

Prilog I.

Popis nacionalno odobrenih veterinarsko-medicinskih proizvoda

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Austrija	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Austrija	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Bugarska	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Bugarska	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Bugarska	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Bugarska	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendazol	25 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce, koze	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Bugarska	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Bugarska	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Hrvatska	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Hrvatska	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Hrvatska	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Cipar	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce, koze	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Cipar	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Cipar	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Češka Republika	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Češka Republika	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	25 mg/ml	oralna suspenzija	ovce	kroz usta
Češka Republika	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	ovce	kroz usta
Češka Republika	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Češka Republika	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Češka Republika	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Danska	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	19 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Danska	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Estonija	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Estonija	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Francuska	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Francuska	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazol	19 mg/ml	oralna suspenzija	ovce, koze	kroz usta
Njemačka	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Njemačka	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Grčka	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazol	5 mg/100 ml	oralna suspenzija	goveda (calf), ovce, koze	kroz usta
Grčka	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazol	25 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Grčka	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Grčka	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Grčka	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Grčka	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	2.5 mg/100 ml	oralna suspenzija	goveda (calf), ovce, koze	kroz usta
Grčka	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce, koze	kroz usta
Grčka	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	19 mg/ml	oralna suspenzija	goveda (calf), ovce, koze	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Grčka	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce, koze	kroz usta
Grčka	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	25 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce, koze	kroz usta
Mađarska	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	25 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Mađarska	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Mađarska	Industrial Veterinaria S.A., Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Mađarska	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazol	19 mg/ml	oralna suszpenzija	ovce	kroz usta
Mađarska	C&H Generics Limited Seville House, 5 New Dock Street, The Docks, Galway, H91 CKV0, Co. Galway, Ireland	Chanalben 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió juhok részére A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	oralna suszpenzija	ovce	kroz usta
Mađarska	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homokosor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suszpenzija	goveda, ovce	kroz usta
Irska	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazol	25 mg/ml	oralna suszpenzija	goveda, ovce	kroz usta
Irska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Endospec 100 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suszpenzija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Irska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogan SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	25 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Irska	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Irska	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Irska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Flexiben 100 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Irska	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazol	25 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Irska	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Endospec 25 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazol	25 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Irska	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Italija	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Italija	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 50 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	50 mg/ml	oralna suspensija	goveda, ovce	kroz usta
Italija	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	albendazol	19 mg/ml	oralna suspensija	goveda, ovce	kroz usta
Italija	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 100 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	oralna suspensija	goveda, ovce	kroz usta
Italija	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 19 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	19 mg/ml	oralna suspensija	goveda, ovce	kroz usta
Italija	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspensija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Italija	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspensija	goveda, ovce	kroz usta
Italija	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	oralna suspensija	goveda, ovce	kroz usta
Latvija	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	oralna suspensija	goveda, ovce	kroz usta
Latvija	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	oralna suspensija	goveda, ovce	kroz usta
Litva	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspensija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Litva	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Norveška	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	albendazol	19 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Poljska	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Poljska	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Poljska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 025-676 Warszawa Poland	Valbazen 10%, 10 g/100 ml zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Poljska	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Portugal	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29, 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Portugal	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
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	albendazol	19 mg/ml	oralna suspenzija	ovce	kroz usta
Portugal	Iapsa Portuguesa pecuaria, LDA. Av. Do Atlântico nº 16 11º Piso – Escritório 12 1990-019 Lisboa Portugal	Sinvermin 28,5 mg/ml suspensão oral para ovinos e caprinos	albendazol	28.5 mg/ml	oralna suspenzija	ovce, koze	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Rumunjska	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Rumunjska	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazol	25 mg/ml	oralna suspenzija	ovce	kroz usta
Rumunjska	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce, koze, wild ruminants	kroz usta
Rumunjska	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazol	25 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce, koze	kroz usta
Rumunjska	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Rumunjska	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Rumunjska	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce, koze	kroz usta
Rumunjska	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce, koze, camel	kroz usta
Rumunjska	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	albendazol	2.5 mg/100 ml	oralna suspenzija	goveda, ovce, koze	kroz usta
Rumunjska	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Slovačka Republika	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml peroralna suspenzia	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Slovačka Republika	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Slovačka Republika	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml peroralna suspenzia	albendazol	19 mg/ml	oralna suspenzija	ovce	kroz usta
Slovačka Republika	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Slovačka Republika	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml peroralna suspenzia	albendazol	25 mg/ml	oralna suspenzija	ovce	kroz usta
Slovenija	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Slovenija	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Španjolska	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Španjolska	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	albendazol	25 mg/ml	oralna suspenzija	ovce	kroz usta
Španjolska	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazol	20 mg/ml	oralna suspenzija	ovce	kroz usta
Španjolska	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	albendazol	28.5 mg/ml	oralna suspenzija	ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Španjolska	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazol	19 mg/ml	oralna suspenzija	ovce	kroz usta
Španjolska	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensión oral para ovino y caprino	albendazol	20 mg/ml	oralna suspenzija	ovce, koze	kroz usta
Španjolska	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Švedska	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazol	19 mg/ml	oralna suspenzija	ovce	kroz usta
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazol	25 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazol	10 % w/v	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 10% w/v oral suspension for cattle and sheep	albendazol	10 % w/v	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 2.5% w/v oral suspension for cattle and sheep	albendazol	2.5 % w/v	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta

Država članica EU-a / EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinja	Put primjene
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta
Ujedinjena Kraljevina (Sjeverna Irska)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	oralna suspenzija	goveda, ovce	kroz usta

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu informacija o veterinarskom lijeku

Cjelokupni sažetak znanstvene ocjene veterinarskih lijekova koji sadrže albendazol kao jedinu djelatnu tvar u obliku oralne suspenzije za ovce (vidjeti Prilog I.)

Uvod

Albendazol je antihelmintik širokog spektra iz razreda benzimidazola. U osjetljivih parazita benzimidazoli prekidaju mikrotubularni transportni sustav unutar stanice jer se selektivno vežu i oštećuju tubulin te sprječavaju polimerizaciju tubulina, što dovodi do inhibiranja stvaranja mikrotubula (Plumb, 2005.)¹.

Veterinarski lijekovi koji sadrže albendazol desetljećima se upotrebljavaju u goveda, ovaca, koza, svinja, kunića, ptica, pasa i mačaka. U preživača, a posebno u ovaca, veterinarski lijekovi koji sadrže albendazol koriste se za liječenje od gastrointestinalnih (GIT) nematoda, plućnih vlasaca, trakavica i odraslih jetrenih metilja. Međutim, diljem Europe prijavljena je nova rezistencija gastrointestinalnih nematoda u ovaca na benzimidazol (Borgsteede i dr., 2007.², Cernanská i dr., 2006.³, Kaplan i Vidyashankar, 2012.⁴, Scheuerle i dr., 2009.⁵).

Tijekom nedavnog decentraliziranog postupka (ES/V/0431/001/DC) u skladu s člankom 18. Uredbe (EU) 2019/6, primijećeno je da na tržištu postoji nekoliko veterinarskih lijekova, uključujući „Valbazen 1,9% Suspension zum Eingeben für Schafe“, referentni lijek u prethodno navedenom decentraliziranom postupku, koji su indicirani za liječenje od gastrointestinalnih nematoda u ovaca dozama od 3,75 mg – 5 mg albendazola/kg tjelesne težine ili dozama nižih graničnih vrijednosti. Štoviše, u nizu znanstvenih publikacija upozorava na to da doze albendazola do 5 mg/kg tjelesne težine mogu predstavljati ozbiljan rizik od nedovoljne djelotvornosti protiv gastrointestinalnih nematoda u ovaca (Borgsteede i dr., 2007.², Cernanská i dr., 2006.³, Claerebout i dr., 2020.⁶, Domke i dr., 2012.^{a7}, Höglund i dr., 2022.⁸, Kowal i dr., 2016.⁹, Scheuerle i dr., 2009.⁵, Untersweg i dr., 2021.¹⁰, Vineer i dr., 2020.¹¹, Voigt i dr., 2022.¹², a usto i od selekcije na temelju rezistencije na albendazol u kontekstu rezistencije na benzimidazol koja je već prisutna kod gastrointestinalnih nematoda u ovaca u Europi.

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

² Borgsteede, F. H. M., Dercksen, D. D. i Huijbers, R., Doramectin and albendazole resistance in sheep in the Netherlands, *Veterinary Parasitology* 144, 2007., str. 180–183.

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

⁴ Kaplan, R. M. i Vidyashankar, A. N., An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance, *Veterinary Parasitology* 186, 2012., str. 70–78.

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

⁶ Claerebout, E., Wilde, N. D., Mael, E.V., Casaert, S., Velde, F. V., Roeber, F., Veloz, P. V., Levecke, B. i 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. 2012.a

⁸ Höglund, J., Baltrusis, P., Enweji, N. i 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), 2016., str. 119–123, Plumb, D. C., 6. izdanje, 2008., str. 17–19.

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

¹¹ Vineer, H. R., Morgan, E.R., Hertzberg, H., Bartle, D.J., Bosco, A., Charlier, J., Chartier, C., Claerebout, E., de Waal, T., Hendrickx, G., Hinney, B., Höglund, J., Jezek, J., Kasny, M., Keane, O. M., Martinez-Valladares, M., Mateus, T.L., McIntyre, J., Mickiewicz, M., Munoz, A. M., Phitian, C. J., Ploeger, A.V., Skuce, P. J., Simin, S., Sotiraki, S., Spinu, M., Stuen, S., Thamsborg, S. M., Vadlejch, J., Várady, M., von Samson-Himmelstjerna, G. i Rinaldi, L., Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database, *Parasite* 27, 2020., str. 69,

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

Nadalje, Njemačka je primijetila da doze veterinarskih lijekova koji sadrže albendazol, a primjenjuju se protiv gastrointestinalnih nematoda u ovaca, nisu usklađene unutar Europske unije i kreću se u rasponu od 3,75 do 15 mg albendazola po kg tjelesne težine.

Iz prethodno navedenih razloga Njemačka je smatrala da je potrebno pregledati veterinarske lijekove koji sadrže albendazol kao jedinu djelatnu tvar u obliku oralnih suspenzija i indicirani su protiv gastrointestinalnih nematoda u ovaca, u dozama od 3,75 mg do 5 mg albendazola/kg tjelesne težine ili dozama nižih graničnih vrijednosti. Stoga je Njemačka uputila predmet Odboru za veterinarske lijekove (CVMP) Agencije u skladu s člankom 82. Uredbe (EU) 2019/6 u interesu Unije.

Cilj tog pregleda bio je osigurati sigurnu i učinkovitu primjenu tih veterinarskih lijekova i izbjeći nepotrebne rizike povezane s razvojem antiparazitske rezistencije. Osim toga, Njemačka je također smatrala potrebnim ocijeniti ispitivanja rezidua, ispitivanja neškodljivosti za ciljne životinje i ispitivanja sigurnosti za okoliš jer moguće povećanje preporučene doze može utjecati na sigurnost potrošača, ciljnih životinja i okoliša.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

U tom je postupku Odbor trebao razmotriti koji je režim doziranja (tj. brzina primjene doze, interval doziranja i trajanje liječenja) albendazola potreban kako bi se osigurala odgovarajuća djelotvornost dotičnih veterinarskih lijekova protiv gastrointestinalnih nematoda u ovaca i istodobno ograničio rizik od razvoja rezistencije na albendazol. Ako se smatralo da je potrebna promjena režima doziranja, trebalo je razmotriti i utvrđivanje odgovarajuće karencije za ovce i procjenu mogućeg učinka nove preporučene doze na sigurnost ciljnih životinja, kao i procjenu rizika koje ti veterinarski lijekovi predstavljaju za okoliš. Na temelju tog zahtjeva CVMP je smatrao da je potrebno procijeniti i mogući učinak svih predloženih izmjena režima doziranja na sigurnost korisnika.

Deset nositelja odobrenja za stavljanje u promet dostavilo je odgovore na popis pitanja CVMP-a u ovom arbitražnom postupku (postupku upućivanja). Dok su neki nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili opsežnu dokumentaciju, kompletne relevantne literature i sažetke, drugi su dostavili samo ograničene informacije, uglavnom svedene na kvalitativni i kvantitativni sastav njihovih veterinarskih lijekova.

Znatan dio dostavljenih vlasničkih i objavljenih ispitivanja proveden je prije više od 15 do 20 godina te je odražavao znanstvene standarde, obrasce osjetljivosti parazita i stanje rezistencije u trenutku prvobitnog odobrenja. S druge strane, bilo je dostupno relativno malo terenskih ispitivanja koja se posebno odnose na trenutačnu djelotvornost albendazola u odobrenim dozama.

Kako bi se olakšala kritička procjena i potkrijepilo određivanje učinkovite doze, CVMP je pronašao dodatne referencije u objavljenim radovima.

Zbog zabrinutosti u pogledu ograničene relevantnosti povijesnih podataka, za procjenu djelotvornosti u trenutačnoj situaciji u obzir su uzeti samo literatura i terenska ispitivanja (uključujući utvrđivanje doze i terenska ispitivanja za potvrdu doze) objavljena odnosno provedena od 2011. nadalje. Uključene su i dodatne referencije koje je pronašao CVMP. Budući da je, zbog pojave rezistencije, cilj procjene bio ocijeniti sadašnju djelotvornost albendazola u dozama od 3,75 – 5 mg/kg tjelesne težine ili dozama nižih graničnih vrijednosti, CVMP je svoju procjenu ograničio na podatke dobivene u posljednjih 15 godina. Iako za antiparazitske veterinarske lijekove nije definirano službeno vremensko ograničenje, za razliku od antibiotika za koje je u smjernicama CVMP-a za procjenu rizika za javno zdravlje od antimikrobne rezistencije zbog primjene antimikrobnog veterinarskog lijeka u životinjskih

vrsta koje se koriste za proizvodnju hrane (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³ definirano razdoblje od 5 godina, CVMP je nastojao postići ravnotežu između starosti i znanstvene relevantnosti dostupnih dokaza, izbjegavajući pritom isključivanje prekomjernog broja referencija. To je dovelo do prihvatanja vremenskog okvira od 15 godina.

Smatra se da povijesni podatci podržavaju karakterizaciju farmakokinetike, sigurnosti primjene i općih obrazaca djelotvornosti, ali su od ograničene važnosti za procjenu trenutačne djelotvornosti i rezistencije.

CVMP je ocijenio podatke koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet i dodatnu literaturu koju je pronašao CVMP za veterinarske lijekove u obliku oralnih suspenzija odobrene za liječenje od gastrointestinalnih nematoda u ovaca koji sadrže albendazol u dozama od 3,75 – 5 mg/kg tjelesne težine ili dozama nižih graničnih vrijednosti.

Kvalitativni i kvantitativni sastav

Osam nositelja odobrenja za stavljanje u promet dostavilo je kvalitativni i kvantitativni sastav svojih veterinarskih lijekova, a sedam od njih dostavilo je i odgovarajuće specifikacije lijeka.

Iako se formulacije veterinarskih lijekova razlikuju u pogledu sastava i specifikacija pomoćnih tvari, svi veterinarski lijekovi sadrže istu djelatnu tvar i primjenjuju se istim putem primjene.

Većina navedenih pomoćnih tvari općenito se smatra farmakološki neaktivnima, tj. u dostavljenim sastavima nisu utvrđene pomoćne tvari koje utječu na bioraspoloživost nakon oralne primjene. Na temelju toga nije se očekivalo da će te pomoćne tvari utjecati na apsorpciju, distribuciju, metabolizam ili izlučivanje djelatne tvari ili da imaju znatne učinke na bioraspoloživost i farmakokinetiku povezane s formulacijom.

Međutim, uzimajući u obzir poznata svojstva određenih pomoćnih tvari prisutnih u nekim formulacijama, mogući učinak na farmakokinetički profil nije se mogao u potpunosti isključiti. Međutim, dotične formulacije stavljaju se na tržište već dugi niz godina i u nekim su slučajevima potkrijepljene farmakokinetičkim podacima specifičnim za lijek (vidjeti dio o farmakokinetici u nastavku).

S obzirom na veliku prisutnost tih veterinarskih lijekova na tržištu, nije se očekivalo da će se bilo kakav hipotetski utjecaj na farmakokinetiku povezan s pomoćnom tvari pretvoriti u klinički relevantan utjecaj na djelotvornost. Stoga se smatralo da opažene razlike u sastavu pomoćnih tvari nemaju klinički relevantan učinak na sistemsku izloženost, a CVMP je smatrao znanstveno opravdanim izvesti i primijeniti ujednačeni režim doziranja za sve formulacije veterinarskih lijekova. Iako nisu svi nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili sastav i specifikacije svojih veterinarskih lijekova, nije se očekivalo da će nedostatak tih podataka utjecati na ukupnu procjenu ili donesene zaključke.

Farmakokinetika

Pet nositelja odobrenja za stavljanje u promet dostavilo je informacije o farmakokinetici peroralno primijenjenog albendazola, koje su uključivale vlasničke podatke i upućivanja na podatke iz objavljene znanstvene literature. Ukupno gledajući, vlasnička ispitivanja bila su relativno stara, što je u skladu s činjenicom da se veterinarski lijekovi koji sadrže albendazol odobravaju od 1960-ih. Međutim, starost ispitivanja općenito ne utječe na farmakokinetiku tvari; s vremenom su se možda samo poboljšale analitičke metode. Stoga su dostavljeni podatci smatrani valjanima u kontekstu ovog arbitražnog postupka.

¹³ Guideline on the assessment of the risk to public health from antimicrobial resistance due to the use of an antimicrobial veterinary medicinal product in food producing animal species (EMA/CVMP/AWP/706442/2013) - [link](#)

U nekim dostavljenim ispitivanjima ili publikacijama o farmakokinetici upotrebljavali su se čisti albendazol ili različiti odobreni veterinarski lijekovi koji kao djelatnu tvar sadrže albendazol. Treba napomenuti da su ispitivanja i publikacije rezultat rada različitih istraživača koji su ih, neovisno jedni o drugima, provodili na različitim lokacijama, koristeći se različitom opremom. Stoga varijabilnost farmakokinetičkih parametara unutar iste doze može biti posljedica različitih formulacija.

Podatci o bioekvivalenciji nisu upućivali na značajan utjecaj razlika u formulaciji na sistemsku izloženost kada su primijenjene identične doze. To je dokazano u ispitivanjima bioekvivalencije koja su dostavila dva nositelja odobrenja za stavljanje u promet (u kojima su procijenjene tri jačine od 7,5 mg/kg tjelesne težine odnosno dva veterinarska lijeka od 10 mg/kg tjelesne težine). U drugom ispitivanju procjenjivale su se farmakokinetika i djelotvornost dvaju odobrenih veterinarskih lijekova u dozi od 7,5 mg/kg tjelesne težine te je dokazana usporediva djelotvornost protiv *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis* i *N. battus*.

Osim toga, vlasnički podatci dopunjeni su upućivanjem na četiri rada (objavljena u razdoblju od 1991. do 2004.). U dvama ispitivanjima ocijenjena je farmakokinetika čistog albendazola, a ne odobrenih veterinarskih lijekova. Swarnkar i dr. (1998.)¹⁴ istraživali su farmakokinetiku peroralno i intraruminalno primijenjenog albendazola u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine i opazili povećanu bioraspoloživost albendazola primijenjenog intraruminalnim putem. Galtier i dr. (1991.)¹⁵ ispitivali su metaboličku razgradnju albendazola primijenjenog peroralno, intravenski ili intraruminalno u dozama do 3,8 mg/kg tjelesne težine te dokazali da se albendazol metabolizira uglavnom u jetri, bez obzira na put primjene.

U dvjema dodatnim publikacijama u zaraženim životinjama istražen je odnos između farmakokinetike albendazola u plazmi i njegove kliničke djelotvornosti. Moreno i dr. (2004.)¹⁶ ispitivali su dvije različite doze, 3,8 mg/kg tjelesne težine i 7,5 mg/kg tjelesne težine, te su opazili razmjern odnos između primijenjene doze albendazola i izmjerenih koncentracija njegova dva metabolita u plazmi. U odnosu na dozu od 3,8 mg/kg tjelesne težine, pri dozi od 7,5 mg/kg tjelesne težine za antihelmintski aktivni metabolit albendazol sulfoksid opažen je porast vrijednosti AUC-a u plazmi veći od 100 %. Veća i produljena koncentracija lijeka u plazmi izmjerena nakon primjene doze od 7,5 mg/kg tjelesne težine dovela je do poboljšanog obrasca djelotvornosti (procijenjeno i brojem jajašaca i brojem odraslih crva u fecesu) protiv većine ispitivanih gastrointestinalnih nematoda u usporedbi s liječenjem nižom dozom. Niska nematocidna aktivnost (< 24 %) opažena protiv ispitivanih gastrointestinalnih nematoda upućuje na visoku razinu rezistencije na albendazol u dozi od 3,8 mg/kg tjelesne težine. Zaključno, primjena veće doze mogla bi dovesti do veće izloženosti i poboljšanja djelotvornosti (što bi moglo biti važno za učinkovito liječenje najmanje osjetljivih helminata).

U drugom su ispitivanju Lanusse i dr. (1995.)¹⁷ karakterizirali kinetiku dispozicije albendazola, fenbendazola i oksfendazola u plazmi nakon njihove peroralne primjene (5 mg/kg tjelesne težine) u odraslih ovaca. Općenito, pokazalo se da je albendazol sulfoksid imao bržu apsorpciju i viši C_{max} od oksfendazola te se relativno brzo smanjio u plazmi, dosegnuvši nemjerljive koncentracije 60 sati nakon primjene albendazola.

Na temelju farmakokinetičkih podataka mogu se izvući važni zaključci. Poznato je da je albendazol predlijeak, a aktivni oblik je metabolit albendazol sulfoksid koji se stvara u jetri. Povećanje doze

¹⁴ Swarnkar, C. P., Sanyal, P.K., Singh, D., Khan, F. A. i Bhagwan, P.S., Comparative disposition kinetics of albendazole in sheep following oral and intraruminal administration, *Vet Res Commun.* prosinac 1998., 22(8), str. 545–551.

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

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

¹⁷ Lanusse, C. E., Gascon, L. H. i Bozhard, R. K., Comparative plasma disposition kinetics of albendazole, fenbendazole, oxfendazole and their metabolites in adult sheep, *J Vet Pharmacol Ther.* 18(3), 1995., str. 196–203.

albendazola u ovaca povezano je s povećanom izloženošću metabolitima u plazmi (Moreno i dr., 2004.)¹⁶. Nadalje, izravna veza između farmakokinetičkog obrasca lijeka i antihelmintske djelotvornosti protiv nematoda rezistentnih na benzimidazol u ovaca dokazana je u radu Morena i dr., (2004.)¹⁶. Iako to nije klasično farmakokinetičko ispitivanje, ipak je bilo moguće dokazati da je povećanje doze albendazola u ovaca jasno povezano s povećanom izloženošću metabolitima u plazmi i većom koncentracijom lijeka, što je dovelo do povećane djelotvornosti.

Režim doziranja odobrenih veterinarskih lijekova

S obzirom na interval doziranja, svi dotični veterinarski lijekovi odobreni su za jednokratnu primjenu, bez obzira na njihovu dozu. Dokumentacija koju su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet nije sadržavala dokaze koji bi upućivali na to da taj interval doziranja možda nije primjeren. Nadalje, u provedenom pretraživanju znanstvene literature nisu pronađeni podatci koji bi upućivali na to da bi alternativni interval doziranja omogućio bolju djelotvornost. Na temelju toga nema dokaza da jednokratna primjena nije primjerena. Stoga se o jednokratnoj primjeni albendazola više ne raspravlja, a daljnja ocjena režima doziranja usmjerena je na primjerenost razine doze.

Utvrđivanje doze / potvrda doze

Dostavljeno je nekoliko vlasničkih pretkliničkih ispitivanja o određivanju doze i potvrdi doze, od kojih su neka provedena na ovacama u terenskim uvjetima i vjerojatno potječu iz prvobitnih postupaka davanja odobrenja za stavljanje u promet. Budući da je većina veterinarskih lijekova obuhvaćenih ovim arbitražnim postupkom na tržištu već dugi niz godina, sva su dostavljena vlasnička ispitivanja bila starija od 22 godine.

U ispitivanjima su procijenjene doze albendazola od 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 ili 7,6 mg po kg tjelesne težine i obuhvaćale su različite gastrointestinalne nematode, uključujući najčešće rodove *Hamonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* i *Cooperia*. Ukupno gledajući, većina ispitivanja pokazala je stope djelotvornosti veće od 90 % za većinu gastrointestinalnih nematoda u vrijeme izdavanja odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet. Međutim, čak su i ta stara ispitivanja pokazala da su niske doze od 2,5, 3,5 i 3,8 mg/kg tjelesne težine postigle varijabilnu djelotvornost ispod potrebnog praga od 90 % protiv *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, odrasli), koji je, izgleda, gastrointestinalna nematoda najmanje osjetljiva na albendazol. Iako ispitivanja nisu provedena u skladu s postojećim smjernicama, većina njih smatrala se prihvatljivima u smislu plana ispitivanja.

Ispitivanje za potvrdu doze koje je proveo Zoetis oko 1991. pokazalo je da je doza od 7,6 mg albendazola po kg tjelesne težine dovoljno učinkovita protiv sojeva rezistentnih na tiabendazol (s vrijednostima djelotvornosti od 100 % i 99,7 % protiv *H. contortus* odnosno *T. colubriformis*), dok doza od 5,7 mg albendazola/kg tjelesne težine nije postigla dovoljan učinak (djelotvornost od 91 % i 89,6 % protiv *H. contortus* odnosno *T. colubriformis*). Iako je plan ispitivanja zastario i uključivao je male skupine liječenih životinja, rezultati se smatraju podupirućima.

U kasnijoj publikaciji Moreno i dr., 2004.¹⁶ ispitivali su djelotvornost dviju doza albendazola (3,8 i 7,5 mg/kg tjelesne težine) određivanjem broja jajašaca uz mjerenje metabolita albendazola u plazmi. Autori su zaključili da su više razine metabolita u plazmi povezane s većom djelotvornošću. Primjenom doze od 7,5 mg/kg tjelesne težine postignuto je veće smanjenje, odnosno 49,1 %, u ovaca zaraženih nematodima rezistentnima na benzimidazol, u usporedbi sa smanjenjem od 27 % nakon primjene doze od 3,8 mg/kg tjelesne težine. Unatoč velikoj varijaciji u vrijednostima djelotvornosti sa sličnim vrijednostima C_{max} , podatci koje su objavili Moreno i dr., 2004.¹⁶ upućuju na to da veće vrijednosti C_{max} dovode do povećane djelotvornosti, što se može postići primjenom veće doze albendazola. Razlike u

djelotvornosti mogu se pripisati različitim čimbenicima, kao što su umjetna ili prirodna infekcija, područje u kojem je ispitivanje provedeno i razina rezistencije parazita.

Budući da su ispitivanja provedena prije više od dva desetljeća i da se stoga nije mogla uzeti u obzir stvarna situacija u pogledu rezistencije, i dalje nije jasno u kojoj se mjeri podatci o djelotvornosti iz tih ispitivanja mogu primijeniti na trenutačnu situaciju. Iako je djelotvornost pri dozama u rasponu od 3,75 do 5 mg/kg tjelesne težine potvrđena u trenutku izdavanja odobrenja prije više od dvadeset godina, djelotvornost tih doza u to vrijeme nije obuhvaćena ovim arbitražnim postupkom.

Općenito, zaključci doneseni na temelju dostavljenih ispitivanja za određivanje i potvrdu doze možda više nisu valjani jer doze veće od 5 mg/kg tjelesne težine nisu ispitane, ispitivanja su starija od 20 godina i iz trenutačne perspektive imaju ograničenja po pitanju plana ispitivanja.

Djelotvornost/rezistencija

Mehanizmi rezistencije

Objavljeno je nekoliko publikacija o mehanizmima rezistencije, posebno o otkriću jednonukleotidnih polimorfizama (engl. *single nucleotide polymorphisms*, SNP) na kodonima 167, 198 i 200 gena β -tubulina u *Haemonchus contortus* (Barrère i dr., 2012.¹⁸, Claerebout i dr., 2020.⁶), *Teladorsagia circumcincta* (Esteban-Ballesteros i dr., 2017.¹⁹, Martínez-Valladares i dr., 2012.²⁰, Claerebout i dr., 2020.⁶) i *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros i dr., 2017.¹⁹, Claerebout i dr., 2020.⁶). SNP-ovi povezani s rezistencijom na benzimidazol dobro su okarakterizirani.

Rezistencija na benzimidazol u nematoda može biti posljedica mutacije gena koji kodira ciljno mjesto; međutim, čini se da ista mutacija ne uzrokuje rezistenciju na triklabendazol u trematode *Fasciola hepatica* (Wilkinson i dr., 2012.)²¹. Osim toga, u istoj vrsti crva različite mutacije mogu dovesti do rezistencije na isti antihelmintik. Na primjer, rezistenciju *Haemonchus contortus* na benzimidazol može uzrokovati mutacija fenilalanina u tirozin na položaju aminokiseline 200 u genu izotipa 1 β -tubulina (Kwa i dr., 1994.)²². Međutim, učestalost te točkaste mutacije koja uzrokuje rezistenciju (jednonukleotidni polimorfizam, SNP) znatno varira i može biti niska u populacijama rezistentnima na benzimidazol (James i dr., 2009.²³, Ghisi i dr., 2007.²⁴) koje imaju druge mutacije (npr. na kodonu 167). Iako genetska selekcija doprinosi rezistenciji, promjene u mehanizmima transporta lijekova ili promjene u metabolizmu lijeka unutar pojedine vrste crva također utječu na različite mehanizme rezistencije na isti antihelmintik (Blackhall i dr., 2008.²⁵, Vokral i dr., 2013.²⁶). P-glikoprotein, protein

¹⁸ Barrère, V., Alvarez, L., Suarez, G. i dr., 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.* 186(3-4), 2012., str. 344-349.

¹⁹ Esteban-Ballesteros, M., Rojo-Vázquez, F. A., Skuce, P. J., Melville, L., González-Lanza, C. i 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.* 13(1), 2017., str. 71.

²⁰ Martínez-Valladares, M., Famularo, M. R., Fernández-Pato, N., Cordero-Pérez, C., Castañón-Ordóñez, L. i Rojo-Vázquez, F. A., Characterization of a multidrug resistant *Teladorsagia circumcincta* isolate from Spain, *Parasitol Res.* 110(5), 2012., str. 2083-2087.

²¹ Wilkinson, R., Law, C. J., Hoey, E. M., Fairweather, I., Brennan, G. P. i Trudgett, A., An amino acid substitution in *Fasciola hepatica* P-glycoprotein from tricloabendazole-resistant and tricloabendazole-susceptible populations, *Mol Biochem Parasitol.* 186(1), 2012., str. 69-72.

²² Kwa, M. S., Veenstra, J. G. i Roos, M.H., Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in beta-tubulin isotype 1, *Mol Biochem Parasitol.* 63(2), veljača 1994., str. 299-303.

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

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

²⁵ Blackhall, W.J., Boxhard, R.K. i Ern, R. N., P-glycoprotein selection in strains of *Haemonchus contortus* resistant to benzimidazoles, *Vet Parasitol.* 152(1-2), 2008. Str. 101-107.

²⁶ Vokrál, I., Jirásko, R., Stuchlíková, L. i dr., Biotransformation of albendazole and activities of selected detoxification enzymes in *Haemonchus contortus* strains susceptible and resistant to anthelmintics, *Vet Parasitol.* 196(3-4), 2011., str. 373-381.

stanične membrane zadužen za transport koji može transportirati mnoge različite lijekove (uključujući ivermektin, benzimidazole i derivate imidazotiazola), može dovesti do rezistencije na više lijekova povećanjem aktivnog transporta lijekova (James i dr., 2009.²³, Kerboeuf i dr., 2003.²⁷, Xu i dr., 1998.²⁸).

Podatci koje su objavili Barrère i dr., 2012.¹⁸ pokazali su da su specifični genotipovi *H. contortus*, posebno genotipovi 200, selektivno povećani kod povišene izloženosti albendazolu i da postoji snažna povezanost između SNP-ova na kodonima 167 i 200 u β -tubulinu. Međutim, zaključak ne odgovara nalazima Leathwicka i Luo (2017.)²⁹ kojima su ocijenjene varijable koje mogu utjecati na selekciju na rezistenciju. Osim puta primjene i same formulacije (koji nisu obuhvaćeni ovim arbitražnim postupkom), jasno je utvrđeno da je primjena nižih doza dovela do veće frekvencije gena nakon liječenja, a time i veće vjerojatnosti razvoja rezistencije te da je vjerojatnije da će do rezistencije dovesti visoka nego niska varijabilnost doze. Nadalje, zaključeno je da u ranim fazama razvoja rezistencije, kada su geni rezistencije još uvijek rijetki u populaciji, vjerojatnosti parenja određuju da su ti geni gotovo u potpunosti prisutni u heterozigotama. Stoga, ako se ti crvi ubiju primjenom lijeka (tj. ako su efektivno recesivni), razvoj rezistencije kasni. Međutim, ako prežive liječenje zbog neučinkovite doze (tj. ako su efektivno dominantni), rezistencija razvija relativno brzo. Stoga se može zaključiti da su veće doze i niska varijabilnost dovele do kašnjenja u razvoju rezistencije.

Podatci o djelotvornosti koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet

Pet nositelja odobrenja za stavljanje u promet dostavilo je podatke o djelotvornosti ili rezistenciji, od kojih su četiri dostavila pretklinička i klinička ispitivanja u kojima se ocjenjivala djelotvornost albendazola protiv različitih parazita kao što su gastrointestinalni nematodi, plućni vlasci, trakavice i jetreni metilji u ovaca u dozama u rasponu od 2,5 do 15 mg/kg tjelesne težine. U ta su ispitivanja bile uključene i prirodno i umjetno zaražene ovce, a albendazol se primjenjivao peroralno, bilo u obliku suspenzije ili u kapsulama.

U svim je ispitivanjima dosljedno dokazano da su za odgovarajuću djelotvornost potrebne različite doze albendazola, ovisno o ciljnim parazitima. Protiv gastrointestinalnih nematoda bile su učinkovite čak i male doze od 3,75 mg/kg tjelesne težine. Međutim, utvrđene su razlike u osjetljivosti, a *Oesophastomum columbianum* je od ispitanih gastrointestinalnih nematoda pokazao najnižu osjetljivost na albendazol: bila je potrebna primjena najmanje 5 mg albendazola/kg tjelesne težine kako bi se postigla dostatna djelotvornost. Doze od 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine ili više pokazale su djelotvornost od gotovo 100 % protiv gastrointestinalnih nematoda, neovisno o vrsti parazita. Da bi se postigla dostatna djelotvornost od ≥ 90 % smanjenja, protiv plućnih vlasaca, trakavica ili jetrenih metilja bile su potrebne više doze (počevši od 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine).

Treba napomenuti da planovi ispitivanja nisu bili u skladu sa smjernicama VICH GL13 (Djelotvornost antihelmintika: posebne preporuke za ovce) u pogledu broja infektivnih faza za umjetnu infekciju te vremenskih točaka infekcije, liječenja i obdukcije. Međutim, ti su pristupi odražavali prevladavajuće znanstvene standarde u to vrijeme s obzirom na to da je CVMP smjernice VICH GL13 usvojio 1999. Iako povijesna djelotvornost od 3,75 – 5 mg albendazola/kg tjelesne težine protiv gastrointestinalnih nematoda u vrijeme izdavanja odobrenja za stavljanje veterinarskog lijeka u promet (prije više od 20 godina) ni danas nije upitna, prethodno navedenim još jednom se ističe da starost ispitivanja

²⁷ Kerboeuf, D., Blackhalls, W., Kaminskyc, R. i 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* 22, 2003., str. 332–346.

²⁸ Xu, M., Molento, M., Blackhall, W., Ribeiro, P., Darzalex, R. i Bozhard, R., Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog, *Molecular and Biochemical Parasitology* 91, 1998., str. 327–335.

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

ograničava njihovu relevantnost za ovaj arbitražni postupak. Stoga je, s obzirom na cilj procjene sadašnje djelotvornosti tih doza u kontekstu nove rezistencije, CVMP uzeo u obzir samo podatke dobivene u posljednjih 15 godina.

Na temelju procjene dostavljenih informacija, CVMP je zaključio da izneseni podatci odražavaju starost i povijesni kontekst tih veterinarskih lijekova te stoga zaključci doneseni u to vrijeme sada nisu nužno valjani. Iako su ispitivanja pokazala učinkovite raspone doza između 3,75 i 7,5 mg/kg tjelesne težine za različite parazite u to vrijeme, trenutačno je stanje različito jer su razvoj i širenje rezistencije među gastrointestinalnim nematodima znatno utjecali na djelotvornost veterinarskih lijekova, čime se ograničava relevantnost zaključaka za sadašnje uvjete na terenu.

Podatci o djelotvornosti nakon liječenja dozama od 3,75–5 mg albendazola po kg tjelesne težine ili dozama nižih graničnih vrijednosti protiv gastrointestinalnih nematoda u Europi od 2011.

Ukupno se 15 publikacija smatralo relevantnim za procjenu djelotvornosti albendazola u ovaca te su uključene u procjenu. Odgovarajuću djelotvornost iznad praga od 90 % dokazali su Martinez-Valladares i dr. 2012.²⁰ te Rinaldi i dr. 2014.³⁰ nakon peroralne primjene 3,8 – 5 mg albendazola/kg tjelesne težine. Međutim, varijabilna djelotvornost opažena je u drugim ispitivanjima³¹ pri dozama od 3,75 do 5 mg albendazola po kg tjelesne težine. Iako je u nekim slučajevima dokazana dovoljna djelotvornost protiv gastrointestinalnih nematoda, u drugima je dokumentirana neoptimalna djelotvornost od 90 % ili manje.

Dostavljena terenska ispitivanja provedena su diljem Europe (Austrija, Belgija, Estonija, Francuska, Grčka, Italija, Latvija, Nizozemska, Norveška, Njemačka, Poljska, Slovačka, Španjolska, Švedska, Švicarska i Ujedinjena Kraljevina). Nakon primjene albendazola u odobrenim dozama od 3,75 – 3,8 mg/kg tjelesne težine i 5 mg/kg tjelesne težine, najzastupljeniji i najrezistentniji opaženi rodovi bili su *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. i *Teladorsagia* spp., koje se obično ciljano liječi albendazolom. U ta su ispitivanja bile uključene prirodno i umjetno zaražene ovce. Djelotvornost je izračunana na temelju testa smanjenja broja jajašaca u fecesu (eng. *faecal egg count reduction test*, FECRT), a rezultati su u nekim slučajevima dodatno potvrđeni pirosekvenciranjem SNP-ova kodona 167, 198 i 200 gena β 1 tubulina. Osim toga, u nekim je slučajevima uočena rezistencija na više lijekova kada su ispitivani različiti antihelmintici kao što su levamisol, ivermektin ili moksidektin.

U posljednjih 15 godina u brojnim je publikacijama prijavljena nedostatna djelotvornost nakon peroralne primjene albendazola u ovaca u dozi od 3,75 – 5 mg/kg tjelesne težine. Ti nalazi upućuju na prisutnost rezistencije na antihelmintike kod gastrointestinalnih nematoda diljem Europe, koja je često otkrivena u područjima u kojima su provođena ispitivanja. Međutim, potvrđeno je da je postojala pristranost da se uzimaju uzorci s farmi kod kojih se sumnjalo na pojavu rezistencije na antihelmintike, a istraživački napori bili su usmjereni prema zapadnoj Europi. Čini se da regije istočne Europe nisu

³⁰ Rinaldi, L., Morgan, E. R., Bosco, A., Coles, G. C. i Cringoli, G., The maintenance of anthelmintic efficacy in sheep in a Mediterranean climate, *Vet Parasitol.* 203(1–2), lipanj 2014., str. 139–43. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.02.006. Epub 17. Veljače 2014.

³¹ Anupöld, A.M., Hinney, B. i Joachim, A., Die Resistenzlage von Magen-darm- Strongyliden gegenüber Anthelminthika in drei estnischen Schafherden, *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 127(1–2), 2014., str. 50–55.
Bosco, A., Kiebler, J., Amadesi, A. i dr., The threat of reduced efficacy of anthelmintics against gastrointestinal nematodes in sheep from an area considered anthelmintic resistance-free, *Parasit Vectors* 13(1), 2020., str. 457.

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

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

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

Domke i dr., 2012.a, Geurden i dr., 2014., Höglund i dr., 2022., Kowal i dr., 2016., Martínez Valladares i dr., 2015., Untersweg i dr., 2021., Vineer i dr., 2020., Voigt i dr., 2022.

dovoljno zastupljene. Međutim, ne može se zaključiti da nema potencijalnih problema s nedovoljnom djelotvornošću protiv gastrointestinalnih nematoda u ovaca u tim regijama Europe, nego je to vjerojatnije posljedica nedostatka podataka iz tih područja. Budući da su podatci o kontinuiranom praćenju rijetki zbog skupih i radno intenzivnih istraživanja te različite suradljivosti stočara, podatci o rezistenciji na terenu oskudni su i možda ne odražavaju u potpunosti širu „situaciju u stvarnom svijetu“ u pogledu djelotvornosti liječenja ovaca na terenu antihelminticima koji sadrže albendazol.

Za procjenu podataka treba napomenuti da je u svim ispitivanjima djelotvornost izračunana prvenstveno na temelju FECRT-a. Iako je FECRT prikladan za utvrđivanje nedostatka djelotvornosti u terenskim uvjetima, određivanje rezistencije po mogućnosti treba potvrditi istraživanjima kao što je pirosekvenciranje radi otkrivanja odgovornih SNP-ova. U ispitivanjima u kojima je pirosekvenciranje provedeno nakon FECRT-a, potvrđeni su *in vivo* podatci. Rezistencija na benzimidazol otkrivena je na položajima kodona 167 (8 %) i 200 (92 %) gena za izotip-1 β -tubulina u *H. contortus*, položajima kodona 198 (47 %) i 200 (43 %) u *T. circumcincta* i položaju 200 (100 %) u *T. colubriformis* (Claerebout i dr., 2020.)⁶. Međutim, kako je prethodno navedeno, u većini ispitivanja temelj za procjenu djelotvornosti i rezistencije bili su samo rezultati FECRT-a. U smjernicama Svjetske udruge za unaprjeđenje veterinarske parazitologije (engl. *World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*, WAAVP) (Kaplan i dr., 2023.)³² navode se uvjeti koje je potrebno ispuniti da bi se mogli donositi zaključci o rezistenciji na antihelmintike na temelju nedovoljne djelotvornosti izračunate FECRT-om. Ti uvjeti uključuju odgovarajuću dozu i primjenu, korištenje pravilno čuvanog veterinarskog lijeka unutar roka valjanosti, uzorkovanje istih životinja prije i nakon liječenja u odgovarajućem intervalu, ispravno označene i čuvane svježe uzorke fecesa, prikladnost metode koja se koristi za određivanje broja jajašaca u fecesu za FECRT te primjenu odgovarajućih laboratorijskih tehnika. Usto, ispitivani lijek morao je prethodno biti učinkovit protiv ciljnih parazita u ispitivanoj dozi, bio je dostupan dovoljan broj životinja i izlučenih jajašaca, a primijenjene su odgovarajuće statističke metode i može se jamčiti kvaliteta antihelmintika. Većina tih standarda u skladu je s dobrom veterinarskom praksom, pa se, iako to nije izričito navedeno, pretpostavlja da su ti uvjeti ispunjeni u ispitivanjima s odobrenim veterinarskim lijekom. Slijedom toga, rezultati na temelju FECRT-a smatraju se valjanima i prikladnima za otkrivanje rezistencije u terenskim uvjetima (ako su ispunjeni uvjeti). Iako je rezistencija na antihelmintike potvrđena primjenom FECRT-a u skladu s prethodno navedenim rezultatima ispitivanja, treba imati na umu da najmanje 25 % populacije crva mora biti rezistentno kako bi se dobili pouzdani rezultati, tako da početno slaba rezistencija može ostati neotkrivena. Unatoč ograničenjima FECRT-a, to je potvrđena dijagnostička metoda koja se može provesti u terenskim uvjetima.

Međutim, kad su podatci bili dostupni, nalazi su bili zabrinjavajući. Tijekom posljednjih 15 godina u cijeloj Europi zabilježen je porast razvoja rezistencije, kao što je detaljnije opisano u nastavku. To je osobito problematično s obzirom na ograničen broj razreda antihelmintika odobrenih za liječenje gastrointestinalnih nematoda u ovaca (benzimidazoli, makrociklički laktoni, imidazotiazoli, derivati amino-acetonitrila, salicilanilid). Nadalje, u nekoliko je ispitivanja dokumentirana višestruka rezistencija na sve ispitane djelatne tvari (Untersweg i dr., 2021.¹⁰, Martínez-Valladares i dr., 2015.³³, Geurden i dr., 2014.³⁴), što značajno ograničava mogućnosti liječenja. To je potkrijepljeno njemačkim istraživanjem na nacionalnoj razini koje su proveli Voigt i dr., 2022.¹², u kojem se pokazalo da je

³² Kaplan, R. M., Denwood, M. J., Nielsen, M. K. i dr., 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.* 318, 2023., 109936.

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

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

primjena benzimidazola ili makrocikličkih laktona protiv gastrointestinalnih nematoda u ovaca dovela do razine djelotvornosti ispod potrebnog praga od $\geq 90\%$.

Kaplan i Vidyashankar (2012.)⁴ dali su pregled svjetske prevalencije rezistencije na antihelmintike u različitim ciljnih vrsta. Iako je ovaj arbitražni postupak bio usmjeren na djelotvornost albendazola u ovaca u Europi, zabrinjavajući su rezultati koji upućuju na izrazito nedostatnu djelotvornost i rezistenciju na više lijekova u neeuropskim zemljama. Dok su razine prevalencije rezistencije u Europi opisane kao mnogo niže u usporedbi s drugim kontinentima i zemljama, rezistencija na benzimidazol je široko rasprostranjena. Do razvoja rezistencije doveli su potencijalno nedovoljno doziranje, ponavljana primjena istog razreda tvari i neodgovarajući broj osjetljivih crva zadržanih u populaciji „in refugia”. Stoga se napominje da je situacija u pogledu rezistencije na benzimidazole vrlo različita diljem svijeta. Međutim, u ovom arbitražnom postupku razmotreni su samo europski podatci.

Nadalje, jedan nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je pregled farmakovigilancijskih izvješća o sumnjama na nedostatak očekivane djelotvornosti (engl. *lack of expected efficacy*, LEE) protiv gastrointestinalnih nematoda, koja obuhvaćaju slučajeve ovaca liječenih veterinarskim lijekom koji sadrži albendazol diljem svijeta u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2024. Međutim, zbog ograničenih informacija navedenih u tim izvješćima (o potvrđenim infekcijama prije liječenja, potvrdi zaraze na temelju kliničkih simptoma, a ne pomoću parazitoloških metoda, nedostatka informacija o dodatnim terapijama, točnog vremena uspjeha liječenja, a time i pitanja jesu li paraziti otkriveni nakon liječenja zbog nedovoljne djelotvornosti ili ponovne infekcije), povezanost s rezistencijom na antihelmintike nije se mogla potvrditi na temelju podataka o farmakovigilanciji koje je dostavio taj nositelj odobrenja za stavljanje u promet. Osim toga, iako tvrtke koje su prijavile smanjenu djelotvornost nisu pružile dodatne podatke o farmakovigilanciji, treba napomenuti da farmakovigilancijski podatci mogu pružiti samo naznake potencijalne rezistencije; stvarni opseg na terenu može biti mnogo veći, ali ostaje neotkriven zbog nedovoljnog prijavljivanja takvih događaja.

Ukupno gledajući, CVMP je zaključio da, iako dostupni dokazi pokazuju varijabilnost među regijama, liječenjima i izvješćima o nedostatku djelotvornosti, kolektivni podatci upućuju na nedostatak dosljedne djelotvornosti pri preporučenim dozama od 3,75 do 5 mg/kg tjelesne težine u ovaca, uz naznake potencijalne rezistencije na antihelmintike. Podatci dobiveni u tim ispitivanjima nisu uvijek dosegli prag djelotvornosti od $\geq 90\%$ preporučen kako bi se izbjegla rezistencija. Iako je otkrivanje rezistencije metodološki izazovno, postoje dokazi da pri prethodno navedenim preporučenim dozama postoje neuspjesi u liječenju, što se može vidjeti iz znanstvenih publikacija i izvješća o farmakovigilanciji. Stoga je CVMP smatrao da su u postojećim terenskim uvjetima potrebne više doze kako bi se postigla ujednačena i sigurna razina djelotvornosti.

Podatci o djelotvornosti nakon liječenja od gastrointestinalnih nematoda dozama od 7,5 mg ili više albendazola/kg tjelesne težine u Europi od 2011.

U Sjedinjenim Američkim Državama za liječenje infekcija gastrointestinalnim nematodima u ovaca preporučuje se doza od 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine (Plumb, 6. izdanje). U Europi je za liječenje od gastrointestinalnih nematoda u ovaca odobreno samo nekoliko veterinarskih lijekova koji sadrže albendazol u dozama od 7,5 mg/kg tjelesne težine ili višim. U ispitivanju koje su proveli Esteban-Ballesteros i dr., 2017.¹⁹, odgovarajuća djelotvornost potvrđena je nakon primjene 7,5 mg albendazola po kg tjelesne težine na deset prirodno zaraženih farmi ovaca u Španjolskoj. Osim toga, frekvencije alela, koje odgovaraju rezistenciji na benzimidazol, otkrivene su prije i nakon liječenja kod *T. circumcincta* i *T. colubriformis*. SNP200 je bio prisutan u *T. colubriformis* na više farmi i s velikom učestalosti prije (između 48,5 i 87,8 %) i nakon liječenja albendazolom (srednja vrijednost u pozitivnim stadima = 95,1 %), osim na jednoj farmi na kojoj je postignuta visoka djelotvornost između 98,5 i 100 %. Zanimljivo je da je na farmi s najnižom djelotvornošću (91,4 %) bila vrlo niska

učestalost SNP-ova prije i nakon liječenja, što nije bilo u korelaciji s rezultatima na farmama s većom prevalencijom SNP-ova koje su imale više stope djelotvornosti. Na svim drugim farmama s izvrsnom djelotvornošću, prevalencija SNP-ova povećala se među pojedinačnim preživjelim ličinkama. Rezultati su pokazali da je vrlo visoka djelotvornost od gotovo 100 % postignuta dozom od 7,5 mg/kg tjelesne težine, bez obzira na stupanj prevalencije SNP-a prije liječenja.

Dărăbuș i dr., 2021.³⁵ objavili su ispitivanje u kojem je usporedno ispitan terapijski učinak albendazola na gastrointestinalne nematode, i to u dozi od 7,5 mg po kg tjelesne težine, *p.o.* i ivermektina u dozi od 0,2 mg po kg tjelesne težine, *s.c.* na 40 rumunjskih ovaca nakon što je prijavljena povećana rezistencija na tom zemljopisnom području. Iako rizik od rezistencije na razini farme nije detaljno opisan, na razini skupine postignute su zadovoljavajuće djelotvornosti od 99,84 % nakon liječenja albendazolom i 99,73 % nakon liječenja ivermektinom.

Babják i dr., 2023.³⁶ objavili su dokaze o nedostatku djelotvornosti nakon primjene doza od 5 mg albendazola/kg tjelesne težine kao jednokratne doze ili podijeljenih na pola i primijenjenih u razmaku od 6 sati, 10 mg albendazola/kg tjelesne težine kao jednokratne doze ili 0,2 mg ivermektina/kg tjelesne težine na visokorezistentnoj farmi ovaca u Slovačkoj. Nadalje, u tom je ispitivanju utvrđena višestruka rezistencija gastrointestinalnih nematoda u ovaca. U drugoj fazi ispitivanja postignuta je djelotvornost od 100 % nakon primjene levamizola, što nije iznenađujuće zbog dugotrajne nedostupnosti levamizola na lokalnom tržištu, zbog čega nije došlo do izloženosti nematoda toj djelatnoj tvari.

Iako je dostupno samo nekoliko publikacija, ispitivanja koja su proveli Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărăbuș³⁵ i Babják³⁶ pokazuju u kojim bi slučajevima povećanje doze albendazola bilo korisno i u kojim slučajevima prilagodba doze više ne bi imala nikakav učinak na djelotvornost. Esteban-Ballesteros i dr., 2017.¹⁹ pokazali su da je, unatoč učestalosti SNP200 od 48,5 do 87,8 % u *T. colubriformis* prije liječenja, doza od 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine postigla vrlo visoku djelotvornost od gotovo 100 % u gotovo svim skupinama. Napominje se da je učestalost rezistentnih nematoda bila veća nakon liječenja u usporedbi s učestalošću prije liječenja, što su potkrijepili Barrère i dr., 2012.¹⁸. To je uvjerljivo jer će pri nižim dozama rezistentne nematode preživjeti zbog manje osjetljivosti, dok će pri višim dozama te nematode biti usmrćene te će liječenje preživjeti gotovo samo rezistentne nematode (ako su prisutne). Zbog toga će učestalost rezistentnih nematoda biti veća nakon liječenja nego prije jer su ostale samo rezistentne nematode. Za sprječavanje razvoja rezistentne populacije nakon takvog liječenja ključno je razrjeđivanje s osjetljivom populacijom. Stoga se strategije za očuvanje refugija osjetljivih parazita, npr. putem ciljanog selektivnog liječenja (engl. *targeted selective treatment*, TST) ili strategija upravljanja pašnjacima (npr. premještanje, a zatim doziranje), koriste za postizanje stvarnog učinka razrjeđivanja rezistentnih nematoda nakon liječenja osjetljivim nematodima s pašnjaka te se to smatra ključnom mjerom za usporavanje razvoja rezistencije. Populacija refugija udio je ukupne populacije koja nije izložena liječenju antihelminticima. To mogu biti ličinke na pašnjaku i/ili crvi u neliječenih životinja. Stoga, ako postoji povećan rizik od rezistencije, treba primijeniti najvišu moguću dozu kako bi se postiglo najučinkovitije liječenje životinja koje se liječe, zajedno sa strategijama kao što su ciljano selektivno liječenje i upravljanje pašnjacima. To su pokazali i Dărăbuș i dr., 2021.³⁵ u zapadnoj Rumunjskoj, gdje je prijavljena povećana rezistencija na tom zemljopisnom području. Iako rezistencija na razini farme nije detaljno opisana, povećana doza od 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine bila je dovoljno učinkovita. Babják i dr., 2023.³⁶ pokazali su da, ako je rezistencija dosegla određenu razinu, prilagodba doze nije imala nikakav učinak. U tom ispitivanju, visoka razina rezistencije potvrđena je *in vitro* testom izlijevanja ličinki iz jajašaca i testom

³⁵ Dărăbuș, G., Morariu, S., Mederle, N., Ilie, M.S., Luca, I. i Ciresan, A. C., A comparative study regarding the efficacy of anthelmintic treatment for gastrointestinal parasitism in sheep, *Revista Română de Medicină Veterinară*, 2021., str. 77–80.

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

razvoja ličinki. Pri svim ispitanim dozama tiabendazola došlo je do izlijevanja (srednja vrijednost izlijevanja premašila je 90 % pri graničnoj koncentraciji od 0,05 µg/ml tiabendazola) i ličinke su se razvile do stadija L3 (približno 50 % ličinki pri graničnoj koncentraciji od 0,08 µg/ml tiabendazola). Osim toga, potvrđena je rezistencija na više lijekova te je dokazana i nedostatna djelotvornost za ivermektin. U ovom posebnom slučaju primjena levamizola, koji nikad ranije nije bio primijenjen, pokazala je djelotvornost od 100 %. Taj scenarij pokazuje, s jedne strane, posljedice desetljeća prečestih primjena određenog razreda antihelmintika, a s druge strane, da je jedino rješenje za prevladavanje rezistencije primjena djelatne tvari razreda koji ima drugačiji način djelovanja i koji, u idealnom slučaju, još nije bio upotrijebljen.

Cjelokupan sažetak CVMP-a o djelotvornosti/rezistenciji i preporučeno doziranje

Razvoj rezistencije složen je proces na koji utječu mnogi čimbenici. Zbog toga upravljanje rizikom od rezistencije uključuje niz međusobno povezanih mjera te je razumljivo zašto provedba samo jedne mjere vjerojatno neće biti uspješna.

Među opće poznatim kontrolnim mjerama, ključni čimbenici u odgađanju razvoja rezistencije uključuju sprječavanje poddoziranja, držanje osjetljivih populacija u refugiju, parazitološko praćenje ako je potrebno liječenje, procjenu uspješnosti liječenja i primjenu visokoučinkovitog liječenja antihelminticima. Zbog dobro poznatog globalnog problema rezistencije na benzimidazole u malih preživača, pokrenut je ovaj arbitražni postupak kako bi se procijenilo postiže li se odobrenim dozama od 3,75 – 5 mg albendazola po kg tjelesne težine ili dozama nižih graničnih vrijednosti i dalje dostatna djelotvornost u terenskim populacijama gastrointestinalnih nematoda u ovaca u Europi ili je potrebno povećanje doze kako bi se osigurala odgovarajuća djelotvornost.

Nekoliko izvješća objavljenih diljem Europe pokazalo je nedostatnu djelotvornost protiv gastrointestinalnih nematoda nakon primjene 3,75 – 3,8 ili 5 mg albendazola/kg tjelesne težine u ovaca te su otkrila da na terenu postoje rezistentne populacije. U okviru ovog arbitražnog postupka procijenjene su referencije koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet, a CVMP je proveo neovisno pretraživanje literature kako bi se utvrdili dostupni dokazi o tome mogu li veće doze albendazola biti korisne u smislu djelotvornosti u postojećim uvjetima na terenu, a da se pritom ne ugrožava podnošljivost u ovaca.

Zaključno, nakon procjene dostupnih podataka, dokazi upućuju na potrebu za prilagodbom doze albendazola za liječenje od gastrointestinalnih nematoda u ovaca. Budući da su izvješća nakon primjene doza od 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine ili viših doza malobrojna, iz objavljenih izvješća nije se mogla dobiti točna slika. Međutim, moglo se opaziti da je primjena doza od 3,75 – 5 mg albendazola/kg tjelesne težine imala nedostatnu djelotvornost u brojnim slučajevima. Rezistencija na albendazol može biti jedan od uzroka smanjene djelotvornosti. Više izvješća pokazuju smanjenu djelotvornost pri tim nižim dozama, što potvrđuje da je rezistencija postala značajan i ustrajan problem u mnogim regijama.

Nadalje, primjena viših doza albendazola rezultira višim C_{max} i većom stopom smanjenja gastrointestinalnih nematoda. Ispitivanje za potvrdu doze koje je proveo jedan od dotičnih nositelja odobrenja za stavljanje u promet pokazalo je da su više doze (7,6 mg albendazola/kg tjelesne težine) bile dovoljno učinkovite protiv rezistentnih sojeva, dok se konvencionalnom dozom nije postigao dostatan učinak. Osim u slučajevima znatno uznapredovale rezistencije na više lijekova, kao što su oni koje su opisali Babják i dr. (2023.)³⁶, nije bilo dokaza o neuspjehu u liječenju nakon primjene 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine. Nadalje, 7,5 mg/kg tjelesne težine također je utvrđena doza u SAD-u za liječenje od gastrointestinalnih nematoda u ovaca, a ispitivanja koja su proveli Esteban-Ballesteros (2017.)¹⁹ i Dărăbuş (2021.)³⁵ pokazala su djelotvornost pri toj dozi od gotovo 100 % u Europi, unatoč objavljenoj prisutnosti rezistentnih nematoda u ranijem ispitivanju. Nisu pronađena izvješća koja bi

pokazala nedostatak djelotvornosti nakon primjene 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine ili viših doza, a trenutačno ne postoje drugi razlozi za zabrinutost, kao što je smanjena tolerancija u ciljnih životinja, koji bi isključivali primjenu doze od 7,5 mg/kg tjelesne težine. Stoga, u skladu s parazitološkim načelima za upravljanje rizikom od razvoja rezistencije na antihelmintike, treba upotrijebiti maksimalno učinkovitu dozu, koja se definira kao doza iznad koje se ne očekuje ili ne postiže poboljšanje djelotvornosti. Iako su podatci koje su iznijeli Barrère i dr., 2012.¹⁸ pokazali da povećane doze albendazola primijenjenog intraruminalno selektivno obogaćuju genotipove rezistentne na *H. contortus*, te podatke treba tumačiti s oprezom zbog djelotvornosti od 94 % nakon liječenja s 45 mg albendazola po kg tjelesne težine, a time i malog broja nematoda za genotipizaciju, što navode i sami autori. Nadalje, Leathwick i Luo (2017.)²⁹ pokazali su da primjena visokovarijabilnih nižih doza ima, na genetskoj razini, veći utjecaj na razvoj rezistencije nego primjena niskovarijabilnih viših doza.

Stoga je CVMP, kako bi se smanjio rizik od razvoja rezistencije na albendazol i osigurala najveća moguća djelotvornost, preporučio dozu od 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine za liječenje gastrointestinalnih nematoda u ovaca. Tom se prilagodbom optimira djelotvornost bez ugrožavanja sigurnosti te je ona u skladu s najboljim parazitološkim praksama za odgađanje razvoja rezistencije na antihelmintike.

Osim toga, podatci su dodatno naglasili da prilagodba doze sama po sebi nije dovoljna za dugoročnu kontrolu rezistencije. Održivo upravljanje parazitima mora uključivati dodatne strategije, uključujući sprječavanje poddoziranja, održavanje refugija, ciljano selektivno liječenje i rutinsko parazitološko praćenje. Te su mjere ključne za usporavanje selekcije i širenja populacija rezistentnih nematoda. Stoga je CVMP predložio i odgovarajuće izmjene informacija o veterinarskim lijekovima (sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku) koji su obuhvaćeni ovim arbitražnim postupkom kako bi se uključile informacije u skladu sa smjernicama CVMP-a o sažetku opisa svojstava antiparazitskih veterinarskih lijekova (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Za dodatne pojedinosti o CVMP-ovim predloženim izmjenama sažetka opisa svojstava proizvoda, dijela 3.4. Posebna upozorenja (QRD predložak v9.1) / 4.4. Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja (QRD predložak v8.2) i dijela 3.9. Putovi primjene i doziranje (QRD predložak v9.1) / 4.9. Količine koje se primjenjuju i put primjene (QRD predložak v8.2), vidjeti Prilog III.

Karencija

Ispitivanja deplecije rezidua dostavljena za veterinarske lijekove koji sadrže albendazol na koje se odnosi ovaj arbitražni postupak, pokazala su znatnu heterogenost u pogledu kvalitete ispitivanja, primijenjenih doza (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg albendazola/kg tjelesne težine), plana ispitivanja i upotrijebljenih analitičkih metoda. Osim toga, rezultati i zaključci doneseni na temelju podataka o utvrđivanju karencije heterogeni su. Uz iznimku triju ispitivanja deplecije rezidua u jestivim tkivima i jednog ispitivanja u mlijeku (za koje je dostavljen samo sažetak), većina dostavljenih ispitivanja nije u skladu s postojećim regulatornim smjernicama (npr. VICH GL48 i 49). Konkretno, odstupanja su uočena u ključnim aspektima plana ispitivanja (broj životinja, vremenske točke uzorkovanja, tjelesna težina itd.) i primijenjenim analitičkim metodama. Nadalje, nisu dostavljena detaljna ispitivanja deplecije rezidua za sve dotične veterinarske lijekove, a u nekim su slučajevima dostavljeni samo sažetci ili publikacije u kojima nisu postojale informacije bitne za procjenu. U nekim su slučajevima dostavljeni podatci o reziduima uglavnom bili ispod granice kvantifikacije ili detekcije (LOQ/LOD), čime je onemogućena statistička analiza karencija.

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

Ocjena podataka o reziduima koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet nije pružila dodatni uvid u karencije u okviru postojećih odobrenja za stavljanje u promet. Dostupni podatci nisu upućivali na to da odobrene karencije predstavljaju rizik za sigurnost potrošača.

U kontekstu ovog arbitražnog postupka, u očekivanju moguće preporuke novog režima doziranja, CVMP je zatražio i procijenio podatke o reziduima koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet. Međutim, budući da je doza koju je preporučio CVMP za liječenje od gastrointestinalnih nematoda već odobrena za drugu indikaciju svih dotičnih veterinarskih lijekova (tj. nije preporučena prethodno neodobrena doza), CVMP je zaključio da se stoga ne očekuje da će preporučena doza izazvati dodatne zabrinutosti u pogledu sigurnosti potrošača ili da će zahtijevati promjene utvrđenih karencija.

Sigurnost ciljnih životinja

Dotični nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili su velik broj podataka o sigurnosti ciljnih životinja, konkretno ovaca. Jedan nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je vlasničke podatke i sažeto izvješće CVMP-a iz 2004. za albendazol (ekstrapolacija na sve preživače), a drugi nositelj odobrenja za stavljanje u promet uputio je na objavljenu literaturu i dostavio sveobuhvatan sažetak mogućih razloga za zabrinutost u pogledu sigurnosti ciljnih životinja.

Dostupna ispitivanja sigurnosti ciljnih životinja obuhvaćaju jednokratne primjene albendazola u dozama do 500 mg/kg tjelesne težine. Jednokratnu primjenu albendazola u dozama do 37,5 mg/kg tjelesne težine ovce su dobro podnosile. Čak i pri razinama predoziranja od 100 mg/kg tjelesne težine albendazol se dobro podnosio i nisu bile prijavljene makroskopske patološke abnormalnosti ni histopatološke promjene. Međutim, čini se da više doze od 200 ili 500 mg/kg tjelesne težine premašuju granicu sigurne primjene albendazola (opažena smrtnost do 100 %).

Reproduktivna sigurnost istražena je u trima ispitivanjima (dostavljeni su samo sažetci), u kojima su ovce liječene dozama do 15 mg/kg tjelesne težine. U dvama od tih ispitivanja nisu se pojavile abnormalnosti u janjadi te nisu opisane razlike u stopama janjenja u usporedbi s neliječenom kontrolnom skupinom. Međutim, u jednom od tih ispitivanja ovce su liječene u različitim fazama graviditeta te su uočeni neki rijetki štetni događaji, uključujući kongenitalne abnormalnosti i veću incidenciju mrtvorodne janjadi.

Osim toga, u razvojnim ispitivanjima u ovaca uočene su i malformacije, uključujući visceralne, kraniofacijalne i koštane defekte (sažeto izvješće CVMP-a, 2004.). Međutim, veterinarski lijekovi koji sadrže albendazol imaju odgovarajuću kontraindikaciju, u kojoj se navodi da se albendazol ne smije primjenjivati u gravidnih životinja, pa je taj aspekt riješen na odgovarajući način. Plodnost ovnova također je ispitana pri dozi albendazola do 15 mg/kg tjelesne težine i nisu opaženi učinci na kvalitetu sjemena (ispitivanje plodnosti u ovnova, 1977.).

U dodatnom ispitivanju sigurnosti za ciljne životinje dvije skupine od po šest devetomjesečnih ovaca primale su veterinarski lijek koji sadrži albendazol: u jednoj skupini ovce su primile 3 puta višu dozu od preporučene doze od 7,5 mg/kg tjelesne težine, a u drugoj 5 puta višu dozu od preporučene (22,5 odnosno 37,5 mg/kg tjelesne težine). Nisu prijavljene nuspojave nakon pregleda provedenih 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 i 120 sati nakon liječenja (dostavljen je samo sažetak).

Iako su dostupna ispitivanja tolerancije u ciljnih vrsta zastarjela, istražene su eksponencijalno više doze od odobrenih, a nisu pokazivale znakove intolerancije. To pokazuje veliku granicu sigurnosti, što se pripisuje većem selektivnom afinitetu albendazola za parazitski β -tubulin nego za β -tubulin sisavaca.

Ukupno gledajući, CVMP je zaključio da preporučena doza od 7,5 mg/kg tjelesne težine za primjenu u ovaca kao ciljne vrste životinja ne predstavlja razlog za zabrinutost u pogledu sigurnosti ciljnih životinja. Taj je zaključak dodatno potkrijepljen činjenicom da je doza od 7,5 mg/kg tjelesne težine već odobrena za liječenje ovaca od metilja *Fasciola hepatica* za sve veterinarske lijekove na koje se odnosi ovaj arbitražni postupak.

Sigurnost korisnika

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije dostavio toksikološka ispitivanja koja se odnose na sigurnost korisnika ni revidiranu procjenu rizika za korisnike jer to nije bilo obuhvaćeno pitanjima koja je CVMP postavio u ovom arbitražnom postupku. Međutim, sigurnosni aspekti koje je potrebno razmotriti u okviru procjene omjera koristi i rizika za veterinarske lijekove uključuju sigurnost korisnika.

S obzirom na to da je preporučena doza od 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine za liječenje od gastrointestinalnih nematoda u ovaca već odobrena za drugu indikaciju (tj. za liječenje jetrenih metilja u ovaca) za sve veterinarske lijekove na koje se odnosi ovaj arbitražni postupak, sigurnost korisnika već je ocijenjena i obuhvaćena je postojećim odobrenjima lijekova. Stoga se ne očekuju dodatni razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti korisnika zbog povećanja doze na 7,5 mg/kg tjelesne težine za liječenje gastrointestinalnih nematoda.

Sigurnost okoliša

Primljeni su odgovori triju nositelja odobrenja za stavljanje u promet u kojima je dostavljena procjena rizika za okoliš s odgovarajućim ispitivanjima i referencijama. CVMP je ocijenio dostavljene podatke u smislu znanstvene valjanosti i regulatorne prikladnosti u pogledu zahtjeva koje ispitivanje i procjena rizika za okoliš trebaju zadovoljiti prema postojećim smjernicama. Stoga su u procjeni CVMP-a korišteni samo podatci iz pouzdanih i valjanih ispitivanja koja ispunjavaju te kriterije.

Uzimajući u obzir podatke koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet, nije utvrđen rizik za vodeni okoliš; međutim, utvrđen je rizik za kopneni okoliš, a posebno za faunu balege, kao posljedica primjene albendazola u ovaca s režimom doziranja preporučenim u ovom postupku (7,5 mg/kg tjelesne težine, jednokratna doza).

CVMP je razmotrio podatke iz procjene rizika za okoliš koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet jer je to zatraženo u kontekstu ovog arbitražnog postupka u slučaju da Odbor predloži novu dozu. Međutim, s obzirom na to da je doza koju je preporučio CVMP za gastrointestinalne indikacije već odobrena kod svih dotičnih veterinarskih lijekova za drugu indikaciju (tj. Odbor nije preporučio prethodno neodobrenu dozu), u okviru ovog arbitražnog postupka CVMP nije dalje razmatrao podatke iz procjene rizika za okoliš te je zaključio da za predloženu dozu nisu utvrđeni novi rizici za okoliš osim onih koji su već poznati.

Omjer koristi i rizika

Izravna terapijska korist

Albendazol je provjeren i potvrđen antihelmintik širokog spektra iz razreda benzimidazola. Njegov način djelovanja dobro je okarakteriziran i uključuje selektivno vezanje na β -tubulin u osjetljivih helminata, što dovodi do poremećaja u stvaranju mikrotubula, narušenog unosa glukoze, deplecije energije i smrti parazita.

Koristi se za liječenje niza crijevnih parazitskih infekcija, uključujući gastrointestinalne infekcije oblicima, plućnim vascima, trakavicama te za liječenje infekcija uzrokovanih odraslim jetrenim metiljima.

Veterinarski lijekovi koji sadrže albendazol na koje se odnosi ovaj arbitražni postupak desetljećima se primjenjuju u ovaca za učinkovito liječenje širokog raspona infekcija gastrointestinalnim nematodima.

Dodatne koristi

Veterinarski lijekovi koji sadrže albendazol dobro se podnose i ne uzrokuju ozbiljne sistemske štetne događaje kod ovaca kao ciljne životinjske vrste.

Procjena rizika

Kakvoća nije bila obuhvaćena ovim arbitražnim postupkom te se stoga nije posebno procjenjivala.

Za veterinarske lijekove obuhvaćene ovim arbitražnim postupkom utvrđen je rizik od neodgovarajućeg režima doziranja, tj. od primjene preniskih doza u indikaciji protiv gastrointestinalnih nematoda.

Rizik od neodgovarajućeg režima doziranja povezan je s povećanim rizikom od razvoja rezistencije na antihelmintike. Antihelmintska rezistencija na albendazol dobro je opisana.

Općenito, na temelju dostupnih podataka, ne očekuje se da će prilagodba doze na 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine za liječenje od gastrointestinalnih nematoda u ovaca kao ciljne životinjske vrste zbog zabrinutosti u pogledu rezistencije utjecati na sigurnost ciljnih životinja, sigurnost korisnika ili sigurnost potrošača niti da će dovesti do novih zabrinutosti u pogledu sigurnosti za okoliš. Taj je zaključak dodatno potkrijepljen činjenicom da je doza od 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine već odobrena kod svih dotičnih lijekova za drugu indikaciju, tj. za liječenje ovaca od metilja *Fasciola hepatica*.

Mjere za upravljanje rizikom ili smanjivanje rizika

Prilagodbom doze na 7,5 mg albendazola po kg tjelesne težine u ovaca za liječenje od gastrointestinalnih nematoda smanjuju se rizici povezani s nedjelotvornošću te se smatra da je razvoj rezistencije na antihelmintik odgođen.

Dodatne mjere upravljanja rizikom su dodavanje upozorenja u informacije o lijeku kako bi se navele dodatne strategije, uključujući sprječavanje poddoziranja, održavanje refugija, ciljano selektivno liječenje i rutinsko parazitološko praćenje. Te su mjere ključne za usporavanje selekcije i širenja populacija rezistentnih nematoda.

Nadalje, s obzirom na to da je preporučena doza od 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine već odobrena kod svih dotičnih veterinarskih lijekova za drugu indikaciju, smatralo se da nisu potrebne dodatne mjere za smanjivanje rizika za sigurnost potrošača, sigurnost ciljnih životinja, sigurnost korisnika ili sigurnost okoliša.

Sve mjere za smanjivanje rizika koje već postoje u informacijama o lijeku za dotične veterinarske lijekove ostaju nepromijenjene.

Ocjena ukupnog omjera koristi i rizika

Veterinarski lijekovi koji sadrže albendazol kao jedinu djelatnu tvar u obliku oralne suspenzije smatraju se djelotvornima protiv različitih parazita u ovaca kao ciljne životinjske vrste.

Albendazol je antihelmintik širokog spektra iz razreda benzimidazola. Kao i kod svakog drugog antihelmintika, albendazol se treba primjenjivati razborito i samo ako je to medicinski potrebno.

Nadalje, potrebno je izbjegavati svaku nepotrebnu primjenu, pretjerano duga razdoblja liječenja i poddoziranje.

Ukupno gledajući, nakon procjene svih dostupnih podataka, CVMP je zaključio da, u postojećim europskim terenskim uvjetima, odobrene doze albendazola od 3,75 – 5,0 mg/kg tjelesne težine ili doze nižih graničnih vrijednosti za liječenje od gastrointestinalnih nematoda u ovaca više ne osiguravaju dosljednu i pouzdanu djelotvornost i mogu pridonijeti daljnjem razvoju rezistencije na albendazol. Slijedom toga, smatra se da je potrebna prilagodba doze na 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine kako bi se osiguralo učinkovito liječenje u prethodno navedenoj indikaciji i doprinijelo odgađanju razvoja rezistencije na anthelmintike.

Osim toga, preporučuje se uvrštenje odgovarajućih upozorenja u informacije o lijeku kao dopunska mjera upravljanja rizikom kako bi se dodatno ublažila pojava i širenje populacija rezistentnih nematoda.

Preporučena doza od 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine već je odobrena za drugu indikaciju kod svih dotičnih veterinarskih lijekova i nisu utvrđeni novi rizici u pogledu sigurnosti ciljnih životinja, sigurnosti potrošača, sigurnosti korisnika ili zaštite okoliša.

Zaključak o omjeru koristi i rizika

Nakon razmatranja razloga za arbitražni postupak i dostupnih podataka, uključujući one koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet, CVMP je zaključio da za dotične veterinarske lijekove ukupni omjer koristi i rizika ostaje pozitivan uz preporučene izmjene informacija o lijeku (vidjeti Prilog III.).

Razlozi za izmjenu informacija o lijeku (sažetak opisa svojstava lijeka, označivanje i uputa o lijeku)

Budući da:

- CVMP je razmotrio arbitražni postupak u skladu s člankom 82. Uredbe (EU) 2019/6 za veterinarske lijekove koji sadrže albendazol kao jedinu djelatnu tvar u obliku oralne suspenzije s dozama od 3,75 – 5 mg albendazola po kg tjelesne težine ili dozama nižih graničnih vrijednosti kako bi se osigurala odgovarajuća djelotvornost protiv gastrointestinalnih nematoda u ovaca, uz ograničavanje rizika od razvoja rezistencije na albendazol.
- CVMP je preispitao dostupne podatke kojima se potkrepljuje režim doziranja, deplecija rezidua, rizik za okoliš, sigurnost ciljnih životinja i rizik od rezistencije na antiparazitike.
- CVMP je uzeo u obzir činjenicu da su veterinarski lijekovi koji sadrže albendazol kao jedinu djelatnu tvar u obliku oralne suspenzije za ovce odobreni već desetljećima.
- CVMP je uzeo u obzir činjenicu da je albendazol antihelmintik širokog spektra iz razreda benzimidazola. Veterinarski lijekovi koji sadrže albendazol desetljećima se upotrebljavaju u goveda, ovaca, koza, svinja, kunića, ptica, pasa i mačaka. U preživača, a posebno u ovaca, veterinarski lijekovi koji sadrže albendazol koriste se za liječenje od gastrointestinalnih (GIT) nematoda, plućnih vlasaca, trakavica i odraslih jetrenih metilja. Međutim, diljem Europe prijavljena je nova rezistencija na benzimidazol kod gastrointestinalnih nematoda u ovaca.
- CVMP je razmotrio koji bi režim doziranja (brzina doziranja, interval doziranja i trajanje liječenja) bio prikladan za veterinarske lijekove s dozama od 3,75-5 mg albendazola/kg tjelesne težine ili dozama nižih graničnih vrijednosti kako bi se osigurala odgovarajuća djelotvornost protiv

gastrointestinalnih nematoda u ovaca, uz ograničavanje rizika od razvoja rezistencije na albendazol.

- S obzirom na prethodno navedena razmatranja i na temelju dostupnih podataka, CVMP je zaključio da je potrebno revidirati doze dotičnih veterinarskih lijekova.
- Kako bi se rizik od razvoja rezistencije na albendazol sveo na najmanju moguću mjeru i kako bi se osigurala najveća moguća djelotvornost, CVMP je preporučio dozu od 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine za liječenje od gastrointestinalnih nematoda u ovaca. Tom se prilagodbom optimira djelotvornost bez ugrožavanja sigurnosti te je ona u skladu s najboljim parazitološkim praksama za odgađanje razvoja rezistencije na antihelmintike.
- Ne očekuje se da će prilagodba doze na 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine u ovaca kao ciljne životinjske vrste za liječenje od gastrointestinalnih nematoda zbog zabrinutosti u pogledu rezistencije utjecati na sigurnost ciljnih životinja, korisnika ili potrošača niti da će dovesti do novih razloga za zabrinutost u pogledu sigurnosti okoliša. Taj je zaključak dodatno potkrijepljen činjenicom da je doza od 7,5 mg albendazola/kg tjelesne težine već odobrena kod svih dotičnih lijekova za drugu indikaciju, tj. za liječenje ovaca od metilja *Fasciola hepatica*.
- CVMP je smatrao da je korisno u informacije o lijeku uključiti dodatne informacije, tj. odgovarajuća upozorenja kao dopunsku mjeru upravljanja rizikom kako bi se dodatno ublažila pojava i širenje rezistentnih populacija nematoda.

Mišljenje CVMP-a

Slijedom toga, CVMP smatra da omjer koristi i rizika veterinarskih lijekova koji sadrže albendazol kao jedinu djelatnu tvar u obliku oralne suspenzije za ovce ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu izmjene, kako je opisano u Prilogu III.

Stoga CVMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet veterinarskih lijekova koji sadrže albendazol kao jedinu djelatnu tvar u obliku oralne suspenzije za ovce.

Prilog III.

Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o veterinarskom lijeku

Napomena:

Ove izmjene odgovarajućih dijelova informacija o veterinarskom lijeku ishod su arbitražnog postupka.

Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o veterinarskom lijeku

Postojeće informacije o lijeku treba izmijeniti (umetanjem, zamjenom ili brisanjem teksta, prema potrebi) tako da odražavaju usuglašeni tekst, kako je navedeno u nastavku.

A. Sažetak opisa svojstava lijeka

3.4 Posebna upozorenja (predložak QRD v9.1) / **4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja** (predložak QRD v8.2)

Dodati sljedeće savjete za sve veterinarske lijekove i zamijeniti postojeći zastarjeli tekst (ako je primjenjivo) ovim tekstom:

Nepotrebna primjena veterinarskih antiparazitika može povećati selekcijski pritisak na rezistenciju i dovesti do smanjene djelotvornosti. Odluka o primjeni veterinarskog lijeka treba se temeljiti na potvrdi vrste parazita i opterećenja ili rizika od infekcije na temelju epidemioloških značajki za svako stado/krdo/jato.

Ponovljena primjena tijekom duljeg razdoblja, osobito kada se upotrebljava isti razred tvari, povećava rizik od razvoja rezistencije. Održavanje osjetljivog refugija u stadu/krdu/jatu ključno je za smanjenje tog rizika. Potrebno je izbjegavati sustavno intervalno liječenje i liječenje cijelog stada/krda/jata. Umjesto toga, ako je izvedivo, treba liječiti samo odabrane pojedinačne životinje ili podskupine (ciljano selektivno liječenje). To je potrebno kombinirati s odgovarajućim mjerama za upravljanje uzgojem i ispašom. Smjernice za svako određeno stado/krdo/jato treba zatražiti od nadležnog veterinara.

Rezistencija na benzimidazole (uključujući albendazol) prijavljena je kod parazita *Hamonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* i *Trichostrongylus* spp. u malih preživača diljem Europe. Višestruka rezistencija na benzimidazole, imidazotiazole i makrocikličke laktone prijavljena je za *H. contortus*, kao i bočna rezistencija na sve benzimidazole.

Pri primjeni ovog veterinarskog lijeka treba uzeti u obzir lokalne informacije o osjetljivosti ciljnih parazita, ako su dostupne.

Preporučuje se dodatno istražiti slučajeve sumnje na rezistenciju primjenom odgovarajuće dijagnostičke metode (npr. test smanjenja broja jajašaca u fecesu).

O potvrđenoj rezistenciji treba obavijestiti nositelja odobrenja za stavljanje u promet ili nadležna tijela.

3.9 Putovi primjene i doziranje (QRD predložak v9.1) / **4.9. Količine koje se primjenjuju i put primjene** (QRD predložak v8.2)

Za sve veterinarske lijekove, postojeći režim doziranja za liječenje od gastrointestinalnih nematoda u ovaca zamijeniti sljedećim tekstom:

ovce:

Gastrointestinalni nematodi: 7,5 mg albendazola po kg tjelesne težine, jednokratno.

U slučaju da su određene vrste nematoda izričito navedene u informacijama o lijeku za određene veterinarske lijekove, potrebno ih je zadržati.

Kad je to primjenjivo, potrebno je zadržati posebne preporuke o režimu doziranja za jetrene metilje i plućne vlasce.

Dodati sljedeće savjete za sve veterinarske lijekove i zamijeniti postojeći zastarjeli tekst (ako je primjenjivo) ovim tekstom:

Poddoziranje može dovesti do neučinkovitosti primjene i pogodovati razvoju rezistencije.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu.

Točnost naprave za doziranje potrebno je temeljito provjeriti.

C. Uputa o veterinarskom lijeku

6. Posebna upozorenja (QRD predložak v9.0.) / 12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A) (QRD predložak v8.2.)

Posebna upozorenja: (Obrazac QRD v9.0) / Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja: (QRD predložak v8.2)

Dodati sljedeće savjete za sve veterinarske lijekove i zamijeniti postojeći zastarjeli tekst (ako je primjenjivo) ovim tekstom:

Nepotrebna primjena veterinarskih antiparazitika može povećati selekcijski pritisak na rezistenciju i dovesti do smanjene djelotvornosti. Odluka o primjeni veterinarskog lijeka treba se temeljiti na potvrdi vrste parazita i opterećenja ili rizika od infekcije na temelju epidemioloških značajki za svako stado/krdo/jato.

Ponovljena primjena tijekom duljeg razdoblja, osobito kada se upotrebljava isti razred tvari, povećava rizik od razvoja rezistencije. Održavanje osjetljivog refugija u stadu/krdu/jatu ključno je za smanjenje tog rizika. Potrebno je izbjegavati sustavno intervalno liječenje i liječenje cijelog stada/krda/jata. Umjesto toga, ako je izvedivo, treba liječiti samo odabrane pojedinačne životinje ili podskupine (ciljano selektivno liječenje). To je potrebno kombinirati s odgovarajućim mjerama za upravljanje uzgojem i ispašom. Smjernice za svako određeno stado/krdo/jato treba zatražiti od nadležnog veterinarara.

Rezistencija na benzimidazole (uključujući albendazol) prijavljena je kod parazita *Hammonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* i *Trichostrongylus* spp. u malih preživača diljem Europe. Višestruka rezistencija na benzimidazole, imidazotiazole i makrocikličke laktone prijavljena je za *H. contortus*, kao i bočna rezistencija na sve benzimidazole.

Pri primjeni ovog veterinarskog lijeka treba uzeti u obzir lokalne informacije o osjetljivosti ciljnih parazita, ako su dostupne.

Preporučuje se dodatno istražiti slučajeve sumnje na rezistenciju primjenom odgovarajuće dijagnostičke metode (npr. test smanjenja broja jajašaca u fecesu).

O potvrđenoj rezistenciji treba obavijestiti nositelja odobrenja za stavljanje u promet ili nadležna tijela.

8. Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, putovi i način primjene (QRD predložak v9.0) / 8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE (QRD predložak v8.2)

Za sve veterinarske lijekove, postojeći režim doziranja za liječenje od gastrointestinalnih nematoda u ovaca zamijeniti sljedećim tekstom:

ovce:

Gastrointestinalni nematodi: 7,5 mg albendazola po kg tjelesne težine, jednokratno.

U slučaju da su određene vrste nematoda izričito navedene u informacijama o lijeku za određene veterinarske lijekove, potrebno ih je zadržati.

Kad je to primjenjivo, potrebno je zadržati posebne preporuke o režimu doziranja za jetrene metilje i plućne vlasce.

Dodati sljedeće savjete za sve veterinarske lijekove i zamijeniti postojeći zastarjeli tekst (ako je primjenjivo) ovim tekstom:

Poddoziranje može dovesti do neučinkovitosti primjene i pogodovati razvoju rezistencije.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu.

Točnost naprave za doziranje potrebno je temeljito provjeriti.