuil de 90 %, a été démontrée par Martinez-Valladares *et al.* (2012)²⁰ et Rinaldi *et al.* (2014)³⁰ après administration orale de 3,8 à 5 mg d'albendazole/kg PV. Toutefois, une efficacité variable a été observée dans les autres études³¹ à des doses comprises entre 3,75 et 5 mg d'albendazole/kg PV. Bien qu'une efficacité suffisante contre les NGI ait été démontrée dans certains cas, d'autres études ont mis en évidence une efficacité sous-optimale, inférieure ou égale à 90 %.

Les études de terrain fournies ont été conduites dans différents pays d'Europe (Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, Estonie, France, Grèce, Italie, Lettonie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni, Slovaquie, Suède et Suisse). Après administration d'albendazole aux doses autorisées de 3,75 à 3,8 mg/kg PV et de 5 mg/kg PV, les genres les plus abondants et les plus résistants observés étaient *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. et *Teladorsagia* spp., qui sont généralement ciblés par les traitements à l'albendazole. Des ovins naturellement infectés et des ovins artificiellement infectés ont été inclus dans ces études. L'efficacité a été calculée au moyen du test de réduction de l'excrétion fécale (Faecal Egg Count Reduction Test, FECRT) et, dans certains cas, les résultats ont été confirmés par pyroséquençage des SNP aux codons 167, 198 et 200 du gène codant pour la β 1-tubuline. En outre, une multirésistance a été observée dans certains cas où différents anthelminthiques, tels que le lévamisole, l'ivermectine ou la moxidectine, ont été évalués.

De nombreuses publications font état d'une efficacité insuffisante après administration orale d'albendazole à une dose comprise entre 3,75 et 5 mg/kg PV chez les ovins au cours de ces 15 dernières années. Ces résultats indiquent la présence d'une résistance aux anthelminthiques chez les NGI en Europe et qu'elle a été fréquemment détectée dans les zones où les études ont été réalisées. Il est toutefois admis que les études présentaient un biais en faveur de l'échantillonnage préférentiel d'exploitations individuelles pour lesquelles une résistance aux anthelminthiques était suspectée, et que les efforts de recherche ont principalement été concentrés en Europe occidentale. Les régions d'Europe orientale semblent être sous-représentées. Toutefois, cette situation ne permet pas de conclure à l'absence de problèmes potentiels d'efficacité insuffisante contre les NGI chez les ovins dans ces régions d'Europe; celle-ci reflète plutôt un manque de données provenant de ces régions. Les données issues de la surveillance continue étant rares en raison du caractère coûteux et

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 juin 2014, 203(1-2), 139-43. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.02.006. Epub 17 février 2014.

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

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

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

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

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

Domke *et al.*, 2012⁹; Geurden *et al.*, 2014; Höglund *et al.*, 2022; Kowal *et al.*, 2016; Martínez Valladares *et al.*, 2015; Untersweg *et al.*, 2021; Vineer *et al.*, 2020; Voigt *et al.*, 2022.

exigeant en main-d'œuvre de ces investigations, ainsi que de la variabilité de l'adhésion des éleveurs, les données disponibles relatives à la résistance sur le terrain demeurent limitées et peuvent ne pas refléter pleinement la «situation réelle» concernant l'efficacité des traitements anthelminthiques à base d'albendazole chez les ovins.

Pour l'évaluation des données, il convient de noter que, dans l'ensemble des études, l'efficacité a été calculée principalement sur la seule base du test de réduction de l'excrétion fécale (FECRT). Bien que ce test soit approprié pour évaluer un manque d'efficacité en conditions de terrain, la mise en évidence d'une résistance devrait idéalement être confirmée par des investigations complémentaires, telles que le pyroséquençage permettant de détecter les SNP responsables. Dans les études où un pyroséquençage a été réalisé à la suite du FECRT, les données *in vivo* ont été confirmées. Une résistance aux benzimidazoles a été détectée aux codons 167 (8 %) et 200 (92 %) du gène codant pour la β -tubuline isotype 1 dans *H. contortus*, aux codons 198 (47 %) et 200 (43 %) dans *T. circumcincta* et au codon 200 (100 %) dans *T. colubriformis* (Claerebout *et al.*, 2020)⁶. Toutefois, comme indiqué précédemment, dans la plupart des études, l'évaluation de l'efficacité et de la résistance reposait uniquement sur les résultats du FECRT. La ligne directrice de la World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) (Kaplan *et al.*, 2023)³² a précisé les conditions devant être remplies pour pouvoir conclure à une résistance aux anthelminthiques sur la base d'une efficacité insuffisante calculée à partir du FECRT. Parmi ces conditions figurent notamment : une posologie et un mode d'administration appropriés, l'utilisation d'un médicament vétérinaire correctement conservé et non périmé, le prélèvement des mêmes animaux avant et après traitement selon un intervalle adéquat, la collecte et la conservation appropriées d'échantillons fécaux frais correctement étiquetés, l'utilisation de méthodes de comptage des œufs fécaux adaptées à l'évaluation de la réduction de l'excrétion fécale ainsi que de techniques de laboratoire appropriées, la démonstration préalable de l'efficacité du médicament à la posologie évaluée contre les parasites cibles, un effectif suffisant d'animaux et un nombre suffisant d'œufs excrétés, le recours à des méthodes statistiques appropriées et l'assurance de la qualité de l'anthelminthique. La plupart de ces normes sont compatibles avec les bonnes pratiques vétérinaires. Bien que cela ne soit pas expressément mentionné, il est dès lors considéré que ces conditions étaient remplies dans les études conduites avec un médicament vétérinaire autorisé. Par conséquent, les résultats basés sur le FECRT sont considérés comme valides et appropriés pour la détection de la résistance dans les conditions de terrain (sous réserve du respect des conditions requises). Bien que les résultats de l'étude précitée aient permis de confirmer une résistance aux anthelminthiques à l'aide du FECRT, il convient de garder à l'esprit qu'au moins 25 % de la population de vers doit être résistante pour que les résultats soient fiables. Une résistance initialement faible peut, dès lors, ne pas être détectée. Malgré les limites du FECRT, il s'agit d'une méthode diagnostique reconnue, praticable dans les conditions de terrain.

Toutefois, lorsque des données étaient disponibles, les résultats étaient préoccupants. Dans toute l'Europe, une augmentation du développement de résistances a été observée au cours des 15 dernières années, comme exposé plus en détail ci-dessous. Cette situation est particulièrement problématique compte tenu du nombre limité de classes d'anthelminthiques autorisées pour le traitement des infections causées par les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins (benzimidazoles, lactones macrocycliques, imidazothiazoles, dérivés d'aminoacétonitrile et salicylanilides). En outre, plusieurs études ont documenté une multirésistance à l'ensemble des substances actives évaluées

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.

(Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martínez-Valladares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), ce qui restreint significativement les alternatives thérapeutiques. Cette observation a été corroborée par l'enquête nationale menée en Allemagne par Voigt *et al.*, 2022¹², qui a montré que l'utilisation de benzimidazoles ou de lactones macrocycliques contre les NGI chez les ovins entraînait un niveau d'efficacité inférieur au seuil requis ≥ 90 %.

Kaplan et Vidyashankar (2012)⁴ ont fourni une vue d'ensemble de la prévalence mondiale de la résistance aux anthelminthiques dans différentes espèces cibles. Bien que la présente procédure de saisine ait porté sur l'efficacité de l'albendazole chez les ovins en Europe, les résultats faisant état d'une efficacité très insuffisante ainsi que d'une multirésistance dans des pays non européens sont préoccupants. Si les niveaux de prévalence de la résistance en Europe ont été décrits comme nettement inférieurs à ceux observés dans d'autres continents et pays, la résistance aux benzimidazoles demeure largement répandue. Le développement de résistances a été attribué à plusieurs facteurs, notamment un sous-dosage possible, l'utilisation répétée de la même classe de substances actives et le maintien d'un nombre inadéquat de vers sensibles au sein d'une population refuge. Par conséquent, il convient de noter que la situation en matière de résistance aux benzimidazoles varie considérablement à l'échelle mondiale; toutefois, seules les données européennes ont été prises en compte dans le cadre de la présente procédure de saisine.

En outre, un titulaire d'AMM a fourni un aperçu des signalements de pharmacovigilance relatifs à des suspicions de manque d'efficacité attendue contre les NGI chez des ovins traités par un médicament vétérinaire contenant de l'albendazole, à l'échelle mondiale, sur la période allant du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2024. Toutefois, en raison des informations limitées disponibles dans ces rapports (confirmation des infections avant traitement, confirmation de l'infestation fondée sur des symptômes cliniques plutôt que sur des méthodes parasitologiques, absence d'informations concernant des traitements supplémentaires, délai exact du succès thérapeutique et, par conséquent, impossibilité de déterminer si la présence de parasites détectés après traitement était due à une efficacité insuffisante ou à une réinfection), aucun lien avec une résistance aux anthelminthiques n'a pu être confirmé sur la base des données de pharmacovigilance soumises par ce titulaire d'AMM. En outre, bien qu'aucune autre donnée de pharmacovigilance concernant une efficacité réduite n'ait été fournie par les sociétés concernées, il convient de noter que les données de pharmacovigilance ne peuvent qu'indiquer une résistance potentielle; l'ampleur réelle du phénomène sur le terrain pourrait être nettement plus importante, mais demeurer non détectée en raison du sous-signalement de tels événements.

Dans l'ensemble, le CVMP a conclu que, bien que les données disponibles mettent en évidence une variabilité selon les régions, les traitements et les signalements de manque d'efficacité, les données collectives indiquent une absence d'efficacité cohérente aux doses recommandées de 3,75 à 5 mg/kg PV chez les ovins, ainsi qu'une résistance possible aux anthelminthiques. Les données obtenues dans le cadre de ces études n'ont pas systématiquement atteint le seuil d'efficacité ≥ 90 % recommandé pour éviter l'apparition de résistances. Bien que la détection de la résistance soit méthodologiquement difficile, il existe des éléments démontrant la survenue d'échecs thérapeutiques aux doses recommandées mentionnées ci-dessus, comme l'attestent les publications scientifiques et les rapports de pharmacovigilance. Par conséquent, le CVMP a considéré que des doses plus élevées étaient nécessaires pour atteindre un niveau d'efficacité homogène et fiable dans les conditions actuelles de terrain.

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.

Données d'efficacité après traitement à des doses de 7,5 mg d'albendazole/kg PV ou supérieures contre les nématodes gastro-intestinaux en Europe depuis 2011

Aux États-Unis, une dose de 7,5 mg d'albendazole/kg PV est recommandée pour le traitement des infections causées par les NGI chez les ovins (Plumb, 6^e édition). En Europe, seuls quelques médicaments vétérinaires à base d'albendazole sont autorisés à des doses de 7,5 mg/kg PV ou plus contre les NGI chez les ovins. Dans l'étude d'Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, une efficacité adéquate a été confirmée après l'administration de 7,5 mg d'albendazole/kg PV dans dix élevages ovins naturellement infectés en Espagne. En outre, des fréquences alléliques correspondant à la résistance aux benzimidazoles ont été détectées avant et après traitement chez *T. circumcincta* et *T. colubriformis*. Le SNP200 a été détecté chez *T. colubriformis* dans plusieurs élevages, avec une fréquence élevée avant traitement (de 48,5 à 87,8 %) et après traitement par albendazole (moyenne dans les troupeaux positifs = 95,1 %), sauf dans un élevage où une efficacité comprise entre 98,5 et 100 % a été atteinte. Fait intéressant, l'élevage présentant l'efficacité la plus basse (91,4 %) affichait une fréquence très faible de SNP avant et après traitement, ce qui n'était pas corrélé aux résultats observés dans les élevages présentant une prévalence plus élevée de SNP et des taux d'efficacité supérieurs. Dans tous les autres élevages où une excellente efficacité a été observée, la prévalence des SNP était plus élevée chez les larves survivantes. Les résultats ont montré qu'une efficacité très élevée, proche de 100 %, était obtenue à la dose de 7,5 mg/kg PV, indépendamment du degré de prévalence des SNP avant traitement.

Dărbuş *et al.* (2021)³⁵ ont publié une étude dans laquelle l'effet thérapeutique de l'albendazole administré à la dose de 7,5 mg/kg PV par voie orale ou de l'ivermectine administrée à la dose de 0,2 mg/kg PV par voie sous-cutanée contre les nématodes gastro-intestinaux a été évalué de manière comparative chez 40 ovins roumains à la suite de signalements d'une augmentation de la résistance dans la zone géographique concernée. Bien que le risque de résistance au niveau des élevages n'ait pas été décrit en détail, des efficacités adéquates ont été obtenues au niveau du groupe, atteignant 99,84 % après traitement par albendazole et 99,73 % après traitement par ivermectine.

Babják *et al.* (2023)³⁶ ont publié des données mettant en évidence un manque d'efficacité après administration d'albendazole à la dose de 5 mg/kg PV en dose unique ou en deux demi-doses administrées à 6 heures d'intervalle, d'albendazole à la dose de 10 mg/kg PV en dose unique ou d'ivermectine à la dose de 0,2 mg/kg PV dans un élevage ovin hautement résistant en Slovaquie. Cette étude a en outre identifié une multirésistance chez les nématodes gastro-intestinaux des ovins. Dans la seconde phase de l'étude, une efficacité de 100 % a été obtenue après administration de lévamisole, ce qui n'était pas surprenant compte tenu de l'indisponibilité de cette substance active sur le marché local pendant une longue période et, par conséquent, de l'absence d'exposition des nématodes à celle-ci.

Bien que peu de publications soient disponibles, les études d'Esteban-Ballesteros¹⁹, de Dărbuş³⁵ et de Babják³⁶ mettent en évidence les situations où une augmentation de la dose d'albendazole serait bénéfique ainsi que celles où un ajustement posologique n'aurait plus d'effet sur l'efficacité. Esteban-Ballesteros *et al.* (2017)¹⁹ ont montré que, malgré une fréquence du SNP200 comprise entre 48,5 et 87,8 % chez *T. colubriformis* avant traitement, une dose de 7,5 mg d'albendazole/kg PV permettait d'atteindre une efficacité très élevée, proche de 100 %, dans la quasi-totalité des groupes. Il convient de noter que la fréquence des nématodes résistants était plus élevée après traitement qu'avant traitement, ce qui est corroboré par les résultats de Barrère *et al.* (2012)¹⁸. Cette observation est concluante, car à des doses plus faibles, les nématodes résistants, du fait de leur moindre sensibilité,

³⁵ Dărbuş G, Morariu S, Mederle N, Ilie MS, Luca I, Ciresan AC: A comparative study regarding the efficacy of anthelmintic treatment for gastrointestinal parasitism in sheep, *Revista Română de Medicina Veterinara*, p. 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 décembre 2023, 67(4), 575-581.

sont davantage susceptibles de survivre au traitement. À des doses plus élevées, ces nématodes sont éliminés et les rares survivants sont majoritairement des nématodes résistants, lorsqu'ils sont présents. Ainsi, la fréquence des nématodes résistants est plus élevée après traitement qu'avant traitement, puisque seuls les nématodes résistants subsistent. Afin de prévenir le développement d'une population résistante à la suite d'un tel traitement, la dilution au sein d'une population sensible est essentielle. Par conséquent, des stratégies visant à maintenir des parasites sensibles au sein de la population refuge, notamment par le recours au traitement sélectif ciblé (TSC) ou à la gestion des pâtures (par exemple déplacement des animaux puis traitement), permettent d'obtenir un véritable effet de dilution entre les nématodes résistants présents après traitement et les nématodes sensibles des pâtures. Ces approches sont considérées comme des mesures essentielles pour ralentir le développement d'une résistance. La population refuge correspond à la proportion de la population totale qui n'est pas exposée au traitement anthelminthique. Il peut s'agir de larves présentes sur les pâtures et/ou de vers présents chez des animaux non traités. Par conséquent, en présence d'un risque accru de résistance, il convient d'utiliser la dose la plus élevée possible afin de garantir une efficacité optimale du traitement chez les animaux concernés, conjointement à des stratégies telles que le traitement sélectif ciblé (TSC) et la gestion des pâtures. Ce constat a également été corroboré par Dărbuș *et al.* (2021)³⁵ dans une étude menée dans l'ouest de la Roumanie, où une augmentation de la résistance dans la zone géographique concernée avait été signalée. Bien que la situation en matière de résistance au niveau de l'élevage n'ait pas été décrite en détail, la dose augmentée de 7,5 mg d'albendazole/kg PV s'est révélée suffisamment efficace. Babják *et al.* (2023)³⁶ ont montré qu'au-delà d'un certain niveau de résistance, un ajustement de la dose est sans effet. Dans cette étude, le niveau élevé de résistance a été confirmé par des données *in vitro* issues du test d'éclosion des œufs (egg hatched test, EHT) et du test de développement larvaire. À toutes les concentrations de thiabendazole testées, les œufs ont éclos (plus de 90 % d'éclosion moyenne à la concentration seuil de 0,05 µg/ml de thiabendazole) et les larves se sont développées jusqu'au stade larvaire L3 (environ 50 % des larves à la concentration seuil de 0,08 µg/ml de thiabendazole). Par ailleurs, l'étude a confirmé l'existence d'une multirésistance et a également mis en évidence une efficacité insuffisante de l'ivermectine. Dans ce cas particulier, le lévamisole, qui n'avait jamais été administré auparavant, a démontré une efficacité de 100 %. D'une part, ce scénario illustre les conséquences de plusieurs décennies d'utilisation trop fréquente d'une même classe d'anthelminthiques et, d'autre part, il indique que la seule solution permettant de surmonter la résistance consiste à administrer une substance active appartenant à une classe présentant un mode d'action différent et, idéalement, n'ayant pas encore été utilisée.

Résumé général du CVMP sur l'efficacité, la résistance et la posologie recommandée

Le développement de la résistance résulte d'un processus complexe faisant intervenir de nombreux facteurs. Pour cette raison, la gestion du risque de résistance repose sur un ensemble de mesures interdépendantes, et il est peu probable que la mise en œuvre d'une seule mesure soit suffisante.

Parmi les mesures de contrôle généralement reconnues, les principaux facteurs permettant de retarder le développement de la résistance comprennent la prévention du sous-dosage, le maintien de populations refuges sensibles, la réalisation d'un suivi parasitologique lorsqu'un traitement est nécessaire, l'évaluation du succès thérapeutique ainsi que l'utilisation de traitements anthelminthiques hautement efficaces. En raison du problème bien connu de résistance aux benzimidazoles chez les petits ruminants à l'échelle mondiale, la présente procédure de saisine a été engagée afin d'évaluer si les doses autorisées, ou les limites inférieures de dose de 3,75 à 5 mg d'albendazole/kg PV, permettent toujours d'obtenir une efficacité suffisante contre les populations de nématodes gastro-intestinaux présentes sur le terrain chez les ovins en Europe, ou si une augmentation de la dose peut être nécessaire pour assurer une efficacité adéquate.

Plusieurs rapports publiés à travers l'Europe ont démontré une efficacité insuffisante contre les NGI chez les ovins après administration d'une dose de 3,75 à 3,8 ou de 5 mg d'albendazole/kg PV et ont mis en évidence l'existence de populations de terrain résistantes. Dans le cadre de la présente procédure de saisine, les références fournies par les titulaires d'AMM ont été évaluées et une recherche documentaire indépendante a été réalisée par le CVMP, afin d'examiner les données probantes quant à l'intérêt potentiel de doses plus élevées d'albendazole en termes d'efficacité dans les conditions actuelles de terrain, sans compromettre la tolérabilité chez les ovins.

En conclusion, sur la base de l'évaluation des données disponibles, les éléments de preuve étayaient la nécessité d'un ajustement de la dose d'albendazole pour le traitement des infections causées par les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins. Les données relatives à l'observation après administration de doses supérieures ou égales à 7,5 mg d'albendazole/kg PV étant rares, aucune conclusion définitive n'a pu être tirée à partir des rapports publiés. Toutefois, il a été observé que l'administration de doses de 3,75 à 5 mg d'albendazole/kg PV s'est traduite par une efficacité insuffisante dans de nombreux cas. La résistance à l'albendazole pourrait avoir contribué à l'efficacité réduite. De multiples rapports font état d'une efficacité réduite à ces doses plus faibles, confirmant que la résistance constitue désormais un problème significatif et persistant dans de nombreuses régions.

En outre, l'administration de doses plus élevées d'albendazole entraîne une augmentation de la C_{max} ainsi qu'un taux de réduction plus élevé des NGI. Une étude de confirmation de dose réalisée par l'un des titulaires d'AMM concernés a montré que des doses plus élevées (7,6 mg d'albendazole/kg PV) étaient suffisamment efficaces contre des souches résistantes, alors que la dose conventionnelle ne permettait pas d'obtenir un effet suffisant. À l'exception des cas de multirésistance très avancée, tels que ceux décrits par Babják *et al.* (2023)³⁶, aucun élément ne fait état d'un échec thérapeutique après administration de 7,5 mg d'albendazole/kg PV. En outre, la dose de 7,5 mg/kg PV constitue également la dose établie aux États-Unis pour traiter les infections causées par les NGI chez les ovins et les études d'Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ et de Dărbăuş (2021)³⁵ ont démontré une efficacité proche de 100 % à cette dose en Europe, malgré la présence rapportée de nématodes résistants dans la première de ces études. Aucun rapport mettant en évidence un manque d'efficacité après administration de 7,5 mg d'albendazole/kg PV ou de doses supérieures n'a été identifié et, à ce jour, aucune autre préoccupation, telle qu'une diminution de la tolérance chez l'animal cible, ne s'oppose à l'utilisation d'une dose de 7,5 mg/kg PV. Par conséquent, conformément aux principes parasitologiques applicables à la gestion du risque de développement d'une résistance aux anthelminthiques, il convient d'utiliser la dose efficace maximale, définie comme la dose au-delà de laquelle aucune amélioration de l'efficacité n'est suspectée et/ou obtenue. Bien que les données de Barrère *et al.* (2012)¹⁸ aient montré que l'administration intraruminale de doses accrues d'albendazole enrichissait sélectivement les génotypes résistants de *H. contortus*, ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu de l'efficacité de 94 % obtenue après traitement par 45 mg d'albendazole/kg PV et, par conséquent, du nombre limité de nématodes disponibles pour le génotypage, comme le soulignent les auteurs eux-mêmes. En outre, les résultats de Leathwick et Luo (2017)²⁹ ont montré que l'utilisation de doses plus faibles associées à une forte variabilité avait une incidence plus importante sur le développement de la résistance au niveau génétique que l'utilisation de doses plus élevées présentant une faible variabilité.

Par conséquent, afin de minimiser le risque de développement d'une résistance à l'albendazole et de garantir une efficacité maximale, le CVMP a recommandé la dose de 7,5 mg d'albendazole/kg PV pour traiter les infections causées par les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins. Cet ajustement optimise l'efficacité sans compromettre la sécurité et est conforme aux bonnes pratiques parasitologiques visant à retarder le développement de la résistance aux anthelminthiques.

En outre, les données ont également souligné qu'un ajustement posologique à lui seul n'est pas suffisant pour maîtriser la résistance à long terme. La gestion durable des parasites doit reposer sur

plusieurs stratégies supplémentaires, comprenant la prévention du sous-dosage, le maintien d'une population refuge, le traitement sélectif ciblé (TSC) et une surveillance parasitologique régulière. Ces mesures sont essentielles pour ralentir la sélection et la propagation des populations de nématodes résistants. Dès lors, le CVMP a également proposé d'actualiser en conséquence les informations sur le produit (résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice) des médicaments vétérinaires concernés par cette procédure de saisine afin d'y intégrer les informations prévues par la ligne directrice du CVMP relative au résumé des caractéristiques du produit des médicaments vétérinaires antiparasitaires (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Pour de plus amples informations sur les modifications proposées par le CVMP à la rubrique 3.4 *Mises en garde particulières (modèle QRD v9.1)/4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible (modèle QRD v8.2)* du RCP et à la rubrique 3.9 *Voies d'administration et posologie (modèle QRD v9.1)/4.9 Posologie et voie d'administration (modèle QRD v8.2)* du RCP, voir annexe III.

Temps d'attente

Les études de déplétion des résidus présentées pour les médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole concernés par la présente procédure de saisine ont montré une hétérogénéité importante en termes de conception, de qualité, de doses administrées (7,5/10/15/16 et 16,2 mg d'albendazole/kg PV) et de méthodes analytiques utilisées. En outre, les résultats ainsi que les conclusions tirées des données concernant l'établissement des temps d'attente sont hétérogènes. À l'exception de trois études de déplétion des résidus dans les tissus comestibles et d'une étude réalisée dans le lait (pour laquelle seul un résumé était disponible), la majorité des études soumises ne sont pas conformes aux lignes directrices réglementaires actuellement en vigueur (par exemple, VICH GL48 et 49). En particulier, des écarts ont été observés concernant des éléments essentiels de la conception des études (nombre d'animaux, calendrier des prélèvements, poids vifs, etc.) ainsi que les méthodes analytiques employées. Par ailleurs, des études détaillées de déplétion des résidus n'ont pas été fournies pour tous les médicaments vétérinaires concernés et, dans certains cas, seuls des publications ou des résumés dépourvus des informations essentielles à l'évaluation ont été soumis. Dans certains cas, les données fournies relatives aux résidus étaient majoritairement inférieures au seuil de quantification ou de détection (LOQ/LOD), ce qui n'a pas permis de réaliser une analyse statistique des temps d'attente.

L'évaluation des données relatives aux résidus soumises par les titulaires d'AMM n'a apporté aucun élément supplémentaire concernant les temps d'attente des autorisations de mise sur le marché existantes. Les données disponibles n'ont pas suggéré que les temps d'attente actuellement autorisés étaient susceptibles de compromettre la sécurité des consommateurs.

Les données relatives aux résidus présentées par les titulaires d'AMM ont été sollicitées puis examinées par le CVMP dans le cadre de la présente procédure de saisine, en prévision de l'éventuelle recommandation d'un nouveau schéma posologique. Toutefois, étant donné que la dose recommandée par le CVMP pour traiter les infections causées par les nématodes gastro-intestinaux est déjà autorisée pour une autre indication dans l'ensemble des médicaments vétérinaires concernés (c'est-à-dire qu'aucune dose précédemment non autorisée n'a été recommandée), le CVMP a conclu que cette dose n'était pas susceptible de soulever des préoccupations supplémentaires en matière de sécurité des consommateurs ni de nécessiter des modifications des temps d'attente établis.

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

Sécurité de l'animal cible

Les titulaires d'AMM concernés ont soumis un volume important de données relatives à la sécurité chez l'animal cible (ovins). Un titulaire d'AMM a fourni des données exclusives ainsi que la publication *CVMP summary report 2004 – Albendazole (extrapolation to all ruminants)*, tandis qu'un autre titulaire d'AMM s'est appuyé sur la littérature publiée et a soumis un résumé complet traitant des problématiques potentielles relatives à la sécurité de l'animal cible.

Les études disponibles relatives à la sécurité chez l'animal cible couvrent l'administration unique d'albendazole à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg PV. Chez les ovins, l'administration unique d'albendazole à des doses pouvant atteindre 37,5 mg/kg PV a été bien tolérée. Même à des niveaux de surdosage de 100 mg/kg PV, l'albendazole a été bien toléré, sans anomalie pathologique macroscopique ni modification histopathologique rapportée. Toutefois, les résultats obtenus aux doses de 200 et 500 mg/kg PV indiquent que la marge de sécurité de l'albendazole a été dépassée, avec des mortalités observées pouvant atteindre 100 %.

La sécurité reproductive a été évaluée à l'aide de trois études (dont seuls les résumés étaient disponibles), au cours desquelles des brebis ont reçu des doses allant jusqu'à 15 mg d'albendazole/kg PV. Deux de ces études n'ont mis en évidence ni anomalie chez les agneaux ni différence du taux d'agnelage par rapport au groupe témoin non traité. Toutefois, dans l'une de ces études, des brebis ont été traitées à différents stades de la gestation et quelques événements indésirables rares ont été observés, notamment des anomalies congénitales et une incidence plus élevée d'agneaux mort-nés.

Par ailleurs, des études de développement chez les ovins ont également mis en évidence des malformations, notamment des anomalies viscérales, craniofaciales et osseuses (*CVMP summary report, 2004*). Toutefois, compte tenu de la contre-indication associée aux médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole, selon laquelle ces produits ne doivent pas être utilisés chez les animaux gestants, cet aspect est considéré comme suffisamment pris en compte. La fertilité des béliers a également été étudiée à des doses d'albendazole allant jusqu'à 15 mg/kg PV, sans qu'aucun effet sur la qualité du sperme n'ait été observé (étude de fertilité chez les béliers, 1977).

Dans le cadre d'une étude supplémentaire de sécurité chez l'animal cible, deux groupes de six ovins âgés de 9 mois ont reçu un médicament vétérinaire contenant de l'albendazole à raison de trois ou cinq fois la dose recommandée de 7,5 mg/kg PV (soit respectivement 22,5 et 37,5 mg/kg PV). Les examens réalisés à 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 et 120 heures après traitement n'ont mis en évidence aucun effet indésirable (seul un résumé a été fourni).

Bien que les études de tolérance disponibles chez les espèces cibles soient anciennes, des doses largement supérieures aux doses autorisées ont été étudiées sans qu'aucun signe d'intolérance ne soit observé. Ces résultats témoignent d'une marge de sécurité importante, qui s'explique par l'affinité sélective plus élevée de l'albendazole pour la β -tubuline parasitaire que pour la β -tubuline des mammifères.

Dans l'ensemble, le CVMP a conclu que la recommandation d'une dose de 7,5 mg/kg PV en vue d'une utilisation chez les espèces animales cibles (ovins) ne soulève aucune préoccupation en matière de sécurité chez l'animal cible. Cette conclusion est en outre étayée par le fait qu'une dose de 7,5 mg/kg PV est déjà autorisée pour le traitement de *Fasciola hepatica* chez les ovins pour l'ensemble des médicaments vétérinaires concernés par la présente procédure de saisine.

Sécurité de l'utilisateur

Aucune étude toxicologique relative à la sécurité de l'utilisateur ni aucune évaluation révisée du risque pour l'utilisateur n'ont été présentées par les titulaires d'AMM, ces éléments n'étant pas inclus dans le périmètre des questions posées par le CVMP dans le cadre de la présente procédure de saisine.

Toutefois, la sécurité de l'utilisateur constitue l'un des aspects de sécurité devant être pris en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments vétérinaires.

Étant donné que la dose recommandée de 7,5 mg d'albendazole/kg PV chez les ovins pour traiter les infections causées par les NGI est déjà autorisée pour l'ensemble des médicaments vétérinaires concernés par la présente procédure de saisine pour une autre indication (à savoir le traitement des infections causées par les douves du foie chez les ovins), la sécurité de l'utilisateur a déjà été évaluée et est couverte par les autorisations existantes. Dès lors, l'augmentation de la dose à 7,5 mg/kg PV pour traiter les infections causées par les NGI ne devrait pas entraîner de préoccupations supplémentaires en matière de sécurité de l'utilisateur.

Sécurité environnementale

Des réponses ont été reçues de la part de trois titulaires d'AMM, à savoir une évaluation des risques environnementaux (ERE) ainsi que les études et références correspondantes. Les données présentées ont été évaluées par le CVMP en termes de validité scientifique et d'adéquation réglementaire au regard des exigences relatives aux études et à l'évaluation des risques environnementaux conformément aux lignes directrices en vigueur. Par conséquent, seules les données issues d'études fiables et valides répondant à ces critères ont été prises en compte dans le cadre de l'évaluation du CVMP.

Compte tenu des données fournies par les titulaires d'AMM, aucun risque pour l'environnement aquatique n'a été identifié. En revanche, un risque pour l'environnement terrestre, et plus particulièrement pour la faune coprophage, a pu être mis en évidence dans le cadre de l'utilisation de l'albendazole chez les ovins selon le schéma posologique recommandé dans la présente procédure (7,5 mg/kg PV, dose unique).

Le CVMP a évalué les données de l'ERE soumises par les titulaires d'AMM, comme demandé dans le cadre de cette procédure de saisine, afin d'anticiper les conséquences d'une éventuelle recommandation d'une nouvelle dose par le Comité. Néanmoins, étant donné que la dose recommandée par le CVMP pour les indications d'infections causées par les NGI est déjà autorisée pour une autre indication dans l'ensemble des médicaments vétérinaires concernés (c'est-à-dire qu'aucune dose précédemment non autorisée n'a été recommandée), le CVMP n'a pas poursuivi l'examen des données de l'ERE dans le cadre de la présente procédure de saisine et a conclu qu'aucun nouveau risque environnemental, au-delà de ceux déjà connus, n'avait été identifié pour la dose proposée.

Rapport bénéfice/risque

Bénéfice thérapeutique direct

L'albendazole est un anthelminthique à large spectre bien établi appartenant aux benzimidazoles. Son mode d'action est bien caractérisé et repose sur une liaison sélective à la β -tubuline des helminthes sensibles, entraînant une perturbation de la formation des microtubules, une altération de l'absorption du glucose, un épuisement énergétique et, finalement, la mort des parasites.

Il est utilisé pour traiter diverses infections parasitaires intestinales, notamment les infections gastro-intestinales causées par les nématodes, les strongles pulmonaires et les cestodes, ainsi que pour traiter les infestations par douves du foie adultes.

Les médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole relevant du périmètre de la présente procédure de saisine sont utilisés depuis plusieurs décennies chez les ovins pour traiter efficacement un large éventail d'infections causées par les nématodes gastro-intestinaux.

Bénéfices supplémentaires

Les médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole sont bien tolérés et n'entraînent aucun effet indésirable systémique grave chez l'espèce animale cible (ovins).

Évaluation du risque

La qualité ne relevait pas du périmètre de la présente procédure de saisine et n'a donc fait l'objet d'aucune évaluation spécifique.

Pour les médicaments vétérinaires concernés par la présente procédure de saisine, un risque lié à un schéma posologique inapproprié a été identifié, à savoir des doses trop faibles au regard de leur indication contre les nématodes gastro-intestinaux.

Le risque associé à un schéma posologique inapproprié est lié au risque accru de développement d'une résistance aux anthelminthiques. La résistance anthelminthique à l'albendazole est bien décrite.

Dans l'ensemble, les données disponibles semblent indiquer que, motivé par les préoccupations liées à la résistance, l'ajustement de la dose à 7,5 mg d'albendazole/kg PV chez les espèces animales cibles (ovins) pour traiter les infections causées par les nématodes gastro-intestinaux ne devrait avoir aucune incidence sur la sécurité des animaux cibles, la sécurité de l'utilisateur ou la sécurité du consommateur, ni générer de nouvelles questions en matière de sécurité environnementale. Cette conclusion est en outre étayée par le fait que les doses de 7,5 mg d'albendazole/kg PV sont déjà autorisées dans l'ensemble des médicaments vétérinaires concernés pour une autre indication, à savoir le traitement des infestations à *Fasciola hepatica* chez les ovins.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

L'ajustement de la dose à 7,5 mg d'albendazole/kg PV chez les ovins pour le traitement des infections causées par les nématodes gastro-intestinaux permet de réduire les risques liés à une efficacité insuffisante et est considéré comme susceptible de retarder le développement d'une résistance aux anthelminthiques.

Parmi les mesures supplémentaires de gestion des risques figure l'insertion, dans les informations sur le produit, de mises en garde décrivant des stratégies complémentaires, notamment la prévention du sous-dosage, le maintien d'une population refuge, le traitement ciblé sélectif et le suivi parasitologique régulier. Ces mesures sont essentielles pour ralentir la sélection et la propagation des populations de nématodes résistants.

En outre, étant donné que la dose recommandée de 7,5 mg d'albendazole/kg PV est déjà autorisée dans l'ensemble des médicaments vétérinaires concernés pour une autre indication, aucune mesure supplémentaire d'atténuation des risques concernant la sécurité du consommateur, la sécurité de l'animal cible, la sécurité de l'utilisateur ou la sécurité environnementale n'a été jugée nécessaire.

Toutes les mesures d'atténuation des risques déjà contenues dans les informations sur le produit des médicaments vétérinaires concernés seront maintenues.

Évaluation du rapport global bénéfice/risque

Les médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole en tant que substance active unique présentés sous forme de suspension orale sont considérés comme efficaces contre divers parasites chez les espèces animales cibles (ovins).

L'albendazole est un anthelminthique à large spectre appartenant aux benzimidazoles. Comme pour tout autre anthelminthique, l'albendazole doit être utilisé avec prudence et uniquement en cas de nécessité médicale. En outre, il convient d'éviter toute utilisation inutile, toute période de traitement trop longue et tout sous-dosage.

Dans l'ensemble, à la suite de l'évaluation de la totalité des données disponibles, le CVMP a conclu que, dans les conditions actuelles d'utilisation sur le terrain en Europe, les doses autorisées d'albendazole ou les limites de dose inférieures de 3,75 à 5,0 mg/kg PV pour traiter les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins ne garantissaient plus une efficacité constante et fiable et pouvaient accentuer le développement d'une résistance à l'albendazole. Par conséquent, un ajustement de la dose à 7,5 mg d'albendazole/kg PV est considéré comme nécessaire afin de garantir l'efficacité du traitement pour l'indication précitée et de contribuer à retarder le développement de la résistance aux anthelminthiques.

Il est par ailleurs recommandé d'insérer des mises en garde appropriées dans les informations sur le produit, à titre de mesure complémentaire de gestion des risques, afin d'atténuer davantage l'apparition et la propagation de populations de nématodes résistants.

La dose recommandée de 7,5 mg d'albendazole/kg PV est déjà autorisée pour une autre indication dans l'ensemble des médicaments vétérinaires concernés et aucun nouveau risque n'a été identifié en ce qui concerne la sécurité de l'animal cible, la sécurité du consommateur, la sécurité de l'utilisateur ou la protection de l'environnement.

Conclusion sur le rapport bénéfice-risque

Compte tenu des motifs de la procédure de saisine et des données disponibles soumises par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, le CVMP a conclu que, pour les médicaments vétérinaires concernés, le rapport bénéfice/risque global demeure favorable, sous réserve des modifications recommandées indiquées dans les informations sur le produit (voir annexe III).

Motifs de la modification des informations sur le produit (résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice)

Considérant ce qui suit:

- Le CVMP a examiné la procédure de saisine au titre de l'article 82 du règlement (UE) 2019/6 concernant les médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole en tant que substance active unique présentés sous forme de suspension orale et autorisés à des doses ou limites de dose inférieures de 3,75 à 5 mg d'albendazole/kg PV, afin de garantir une efficacité adéquate contre les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins tout en limitant le risque de développement d'une résistance à l'albendazole.
- Le CVMP a examiné les données disponibles à l'appui du schéma posologique, de la déplétion des résidus, du risque environnemental, de la sécurité de l'animal cible et du risque de résistance aux antiparasitaires.

- Le CVMP a noté que les médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole en tant que substance active unique présentés sous forme de suspension orale pour les ovins étaient autorisés depuis plusieurs décennies.
- Le CVMP a considéré que l'albendazole était une substance anthelminthique à large spectre appartenant à la classe des benzimidazoles. Les médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole sont largement utilisés depuis plusieurs décennies chez les bovins, les ovins, les caprins, les porcins, les lapins, les oiseaux, les chiens et les chats. Chez les ruminants, en particulier chez les ovins, les médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole sont utilisés pour traiter les infections causées par les nématodes gastro-intestinaux (NGI), les strongles pulmonaires, les cestodes et les douves du foie adultes. Toutefois, l'apparition d'une résistance aux benzimidazoles chez les NGI des ovins a été rapportée dans toute l'Europe.
- Le CVMP a examiné quel schéma posologique (dose, intervalle entre les administrations et durée du traitement) serait approprié pour les médicaments vétérinaires autorisés à des doses ou limites de dose inférieures de 3,75 à 5 mg d'albendazole/kg PV, afin de garantir une efficacité adéquate contre les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins tout en limitant le risque de développement d'une résistance à l'albendazole.
- Au vu des considérations qui précèdent et sur la base des données disponibles, le CVMP a conclu que les doses des médicaments vétérinaires en question doivent être révisées.
- Afin de minimiser le risque de développement d'une résistance à l'albendazole et de garantir une efficacité maximale, le CVMP a recommandé une dose de 7,5 mg d'albendazole/kg PV pour le traitement des infections causées par les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins. Cet ajustement optimise l'efficacité sans compromettre la sécurité et est conforme aux bonnes pratiques parasitologiques visant à retarder le développement de la résistance aux anthelminthiques.
- Motivé par des préoccupations liées à la résistance, l'ajustement de la dose à 7,5 mg d'albendazole/kg PV chez les espèces animales cibles (ovins) pour traiter les infections causées par les nématodes gastro-intestinaux ne devrait avoir aucune incidence sur la sécurité des animaux cibles, des utilisateurs ou des consommateurs, ni générer de nouvelles questions en matière de sécurité environnementale. Cette conclusion est en outre étayée par le fait qu'une dose de 7,5 mg d'albendazole/kg PV est déjà autorisée dans l'ensemble des médicaments vétérinaires concernés pour une autre indication, à savoir le traitement des infestations à *Fasciola hepatica* chez les ovins.
- Le CVMP a estimé qu'il était pertinent d'ajouter aux informations sur le produit des mises en garde appropriées, à titre de mesure complémentaire de gestion des risques, afin d'atténuer davantage l'apparition et la propagation de populations de nématodes résistants.

Avis du CVMP

En conséquence, le CVMP considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole en tant que substance active unique présentés sous forme de suspension orale pour les ovins demeure favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit telles que décrites à l'annexe III.

Par conséquent, le CVMP recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires contenant de l'albendazole en tant que substance active unique présentés sous forme de suspension orale et destinés aux ovins.

Annexe III

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit

Remarque:

Les modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit résultent de la procédure de saisine.

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit

Les informations sur le produit existantes seront modifiées (insertion, remplacement ou suppression d'un texte, s'il y a lieu) afin de prendre en compte les libellés convenus, fournis ci-après.

A. Résumé des caractéristiques du produit

3.4 Mises en garde particulières (modèle QRD v9.1)/**4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible** (modèle QRD v8.2)

Ajouter la recommandation suivante à tous les médicaments vétérinaires et remplacer le libellé obsolète existant (le cas échéant) par ce texte:

L'utilisation injustifiée de médicaments vétérinaires antiparasitaires peut accroître la pression sélective de résistance et entraîner une baisse de l'efficacité. Pour chaque troupeau, la décision d'utiliser le médicament vétérinaire doit être fondée soit sur la confirmation de l'espèce et de la charge parasitaires, soit sur une évaluation du risque d'infection tenant compte des caractéristiques épidémiologiques.

Une utilisation répétée sur une période prolongée, en particulier lorsqu'elle implique des substances appartenant à la même classe, augmente le risque de développement d'une résistance. Au sein d'un troupeau, le maintien de populations refuges sensibles est essentiel pour réduire ce risque. Les traitements systématiques à intervalles réguliers ainsi que le traitement de l'ensemble du troupeau doivent être évités. Il convient plutôt, lorsque cela est possible, de ne traiter que des animaux ou sous-groupes d'animaux sélectionnés (traitement sélectif ciblé). Cette approche doit être associée à des mesures appropriées de gestion des élevages et des pâtures. La stratégie de traitement appropriée pour chaque troupeau doit être définie en concertation avec le vétérinaire responsable.

Chez les petits ruminants à travers l'Europe, une résistance aux benzimidazoles (y compris à l'albendazole) a été rapportée chez *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* et *Trichostrongylus* spp. Chez *H. contortus*, une multirésistance aux benzimidazoles, aux imidazothiazoles et aux lactones macrocycliques a été signalée, ainsi qu'une résistance croisée à l'ensemble des benzimidazoles.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire devrait tenir compte, lorsqu'elles sont disponibles, des informations locales relatives à la sensibilité des parasites cibles.

En cas de suspicion de résistance, il est recommandé de procéder à des investigations complémentaires au moyen d'une méthode diagnostique appropriée (par exemple, un test de réduction de l'excrétion fécale).

En cas de résistance confirmée, il convient d'en informer le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou les autorités compétentes.

3.9 Voies d'administration et posologie (modèle QRD v9.1)/**4.9 Posologie et voie d'administration** (modèle QRD v8.2)

Remplacer, pour tous les médicaments vétérinaires, le schéma posologique actuel pour traiter les infections causées par les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins, par le libellé suivant:

Ovins:

Nématodes gastro-intestinaux: 7,5 mg d'albendazole par kilo de poids vif en une seule administration.

Lorsque des types spécifiques de nématodes sont mentionnés dans les informations sur le produit de certains médicaments vétérinaires, ces mentions doivent être conservées.

Les recommandations spécifiques relatives au schéma posologique pour le traitement des infections causées par les douves du foie et les strongles pulmonaires doivent être maintenues, le cas échéant.

Ajouter la recommandation suivante à tous les médicaments vétérinaires et remplacer le libellé obsolète existant (le cas échéant) par ce texte:

Un sous-dosage peut entraîner une utilisation inefficace et favoriser le développement d'une résistance.

Afin de garantir une posologie appropriée, le poids vif doit être déterminé aussi précisément que possible.

Il convient de vérifier soigneusement la précision du dispositif de dosage.

C. Notice

6. Mises en garde particulières (modèle QRD v9.0)/12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S) (modèle QRD v8.2)

Mises en garde particulières: (modèle QRD v9.0)/Précautions particulières pour chaque espèce cible (modèle QRD v8.2)

Ajouter la recommandation suivante à tous les médicaments vétérinaires et remplacer le libellé obsolète existant (le cas échéant) par ce texte:

L'utilisation injustifiée de médicaments vétérinaires antiparasitaires peut accroître la pression sélective de résistance et entraîner une baisse de l'efficacité. Pour chaque troupeau, la décision d'utiliser le médicament vétérinaire doit être fondée soit sur la confirmation de l'espèce et de la charge parasitaires, soit sur une évaluation du risque d'infection tenant compte des caractéristiques épidémiologiques.

Une utilisation répétée sur une période prolongée, en particulier lorsqu'elle implique des substances appartenant à la même classe, augmente le risque de développement d'une résistance. Au sein d'un troupeau, le maintien de populations refuges sensibles est essentiel pour réduire ce risque. Les traitements systématiques à intervalles réguliers ainsi que le traitement de l'ensemble du troupeau doivent être évités. Il convient plutôt, lorsque cela est possible, de ne traiter que des animaux ou sous-groupes d'animaux sélectionnés (traitement sélectif ciblé). Cette approche doit être associée à des mesures appropriées de gestion des élevages et des pâtures. La stratégie de traitement appropriée pour chaque troupeau doit être définie en concertation avec le vétérinaire responsable.

Chez les petits ruminants à travers l'Europe, une résistance aux benzimidazoles (y compris à l'albendazole) a été rapportée chez *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* et *Trichostrongylus* spp. Chez *H. contortus*, une multirésistance aux benzimidazoles, aux imidazothiazoles et aux lactones macrocycliques a été signalée, ainsi qu'une résistance croisée à l'ensemble des benzimidazoles.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire devrait tenir compte, lorsqu'elles sont disponibles, des informations locales relatives à la sensibilité des parasites cibles.

En cas de suspicion de résistance, il est recommandé de procéder à des investigations complémentaires au moyen d'une méthode diagnostique appropriée (par exemple, un test de réduction de l'excrétion fécale).

En cas de résistance confirmée, il convient d'en informer le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou les autorités compétentes.

8. Posologie pour chaque espèce, voies et mode d'administration
(modèle QRD v9.0)/**8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION** (modèle QRD v8.2)

Remplacer, pour tous les médicaments vétérinaires, le schéma posologique actuel pour traiter les infections causées par les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins, par le libellé suivant:

Ovins:

Nématodes gastro-intestinaux: 7,5 mg d'albendazole par kilo de poids vif en une seule administration.

Lorsque des types spécifiques de nématodes sont mentionnés dans les informations sur le produit de certains médicaments vétérinaires, ces mentions doivent être conservées.

Les recommandations spécifiques relatives au schéma posologique pour le traitement des infections causées par les douves du foie et les strongles pulmonaires doivent être maintenues, le cas échéant.

Ajouter la recommandation suivante à tous les médicaments vétérinaires et remplacer le libellé obsolète existant (le cas échéant) par ce texte:

Un sous-dosage peut entraîner une utilisation inefficace et favoriser le développement d'une résistance.

Afin de garantir une posologie appropriée, le poids vif doit être déterminé aussi précisément que possible.

Il convient de vérifier soigneusement la précision du dispositif de dosage.