

I. melléklet

Nemzeti szinten engedélyezett állatgyógyászati készítmények listája

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Ausztria	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Ausztria	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerület 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Bulgária	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Bulgária	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Bulgária	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Bulgária	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendazol	25 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh, kecske	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserős ség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Bulgária	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh	oralis alkalmazás
Bulgária	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh	oralis alkalmazás
Horvátország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh	oralis alkalmazás
Horvátország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh	oralis alkalmazás
Horvátország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh	oralis alkalmazás
Ciprus	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh, kecske	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Ciprus	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Ciprus	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Csehország	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Csehország	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	25 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás
Csehország	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás
Csehország	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Csehország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Csehország	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Dánia	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	19 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Dánia	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Észtország	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Észtország	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Franciaország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Franciaország	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazol	19 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	juh, kecske	oralis alkalmazás
Németország	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Németország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserőség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Görögország	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazol	5 mg/100 ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha (calf), juh, kecske	oralis alkalmazás
Görögország	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazol	25 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Görögország	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Görögország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Görögország	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh	oralis alkalmazás
Görögország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha (calf), juh, kecske	oralis alkalmazás
Görögország	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh, kecske	oralis alkalmazás
Görögország	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	19 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha (calf), juh, kecske	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Görögország	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh, kecske	oralis alkalmazás
Görögország	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	25 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh, kecske	oralis alkalmazás
Magyarország	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	25 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Magyarország	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Magyarország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Magyarország	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazol	19 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás
Magyarország	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	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás
Magyarország	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homokos 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Írország	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazol	25 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Írország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Írország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Írország	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Írország	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Írország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Írország	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazol	25 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Írország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Írország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Olaszország	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	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Olaszország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Olaszország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Olaszország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Olaszország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Olaszország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Olaszország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Olaszország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Lettország	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Lettország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Litvánia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserőség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Litvánia	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Málta	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Norvégia	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Lengyelország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Lengyelország	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Lengyelország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Lengyelország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Portugália	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Portugália	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Portugália	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	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás
Portugália	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	belsőleges szuszpenzió	juh, kecske	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserőség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Románia	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Románia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazol	25 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás
Románia	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh, kecske, wild ruminants	oralis alkalmazás
Románia	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazol	25 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh, kecske	oralis alkalmazás
Románia	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Románia	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Románia	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh, kecske	oralis alkalmazás
Románia	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh, kecske, teve	oralis alkalmazás
Románia	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh, kecske	oralis alkalmazás
Románia	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Szlovákia	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh	oralis alkalmazás
Szlovákia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh	oralis alkalmazás
Szlovákia	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	19 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás
Szlovákia	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh	oralis alkalmazás
Szlovákia	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	25 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás
Szlovénia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
	Barcelona Spain						
Szlovénia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Spanyolország	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazol	100 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Spanyolország	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	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás
Spanyolország	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazol	20 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás
Spanyolország	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	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Spanyolország	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazol	19 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás
Spanyolország	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	belsőleges szuszpenzió	juh, kecske	oralis alkalmazás
Spanyolország	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Svédország	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazol	19 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	juh	oralis alkalmazás
Egyesült Királyság (Észak-Írország)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazol	25 mg/ml	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Egyesült Királyság (Észak-Írország)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazol	10 % w/v	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Egyesült Királyság (Észak-Írország)	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Egyesült Királyság (Észak-Írország)	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás
Egyesült Királyság (Észak-Írország)	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasmarha, juh	oralis alkalmazás

EU/EGT tagállam	Forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazási mód
Egyesült Királyság (Észak-Írország)	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	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh	oralis alkalmazás
Egyesült Királyság (Észak-Írország)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	belsőleges szuszpenzió	szarvasm arha, juh	oralis alkalmazás

II. melléklet

Tudományos következtetések és a kísérőiratok módosításának indoklása

Az albendazol egyetlen hatóanyagként tartalmazó, juhok kezelésére szánt belsőleges szuszpenzióként forgalmazott állatgyógyászati készítmények (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

Bevezetés

Az albendazol a benzimidazol osztályba tartozó, széles spektrumú antihelmintikus szer. Fogékony paraziták esetében a benzimidazolek által fejtik ki hatásukat, hogy a tubulin szelektív megkötése és károsítása, a tubulin polimerizációjának megakadályozása és a mikrotubulum-képződés gátlása révén megzavarják a sejten belüli mikrotubuláris transzportrendszert (Plumb, 2005)¹.

Az albendazol tartalmazó állatgyógyászati készítményeket évtizedek óta széles körben alkalmazzák szarvasmarhák, juhok, kecskék, sertések, nyulak, madarak, kutyák és macskák ellen. Kérődzőknél, különösen juhoknál az albendazol-tartalmú állatgyógyászati készítményeket emésztőrendszeri fonálférges, tüdőférges, galandférges és kifejezett májmételyek elleni kezelésre alkalmazzák. Európa-szerte azonban új benzimidazol-rezisztenciát jelentettek a juhokban előforduló GIT-fonálférgesekkel kapcsolatban (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Egy közelmúltbeli decentralizált eljárás (ES/V/0431/001/DC) során, amelyet az (EU) 2019/6 rendelet 18. cikkével összhangban nyújtottak be, megfigyelték, hogy számos állatgyógyászati készítmény van forgalomban, köztük a „Valbazen 1,9% Suspension zum Eingeben für Schafe”, a fent említett decentralizált eljárás referenciakészítménye, amely a GIT-fonálférges kezelésére javallott juhoknál, 3,75 mg–5 mg albendazol/ttkg-os dózissal vagy alsó dóziskorláttal. Valójában számos tudományos publikáció utal arra, hogy az 5 mg albendazol/ttkg-nál alacsonyabb dózisok komoly kockázatot jelenthetnek a juhok GIT-fonálférgesével szembeni elégtelen hatásosság tekintetében (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Claerebout *et al.*, 2020⁶, Domke *et al.*, 2012a⁷, Höglund *et al.*, 2022⁸, Kowal *et al.*, 2016⁹, Scheuerle *et al.*, 2009⁵, Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Vineer *et al.*, 2020¹¹, Voigt *et al.*, 2022¹²), továbbá annak kockázatát hordozzák, hogy a juhok GIT-fonálférgesében Európában már jelen lévő benzimidazol-rezisztencia mellett albendazol-rezisztencia szelektálódik.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Németország megjegyezte továbbá, hogy az albendazol állatgyógyászati készítmények juhok GIT-fonálféreg elleni adagjai nincsenek harmonizálva az EU-ban, és a 3,75–15 mg albendazol/ttkg tartományban mozognak.

A fent vázolt okokból Németország szükségesnek tartotta az albendazolt egyetlen hatóanyagként tartalmazó, belsőleges szuszpenziók formájában forgalmazott és juhoknál a GIT-fonálféreg ellen javallott azon állatgyógyászati készítmények felülvizsgálatát, amelyeknek a dózisa vagy alsó dózishatára 3,75 mg – 5 mg albendazol/ttkg. Németország ezért az (EU) 2019/6 rendelet 82. cikke alapján az Unió érdekében az Ügynökség állatgyógyászati készítményekkel foglalkozó bizottsága (CVMP) elé terjesztette az ügyet.

A felülvizsgálat célja az volt, hogy biztosítsák ezen állatgyógyászati készítmények biztonságos és hatékony alkalmazását, és elkerüljék a parazitaellenes rezisztencia kialakulásával kapcsolatos szükségtelen kockázatokat. Ezen túlmenően Németország szintén szükségesnek tartotta a maradékanyag-vizsgálatok, a célállatok biztonságára vonatkozó vizsgálatok és a környezetbiztonságra vonatkozó vizsgálatok értékelését, mivel a javasolt adag esetleges növelése hatással lehet a fogyasztók, a célállatok és a környezet biztonságára.

A tudományos értékelés átfogó összefoglalása

Ebben az eljárásban a bizottságnak azt kellett megvizsgálnia, hogy az érintett állatgyógyászati készítmények esetében milyen albendazol-adagolási rend (azaz dózis, adagolási időköz és kezelési időtartam) szükséges a juhok gyomor-bélrendszeri fonálférgei elleni megfelelő hatásosság biztosításához, miközben minimálisra csökkenti az albendazzal szembeni rezisztencia kialakulásának kockázatát. Amennyiben szükségesnek ítélik az adagolási rend módosítását, mérlegelni kell a juhokra vonatkozó megfelelő élelmezés-egészségügyi várakozási idő megállapítását, az új ajánlott adagnak a célállatok biztonságára gyakorolt lehetséges hatása értékelését, valamint az érintett állatgyógyászati készítmények környezeti kockázatértékelését is. E kérés alapján a CVMP szükségesnek tartotta annak értékelését is, hogy az adagolási rend javasolt módosításai milyen hatással lehetnek a felhasználók biztonságára.

A forgalombahozatali engedélyek tíz jogosultja nyújtott be válaszokat a CVMP-nek a jelen betérjesztési eljárással kapcsolatos kérdéseket tartalmazó listájára. Míg egyes jogosultak kiterjedt dokumentációt, szakirodalmi csomagokat és összefoglalókat nyújtottak be, mások csak korlátozott információkat szolgáltatottak, amelyek főként az állatgyógyászati készítmények minőségi és mennyiségi összetételére korlátozódtak.

A benyújtott szellemi tulajdont képező és publikált tanulmányok jelentős része több mint 15–20 évvel ezelőtt készült, és az eredeti engedélyezés idején érvényes tudományos szabványokat, parazitaérzékenységi mintákat és rezisztenciahelyzetet tükrözött. Ezzel szemben viszonylag kevés olyan terepvizsgálat állt rendelkezésre, amely kifejezetten az albendazol jelenlegi hatásosságát vizsgálta az engedélyezett dózisok mellett.

A kritikai értékelés megkönnyítése és a hatásos dózis megállapításának támogatása érdekében a CVMP további referenciákat azonosított a publikált szakirodalomból.

A múltbeli adatok korlátozott relevanciájával kapcsolatos aggályok miatt a jelenlegi helyzet hatásosságának értékelése során – beleértve a CVMP által azonosított további referenciákat is – csak a 2011-től közzétett vagy elvégzett szakirodalmi és terepvizsgálatokat (beleértve a dózismeghatározást és a dózismegerősítő terepvizsgálatokat) vették figyelembe. Mivel az értékelés célja az volt, hogy értékelje az albendazol jelenlegi hatásosságát 3,75–5 mg/ttkg-os dózis vagy alsó dózishatár esetén a kialakuló rezisztenciával összefüggésben, a CVMP az elmúlt 15 évben generált adatokra korlátozta az értékelését. Bár a parazitaellenes állatgyógyászati készítményekre vonatkozóan nincs hivatalos

időhatár meghatározva, ellentétben az antibiotikumokkal, amelyek esetében a CVMP-nek az antimikrobiális állatgyógyászati készítmény élelmiszer-termelő állatfajoknál történő alkalmazása miatti antimikrobiális rezisztenciából eredő közegészségügyi kockázat értékeléséről szóló iránymutatása (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³ 5 éves határidőt határoz meg, a CVMP arra törekedett, hogy egyensúlyt teremtsen a rendelkezésre álló bizonyítékok keletkezésének időpontja és tudományos relevanciája között, elkerülve ugyanakkor a túlzott számú hivatkozás kizárását. Ennek eredményeként elfogadták a 15 éves időkeretet.

A korábbi adatokat a farmakokinetika, a biztonságosság és az általános hatásossági mintázatok jellemzéséhez megfelelőnek tekintették, de korlátozott relevanciával bírtak a jelenlegi hatásosság és rezisztencia értékelése szempontjából.

A CVMP értékelte a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatokat és a CVMP által azonosított további szakirodalmat a juhoknál az emésztőrendszeri fonálférgek kezelésére 3,75–5 mg/ttkg-os dózisban vagy ilyen alsó dózishatárral engedélyezett, belsőleges szuszpenzióként forgalmazott, albendazolt tartalmazó állatgyógyászati készítmények esetében.

Minőségi és mennyiségi összetétel

A forgalombahozatali engedélyek nyolc jogosultja nyújtotta be az állatgyógyászati készítményeik minőségi és mennyiségi összetételét, és közülük hét benyújtotta a megfelelő termékspecifikációkat is.

Bár az állatgyógyászati készítmények formulációi eltérőek a segédanyagok összetétele és a specifikációk tekintetében, minden állatgyógyászati készítmény ugyanazt a hatóanyagot tartalmazza, és ugyanolyan alkalmazási módon alkalmazzák őket.

A felsorolt segédanyagok többségét általában farmakológiai inaktívnak tekintették, azaz a rendelkezésre bocsátott összetételekben nem azonosítottak olyan segédanyagokat, amelyek szájon át történő alkalmazást követően befolyásolnák a biológiai hasznosulást. Ennek alapján arra számítottak, hogy ezek a segédanyagok nem befolyásolják a hatóanyag felszívódását, eloszlását, anyagcseréjét vagy kiválasztását, és nem gyakorolnak jelentős hatást a biológiai hasznosulásra és a farmakokinetikára.

Figyelembe véve azonban az egyes gyógyszerkészítményekben jelen lévő bizonyos segédanyagok ismert tulajdonságait, a farmakokinetikai profilra gyakorolt lehetséges hatást nem lehetett teljes mértékben kizárni. Mindazonáltal az érintett készítményeket már sok éve forgalmazzák, és egyes esetekben termékspecifikus farmakokinetikai adatok támasztják alá őket (lásd alább a farmakokinetikáról szóló részt).

Figyelembe véve ezeket az állatgyógyászati készítményeknek a kiterjedt piaci jelenlétét, a farmakokinetikára kifejtett, bármely, segédanyagokkal kapcsolatos feltételezett hatás várhatóan nem eredményez klinikailag releváns hatást a hatásosságra nézve. Ezért úgy ítélték meg, hogy a segédanyagok összetételében megfigyelt különbségek nem gyakorolnak klinikailag releváns hatást a szisztémás expozícióra, és a CVMP tudományosan indokoltnak tartotta, hogy az állatgyógyászati készítmények valamennyi formulációja esetében egységes adagolási rendet állapítsanak meg és alkalmazzanak. Bár nem minden jogosult adta meg állatgyógyászati készítményeinek összetételét és specifikációit, ezen adatok hiánya valószínűleg nem befolyásolta sem az átfogó értékelést, sem a levont következtetéseket.

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](#)

Farmakokinetika

A forgalombahozatali engedély öt jogosultja nyújtott be információkat a szájon át alkalmazott albendazol farmakokinetikájáról, amelyek saját adatokat és a publikált tudományos szakirodalomból származó hivatkozásokat tartalmaztak. Összességében a saját vizsgálatok viszonylag régiak voltak, ami összhangban van azzal a ténnyel, hogy albendazol-tartalmú állatgyógyászati készítményeket az 1960-as évek óta engedélyeznek. A vizsgálatok keletkezésének időpontja azonban általában nem befolyásolja az anyag farmakokinetikáját; előfordulhat, hogy idővel csak az analitikai módszerek fejlődtek. Ezért a benyújtott adatokat a jelen beterjesztési eljárás keretében érvényesnek tekintették.

A farmakokinetikával kapcsolatban benyújtott vizsgálatok vagy publikációk némelyike tiszta albendazolt vagy hatóanyagként albendazolt tartalmazó különböző jóváhagyott állatgyógyászati készítményeket használt. Meg kell jegyezni, hogy a vizsgálatokat és a publikációkat egymástól függetlenül, különböző helyszíneken, különböző berendezésekkel különböző kutatók készítették. Így az azonos adagoláson belüli farmakokinetikai paraméterek változékonysága a különböző formulációknak tulajdonítható.

A biológiai egyenértékűségi adatok azt mutatták, hogy azonos dózisok alkalmazása esetén a formulációbeli különbségek nem gyakorolnak jelentős hatást a szisztémás expozícióra. Ezt a forgalombahozatali engedélyek két jogosultja által benyújtott biológiai egyenértékűségi vizsgálatokban igazolták (amelyek során három hatásereőséget értékelték 7,5 mg/ttkg, illetve két állatgyógyászati készítményt 10 mg/ttkg adagban). Egy másik vizsgálatban két engedélyezett állatgyógyászati készítmény farmakokinetikáját és hatásosságát értékelték 7,5 mg/ttkg-os adagban, ezáltal igazolva az *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis* és *N. battus* elleni hasonló hatásosságot.

Emellett négy publikált szakirodalmi hivatkozás (1991–2004) egészítette ki a saját adatokat. Két vizsgálat a tiszta albendazol farmakokinetikáját értékelte az engedélyezett állatgyógyászati készítmények helyett. Swarnkar és mtsai (1998)¹⁴ a szájon át és intraruminálisan alkalmazott albendazol farmakokinetikáját vizsgálták 5 mg/ttkg adagban, azt figyelték meg, hogy az intraruminális alkalmazás növelte az albendazol biológiai hasznosulását. Galtier és mtsai (1991)¹⁵ megvizsgálták a szájon át, intravénásan vagy intraruminálisan alkalmazott albendazol metabolizációját legfeljebb 3,8 mg/ttkg dózisban, bizonyítva, hogy az albendazol főként a májban metabolizálódik, függetlenül az alkalmazás módjától.

Két további publikáció az albendazol plazmabeli farmakokinetikája és a fertőzött állatokban való klinikai hatásossága közötti kapcsolatot vizsgálta. Moreno és mtsai (2004)¹⁶ két különböző dózist vizsgáltak: a 3,8 mg/ttkg-ot és a 7,5 mg/ttkg-ot, és arányos összefüggést figyeltek meg a beadott albendazol dózis és a két albendazol-metabolit mért plazmakoncentrációja között. A plazma AUC értékein több mint 100%-os növekedést figyeltek meg az antihelmintikus aktív metabolit, az albendazol-szulfoxid esetében a 7,5 mg/ttkg-os dózis esetén, a 3,8 mg/ttkg-os dózishoz képest. A 7,5 mg/ttkg-os kezelés után mért magasabb és tartósabb gyógyszer-plazmakoncentráció jobb hatásossági mintázatot eredményezett (amelyet mind a bélsárban található peték, mind a kifejlett férgek száma alapján becsültek) a legtöbb vizsgált emésztőrendszeri fonálféreggel szemben, összehasonlítva az alacsonyabb dózis mellett kapott adatokkal. A vizsgált emésztőrendszeri fonálféreggel szemben megfigyelt alacsony (<24%) nematocid aktivitás a 3,8 mg/ttkg-os dózisban alkalmazott albendazollal szembeni magas rezisztenciát jelez. Következésképpen, a magasabb dózis

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

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

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

alkalmazása nagyobb expozíciót és a hatásosság javulását eredményezheti (ami fontos lehet a legkevésbé érzékeny bélférgekkel szembeni hatásosság szempontjából).

A második vizsgálatban Lanusse és mtsai (1995)¹⁷ jellemezték az albendazol, a fenbendazol és az oxfendazol plazmakinetikáját kifejlett juhoknál, szájon át történő alkalmazásukat (5 mg/ttkg) követően. Összességében kimutatták, hogy az albendazol-szulfoxid gyorsabb felszívódást és magasabb C_{max} értéket mutatott, mint az oxfendazol, és viszonylag gyorsan csökkent a plazmában, az albendazol alkalmazása után 60 órával a koncentráció már nem volt kimutatható.

A farmakokinetikai adatokból fontos következtetések vonhatók le. Ismert, hogy az albendazol prodrog, és aktív formája az albendazol-szulfoxid metabolit, amely a májban képződik. Juhoknál az albendazol dózisának növelése a plazma metabolitok fokozott expozíciójával jár (Moreno és mtsai, 2004)¹⁶. Továbbá Moreno és mtsai munkája során közvetlen összefüggést mutattak ki juhoknál a gyógyszer farmakokinetikája és a benzimidazol-rezisztens fonálférgekkel szembeni antihelmintikus hatásossága között (2004)¹⁶. Habár ez nem egy klasszikus farmakokinetikai vizsgálat, mégis ki lehetett mutatni, hogy juhoknál az albendazol dózisának növelése egyértelműen a plazma metabolitok magasabb expozíciójával és magasabb gyógyszerkoncentrációval jár, ami jobb hatásosságot eredményezett.

Az engedélyezett állatgyógyászati készítmények adagolási rendje

Ami az adagolási időközt illeti, minden érintett állatgyógyászati készítmény – adagtól függetlenül – egyszeri alkalmazásra engedélyezett. A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott dokumentáció nem tartalmazott olyan bizonyítékot, amely arra utalt volna, hogy ez az adagolási időköz ne lenne megfelelő. Ezenkívül az elvégzett tudományos szakirodalmi kutatások nem azonosítottak olyan adatokat, amelyek arra utalnának, hogy egy alternatív adagolási időköz nagyobb hatékonyságot biztosítana. Ennek alapján nincs bizonyíték arra, hogy az egyszeri alkalmazás nem megfelelő. Ezért az albendazol egyszeri alkalmazását a továbbiakban nem tárgyaljuk, és az adagolási rend további értékelése a dózisszint megfelelőségére összpontosít.

Dózismeghatározás / dózismegerősítés

Számos, a dózis meghatározására és megerősítésére vonatkozó, saját preklinikai vizsgálatot nyújtottak be, amelyek közül néhányat terepi körülmények között végeztek juhoknál, és valószínűleg az eredeti forgalombahozatali engedélyezési eljárásokból származtak. Mivel a jelen betérjesztés hatálya alá tartozó állatgyógyászati készítmények többsége már évek óta forgalomban van, a benyújtott saját vizsgálatok egyike sem volt 22 évnél újabb.

A vizsgálatok 2,5, 3,75, 3,8, 5,0, 5,7 vagy 7,6 mg/ttkg albendazol dózist értékelték, és számos emésztőrendszeri fonálféregre terjedtek ki, beleértve a leggyakoribb nemzetségeket: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* és *Cooperia*. Összességében a legtöbb vizsgálat 90% feletti hatásossági arányt mutatott a legtöbb emésztőrendszeri fonálféreg esetében az állatgyógyászati készítmények engedélyezésének időpontjában. Mindazonáltal még ezek a régi vizsgálatok is azt mutatták, hogy a 2,5, 3,5 és 3,8 mg/ttkg alacsony dózisok változó hatásosságot értek el a szükséges 90%-os küszöbérték alatt az *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, felnőtt) szemben, amely a jelek szerint az albendazolra legkevésbé érzékeny emésztőrendszeri fonálféreg. Bár a vizsgálatokat nem a jelenlegi irányelveknek megfelelően végezték, legtöbbjüket elfogadhatónak tartották a vizsgálat elrendezése szempontjából.

A Zoetis által 1991 körül végzett dózismegerősítő vizsgálat azt mutatta, hogy a 7,6 mg albendazol/ttkg dózis kellően hatásos volt a tiabendazol-rezisztens törzsekkel szemben (100%-os, illetve 99,7%-os

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

hatásossági értékekkel a *H. contortus*, illetve a *T. colubriformis* ellen), míg az 5,7 mg albendazol/ttkg-os dózis nem ért el elégséges hatást (91%, illetve 89,6%-os hatásosság a *H. contortus*, illetve a *T. colubriformis* ellen). Bár a vizsgálat kialakítása elavult, és kis létszámú kezelési csoportokat érintett, az eredmények alátámasztónak tekinthetők.

Egy későbbi publikációban, Moreno és mtsai (2004)¹⁶ az albendazol metabolitjainak plazmában történő mérése mellett két dózisszint (3,8 mg/ttkg és 7,5 mg/ttkg) albendazol hatásosságát vizsgálta a petesejtek száma alapján. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a magasabb plazma metabolit szintek magasabb hatásossággal járnak. A 7,5 mg/ttkg adag nagyobb, 49,1%-os csökkenést eredményezett a benzimidazol-rezisztens fonálférgekkel fertőzött juhokban, szemben a 3,8 mg/ttkg adag alkalmazását követő 27%-os csökkenéssel. Annak ellenére, hogy hasonló C_{max} értékek mellett a hatásossági értékek jelentősen eltérnek, Moreno és mtsai (2004)¹⁶ adatai arra utalnak, hogy a magasabb C_{max} értékek a hatásosság növekedéséhez vezetnek, ami magasabb albendazol dózis beadásával érhető el. A hatásosságban megmutatkozó különbségek különféle tényezőknek tulajdoníthatók, például a mesterséges vagy természetes fertőzésnek, annak a régióknak, ahol a vizsgálatot elvégezték, és az élősködő rezisztenciaszintjének.

Mivel a vizsgálatokat több mint két évtizeddel ezelőtt végezték el, és következőképpen a tényleges rezisztenciahelyzetet nem lehetett figyelembe venni, továbbra is bizonytalan, hogy az e vizsgálatokból származó hatásossági adatok milyen mértékben alkalmazhatók a jelenlegi helyzetre. Míg a 3,75 mg/ttkg és 5 mg/ttkg közötti adagok hatásosságát több mint húsz évvel ezelőtt, az engedélyezés időpontjában megerősítették, ezeknek az adagoknak a hatásossága abban az időpontban nem tartozik a jelen betérjesztés hatálya alá.

Összességében előfordulhat, hogy a dózismeghatározó és -megerősítő vizsgálatokból levont következtetések már nem érvényesek, mivel az 5 mg/ttkg-ot meghaladó dózisokat nem vizsgálták, a vizsgálatok több mint 20 évvel ezelőttiek, és jelenlegi szemmel nézve tervezési korlátaik vannak.

Hatásosság / rezisztencia

Rezisztencia-mechanizmusok

Számos publikációt nyújtottak be a rezisztencia-mechanizmusokról, különösen az egynukleotidos polimorfizmusok (SNP-k) kimutatásáról a *Haemonchus contortus* (Barrère és mtsai, 2012¹⁸, Claerebout és mtsai, 2020⁶), a *Teladorsagia circumcincta* (Esteban-Ballesteros és mtsai., 2017¹⁹, Martínez-Valladares és mtsai, 2012²⁰, Claerebout és mtsai, 2020⁶) és a *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros és mtsai, 2017¹⁹, Claerebout és mtsai, 2020⁶) béta-tubulin génjének 167., 198. és 200. kodonján. A benzimidazol-rezisztenciához kapcsolódó SNP-k jól jellemeztek.

A fonálférgekben a benzimidazol-rezisztencia a célhelyet kódoló gén mutációjának tulajdonítható, úgy tűnik azonban, hogy ugyanez a mutáció nem okoz rezisztenciát a triklabendazollal szemben a *Fasciola hepatica* trematódában (Wilkinson és mtsai, 2012)²¹. Ezenkívül egy féregfajon belül különböző mutációk is vezethetnek egyazon antihelmintikummal szembeni rezisztenciához. Például a *Haemonchus contortus*-ban a benzimidazol-rezisztenciát az 1 β -tubulin gén 200-as aminosav-pozícióban

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

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

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

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

bekövetkező fenilalanin->tirozin mutáció okozhatja (Kwa és mtsai, 1994)²². Ennek a rezisztenciapont mutációnak (egynukleotidos polimorfizmus, SNP) a gyakorisága azonban jelentősen eltér, és alacsony lehet a benzimidazollal szemben rezisztens populációkban (James és mtsai, 2009²³, Ghisi és mtsai, 2007²⁴), amelyek más mutációkat hordoznak (pl. kodon 167). Bár a genetikai szelekció hozzájárul a rezisztenciához, a gyógyszer transzportmechanizmusának vagy a gyógyszer metabolizmusának változásai egy féréfajon belül az ugyanazon antihelmintikummal szembeni különböző rezisztenciamechanizmusokat is magyarázzák (Blackhall és mtsai, 2008²⁵, Vokral mtsai, 2013²⁶). A P-glikoprotein, egy sejtmembrán-transzportfehérje, amely számos különböző gyógyszer (többek között ivermektin, benzimidazolok és imidazotiazol-származékok) szállítására képes, több gyógyszerrel szembeni rezisztenciához vezethet azáltal, hogy növeli a gyógyszerek aktív transzportját (James és mtsai, 2009²³, Kerboeuf és mtsai, 2003²⁷, Xu és mtsai, 1998²⁸).

Barrère és mtsai 2012-es¹⁸ adatai azt mutatták, hogy a *H. contortus* egyes genotípusait, különösen a 200-as kodonhoz kapcsolódó genotípusokat szelektíven gazdagítja a fokozott albendazol-expozíció, és hogy a β -tubulin 167-es és 200-as kodonjában található SNP-k között szoros kapcsolat áll fenn. A következtetés azonban nem felel meg Leathwick és Luo (2017)²⁹ azon eredményeinek, amelyek a rezisztencia szelekcióját esetlegesen befolyásoló változókat értékelték. Az alkalmazási mód és maga a formuláció mellett (egyik sem tartozik a jelen betérjesztés hatálya alá) egyértelműen megállapították, hogy az alacsonyabb dózisok alkalmazása a rezisztenciagének nagyobb gyakoriságát eredményezte a kezelést követően, és ezért nagyobb volt a rezisztencia kialakulásának valószínűsége, valamint hogy a dózis nagy variabilitása nagyobb valószínűséggel vezet rezisztenciához, mint az alacsony variabilitás. Továbbá arra a következtetésre jutottak, hogy a rezisztencia kialakulásának korai szakaszaiban, amikor a rezisztenciagének még mindig ritkák egy populációban, a párházi valószínűségek határozzák meg, hogy ezek a gének szinte teljes mértékben jelen vannak a heterozigóta formában. Ezért ha ezeket a férgeket gyógyszeres kezeléssel elpusztítják (azaz funkcionálisan recesszívek), a rezisztencia kialakulása késik, míg ha a nem hatásos dózis miatt túlélnek a kezelést (azaz funkcionálisan dominánsak), a rezisztencia viszonylag gyorsan alakul ki. Ezért azt a következtetést lehet levonni, hogy a magasabb dózisok és az alacsony variabilitás késleltette a rezisztencia kialakulását.

A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által szolgáltatott hatásossági adatok

A forgalombahozatali engedély öt jogosultja nyújtott be a hatásosságra vagy a rezisztenciára vonatkozó adatokat, amelyek közül négy nyújtott be preklinikai és klinikai vizsgálatokat, amelyek az albendazol különböző paraziták, például emésztőrendszeri fonálférgek, tüdőférgek, galandférgek és májméltelvények elleni hatásosságát értékelték juhoknál 2,5–15 mg/ttkg dózis mellett. Ezekbe a vizsgálatokba természetes úton és mesterségesen fertőzött juhokat is bevontak, és az albendazolt szájon át, szuszpenzióban vagy kapszulákban adták be.

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

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

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

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

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

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

²⁸ Xu M, Molento M, Blackhall W, Ribeiro P, Beech R and Prichard R (1998): Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog, *Molecular and Biochemical Parasitology*, 91: 327-335.

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

A vizsgálatokban következetesen igazolták, hogy a célzott parazitáktól függően az albendazol különböző dózisaira van szükség a megfelelő hatásosság érdekében. Az emésztőrendszeri fonálférgek ellen még a 3,75 mg/ttkg-tól induló alacsony dózisok is hatásosak voltak. Az eltérő szuszceptibilitások miatt azonban az *Oesophagostomum columbianum* a vizsgált emésztőrendszeri fonálférgek közül a legkevésbé volt érzékeny az albendazolra, így a megfelelő hatásosság eléréséhez legalább 5 mg albendazol/ttkg-ra volt szükség. 7,5 mg albendazol/ttkg vagy ennél nagyobb dózis ért el közel 100%-os hatásosságot az emésztőrendszeri fonálférgek ellen, a parazitafajtól függetlenül. A tüdőférgesekkel, galandférgesekkel vagy májmételyekkel szembeni hatásossághoz nagyobb adagokra volt szükség (7,5 mg albendazol/ttkg dózistól felfelé) a legalább 90%-os csökkenés eléréséhez.

Meg kell jegyezni, hogy a vizsgálati elrendezések nem feleltek meg a VICH GL13-nak (Antihelmintikumok hatásossága: Egyedi ajánlások juhok számára) a mesterséges fertőzés fertőző stádiumainak száma, valamint a fertőzés, a kezelés és a boncolás időpontjai tekintetében. Ezek a megközelítések azonban az akkoriban érvényes tudományos szabványokat tükrözték, figyelembe véve, hogy a VICH GL13-at a CVMP 1999-ben fogadta el. Bár az állatgyógyászati készítmény engedélyezésének időpontjában (több mint 20 évvel ezelőtt) az emésztőrendszeri fonálférgekkel szembeni 3,75–5 mg albendazol/ttkg múltbeli hatásossága még mindig nem kérdéses, a fentiek ismét rávilágítanak arra, hogy a vizsgálatok múltbeli időpontja korlátozza relevanciájukat a jelen betérjesztési eljárás szempontjából. Következésképpen, tekintettel arra a célkitűzésre, hogy értékelni kell ezen adagok jelenlegi hatásosságát a kialakuló rezisztencia kontextusában, a CVMP csak az elmúlt 15 évben generált adatokat vette figyelembe.

A benyújtott információk értékelése alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a bemutatott adatok tükrözik ezen állatgyógyászati készítmények korát és történeti háttérét, ezért az akkor levont következtetések jelenleg nem feltétlenül érvényesek. Bár a vizsgálatok azt mutatták, hogy a hatásos dózis az adott időszakban 3,75 és 7,5 mg/ttkg között mozgott a különböző paraziták esetében, a jelenlegi helyzet eltérő, mivel a rezisztencia kialakulása és az emésztőrendszeri fonálférgek közötti terjedése jelentősen befolyásolta az állatgyógyászati készítmények hatásosságát, így korlátozva a következtetések relevanciáját az aktuális terepállapotok tekintetében.

2011 óta az emésztőrendszeri fonálférgek elleni, 3,75–5 mg/ttkg albendazol dózisokkal vagy alsó dózishatárokkal történő kezelés utáni hatásossági adatok Európában

Összesen 15 publikációt tekintettek relevánsnak az albendazol juhok esetében való hatásosságának értékelése szempontjából, és ezeket belefoglalták az értékelésbe. A 90%-os küszöbérték feletti megfelelő hatásosságot Martinez-Valladares és mtsai (2012)²⁰, valamint Rinaldi és mtsai (2014)³⁰ igazolták 3,8-5 mg albendazol/ttkg dózis szájon át történő alkalmazását követően. A többi vizsgálatban³¹ azonban változó hatásosságot figyeltek meg 3,75 és 5 mg/ttkg közötti albendazol dózisok esetén. Míg egyes esetekben igazolták az emésztőrendszeri fonálférgek elleni megfelelő

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

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

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

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

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

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

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

hatásosságot, mások 90%-os vagy ennél alacsonyabb, az optimálistól elmaradó hatásosságot dokumentáltak.

A benyújtott terepi vizsgálatokat Európa-szerte végezték (Ausztria, Belgium, Egyesült Királyság, Észtország, Franciaország, Görögország, Hollandia, Lengyelország, Lettország, Németország, Norvégia, Olaszország, Spanyolország, Svédország, Svájc és Szlovákia). Az albendazol 3,75–3,8 mg/ttkg és 5 mg/ttkg engedélyezett dózisokban történő beadását követően a *Haemonchus* spp., a *Trichostrongylus* spp. és a *Teladorsagia* spp. volt a legnagyobb számban előforduló és legrezisztensebb megfigyelt nemzetség, amelyeket általában albendazol kezelésekkel céloztak meg. Ezekbe a vizsgálatokba természetes úton, illetve mesterségesen megfertőzött juhokat is bevontak. A hatásosságot a bélsárban mért peteszám-csökkenési vizsgálat (FECRT) alapján számították ki, és az eredményeket egyes esetekben tovább erősítette a β 1-tubulin gén 167-es, 198-as és 200-as kodonjában található SNP-k piroszekvenálása. Emellett több gyógyszerrel szembeni rezisztenciát figyeltek meg néhány olyan esetben, amikor különböző anthelmintikumokat, például levamisolt, ivermektint vagy moxidektint vizsgáltak.

Számos publikáció számolt be az elmúlt 15 évben arról, hogy az albendazol szájon át, 3,75–5 mg/ttkg dózisban történő beadását követően juhok esetében nem volt megfelelő a hatásosság. Ezek az eredmények anthelmintikus rezisztencia jelenlétére utalnak Európa-szerte az emésztőrendszeri fonálférgekben, amelyet gyakran észleltek azokon a területeken, ahol vizsgálatokat végeztek. Elismerték azonban, hogy a mintavétel torzult a feltételezett anthelmintikus rezisztenciát mutató egyedi gazdaságok irányába, és a kutatási erőfeszítések Nyugat-Európa felé tolódtak el. A kelet-európai régiók alulreprezentáltak tűnnek; ugyanakkor nem lehetett arra következtetni, hogy Európa ezen régióiban juhoknál nincsenek az emésztőrendszeri fonálférgek elleni elégtelen hatásossággal kapcsolatos, potenciális problémák, hanem ez az említett területekről származó adatok hiányának tudható be. Mivel a költség- és munkaigényes vizsgálatok miatt, valamint a gazdák eltérő együttműködése miatt ritkák a folyamatos monitorozásra épülő adatok, a terepi rezisztenciára vonatkozó adatok szórványosak, és nem feltétlenül tükrözik teljes mértékben a tágabb „valós helyzetet” az albendazzal végzett terepi anthelmintikus kezelések juhoknál való hatásosságát illetően.

Az adatok értékeléséhez meg kell jegyezni, hogy a hatásosságot minden vizsgálatban kizárólag az FECRT alapján számították ki. Bár a FECRT megfelelő a hatásosság hiányának megállapításához terepi körülmények között, a rezisztencia meghatározását ideális esetben olyan vizsgálatokkal kell megerősíteni, mint a felelős SNP-k kimutatására szolgáló piroszekvenálás. Az *in vivo* adatokat megerősítették azokban a vizsgálatokban, amelyekben az FECRT-t követően piroszekvenálást is végeztek. A benzimidazol-rezisztenciát a *H. contortus* esetében az 1-es izotípusú β -tubulin gén 167-es (8%) és 200-as (92%) kodonpozíciójában, a *T. circumcincta* esetében a 198-as kodonpozícióban (47%) és 200-as kodonpozícióban (43%), a *T. colubriformis* esetében pedig a 200-as kodonpozícióban (100%) mutatták ki (Claerebout és mtsai, 2020)⁶. A fentiek szerint azonban a legtöbb vizsgálatban csak az FECRT-eredmények képezték a hatásosság és a rezisztencia értékelésének alapját. A World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology Guideline (Állatgyógyászati Parazitológiai Iránymutatások Fejlesztésének Világszövetsége) (Kaplan és mtsai, 2023)³² meghatározta azokat a feltételeket, amelyeknek teljesülniük kell az FECRT-ből kiszámított elégtelen hatásosságon alapuló anthelmintikus rezisztenciára vonatkozó következtetésekhez. Ezek a feltételek a következők: megfelelő adagolás és alkalmazás, megfelelően tárolt állatgyógyászati készítmény használata a lejáratí időn belül, ugyanazon állatokból történő mintavétel a kezelés előtt és után megfelelő időközönként, megfelelően felcímkezett és tárolt friss bélsárminták, a bélsárban lévő peték számának

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

meghatározására használt módszer megfelelő az FECRT számára és megfelelő laboratóriumi technikákat alkalmaztak, a vizsgált gyógyszer korábban hatásosnak bizonyult a célzott parazitákkal szemben a vizsgált dózis esetében, elegendő számú állat és bélsárban ürített pete állt rendelkezésre, megfelelő statisztikai módszereket alkalmaztak, valamint garantálható az antihelmintikum minősége. E szabványok többsége összhangban van a helyes állatorvosi gyakorlattal, és bár ez nincs kifejezetten kimondva, feltételezhető, hogy a jóváhagyott állatgyógyászati készítménnyel végzett vizsgálatok során ezek a feltételek teljesültek. Ennek következtében az FECRT-n alapuló eredmények érvényesnek tekinthetők és terepi körülmények között is alkalmasak a rezisztencia kimutatására (feltéve, hogy a feltételek teljesültek). Bár a fenti vizsgálati eredmények alapján FECRT segítségével igazolták az antihelmintikus rezisztenciát, szem előtt kell tartani, hogy a módszer csak akkor ad megbízható eredményt, ha a féregpopuláció legalább 25%-a rezisztens; tehát a rezisztencia korai, még alacsony szintje rejtve maradhat, és nem feltétlenül mutatható ki. Az FECRT korlátai ellenére ez egy bevett diagnosztikai módszer, amely terepi körülmények között alkalmazható.

Azokban az esetekben azonban, ahol rendelkezésre álltak adatok, az eredmények aggasztóak voltak. Az elmúlt 15 évben Európa-szerte fokozódott a rezisztencia kialakulása, amint azt az alábbiakban részletesebben kifejtjük. Ez különösen problematikus, mivel a juhoknál előforduló emésztőrendszeri fonálférgek kezelésére engedélyezett antihelmintikus hatóanyag-osztályok (benzimidazolok, makrociklusos laktonok, imidazotiazolok, amino-acetonitril-származékok, szalicilanilid) száma korlátozott. Továbbá több vizsgálatban is dokumentáltak az összes vizsgált hatóanyaggal szembeni multidrog-rezisztenciát (Untersweg és mtsai, 2021¹⁰, Martinez-Valladares és mtsai, 2015³³, Geurden és mtsai, 2014³⁴), amely jelentősen korlátozza a terápiás alternatívákat. Ezt a Voigt és mtsai által 2022-ben végzett németországi országos felmérés is alátámasztotta,¹² amelyben kimutatták, hogy a benzimidazolok vagy makrociklusos laktonok juhok emésztőrendszeri fonálférgei elleni alkalmazása a szükséges $\geq 90\%$ -os küszöbérték alatti hatásossági szintet eredményezett.

Kaplan és Vidyashankar (2012) áttekintést⁴ adott az antihelmintikus rezisztencia globális előfordulási gyakoriságáról a különböző célfajokban. Bár ez a betérjesztési eljárás az albendazol európai juhok esetében mutatott hatásosságára összpontosít, aggodalomra adnak okot az Európán kívüli országokban elért rendkívül alacsony hatásossági eredmények és a multidrog-rezisztencia. Míg Európában a rezisztencia prevalenciájának szintjét más kontinensekhez és országokhoz képest sokkal alacsonyabbnak írták le, a benzimidazollal szembeni rezisztencia széles körben elterjedt. A rezisztencia kialakulásához hozzájárulhatott az aluladagolás, az azonos hatóanyagosztály ismételt alkalmazása, valamint a kezelés szelekciós hatásának ki nem tett érzékeny férgek (refugium) elégtelen száma. Ezért meg kell jegyezni, hogy a benzimidazollal szembeni rezisztencia helyzete világszerte nagyon eltérő; a jelen betérjesztési eljárás során azonban csak európai adatokat vettek figyelembe.

Ezen túlmenően a forgalomba hozatali engedély egyik jogosultja áttekintést nyújtott be azokról a farmakovigilanciái jelentésekről, amelyek szerint világszerte a 2015. január 1. és 2024. december 31. közötti időszakban az albendazol-tartalmú állatgyógyászati készítményekkel emésztőrendszeri fonálférgek ellen kezelt juhok esetében gyaníthatóan elmaradt az elvárt hatásosság. A forgalombahozatali engedély e jogosultja által benyújtott farmakovigilanciái adatok alapján azonban nem lehetett megerősíteni az antihelmintikus rezisztenciával való összefüggést, ugyanis a jelentésekben szereplő információk korlátozottak voltak az alábbiak tekintetében: a kezelés előtti igazolt fertőzések, a fertőzés parazitológiai módszerek helyett klinikai tüneteken alapuló megerősítése, a további kezelésekre vonatkozó információk hiánya, a kezelés sikerének pontos időpontja, valamint a kezelés után észlelték-e parazitákat elégtelen hatásosság vagy újrafertőződés miatt. Ezenkívül, bár a

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

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

vállalatoktól nem érkeztek további farmakovigilanciái adatok, amelyek csökkent hatásosságról számoltak be, meg kell jegyezni, hogy a farmakovigilanciái adatok csak a potenciális rezisztenciára utalhatnak; a terepen fennálló probléma valódi mértéke sokkal nagyobb lehet, de az ilyen események alacsony bejelentési aránya miatt felderítetlen marad.

Összességében a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy bár a rendelkezésre álló bizonyítékok a régiók, a kezelések és az elégtelen hatásosságról szóló jelentések között eltéréseket mutatnak, az összesített adatok azt mutatják, hogy juhoknál a javasolt 3,75–5 mg/ttkg dózisokban a hatásosság nem következetes, továbbá potenciális antihelmintikus rezisztencia jelei mutatkoznak. A vizsgálatok során nyert adatok nem mindig érték el a rezisztencia elkerülése érdekében javasolt, $\geq 90\%$ -os hatásossági küszöbértéket. Bár a rezisztencia kimutatása módszertani szempontból kihívást jelent, bizonyíték van arra, hogy a fent említett ajánlott dózisoknál kezelési kudarcok tapasztalhatók, amint azt a tudományos publikációk és a farmakovigilanciái jelentések is bizonyítják. Ezért a CVMP úgy ítélte meg, hogy a jelenlegi terepi körülmények között az egységes és adott szinten bizonyos hatásosság eléréséhez nagyobb dózisokra lenne szükség.

Az emésztőrendszeri fonálférges elleni 7,5 mg albendazol/ttkg vagy magasabb dózissal végzett kezelést követő hatásossági adatok Európában 2011 óta

Juhoknál az emésztőrendszeri fonálférges okozta fertőzések kezelésére az Egyesült Államokban 7,5 mg albendazol/ttkg-os adag javasolt (Plumb 6. kiadás). Európában juhoknál csak néhány olyan albendazol-tartalmú állatgyógyászati készítmény van, amely 7,5 mg/ttkg-os vagy ennél magasabb dózisban engedélyezett az emésztőrendszeri fonálférges ellen. Az Esteban-Ballesteros és mtsai 2017-es¹⁹ tanulmányában a megfelelő hatásosságot tíz természetes úton fertőzött spanyolországi juhtartó gazdaságban 7,5 mg albendazol/ttkg alkalmazását követően igazolták. Ezenfelül a *T. circumcincta*-ban és a *T. colubriformis*-ban a kezelés előtt és után a benzimidazol-rezisztenciához kapcsolódó allélgyakoriságokat mutattak ki. Az SNP200 több gazdaságban és nagy gyakorisággal (48,5 és 87,8% között) volt jelen a *T. colubriformis*-ban az albendazzal végzett kezelést megelőzően és azt követően (a pozitív állományok átlaga = 95,1%), kivéve egy gazdaságot, ahol 98,5–100% közötti nagy hatásosságot értek el. Érdekes módon a legalacsonyabb hatásosságot mutató gazdaságban (91,4%) az SNP-k gyakorisága a kezelés előtt és után is nagyon alacsony volt, ami nem állt összhangban azoknak a gazdaságoknak az eredményeivel, amelyekben az SNP-k előfordulása magasabb volt, miközben magasabb hatásossági értékeket értek el. Az összes többi, kiváló hatásosságú gazdaságban a túlélő lárvákban nőtt az SNP-k előfordulási gyakorisága. Az eredmények azt mutatták, hogy 7,5 mg/ttkg-os dózissal nagyon magas, közel 100%-os hatásosságot értek el, függetlenül attól, hogy a kezelés előtt milyen volt az SNP előfordulási gyakorisága.

Dărbuş és mtsai 2021³⁵-ben közzétettek egy vizsgálatot, amelyben összehasonlították 7,5 mg albendazol/ttkg (per os) és 0,2 mg ivermektin/ttkg (subcutan) terápiás hatását emésztőrendszeri fonálférgesekkel szemben 40 román juhnál, miután az adott földrajzi területen fokozott rezisztenciáról számoltak be. Bár a rezisztencia kockázatát a gazdaság szintjén nem írták le részletesen, az albendazol-kezelést követően 99,84%-os, az ivermektin-kezelést követően pedig 99,73%-os megfelelő hatásosságot értek el csoportszinten.

Babják és mtsai 2023³⁶-ban publikálták az elégtelen hatásosság bizonyítékát 5 mg/ttkg albendazol egyszeri adagban vagy felosztva és 6 órás időközzel beadva, 10 mg albendazol/ttkg egyszeri adagban vagy 0,2 mg/ttkg ivermektin beadása után, egy rendkívül rezisztens szlovákiai juhtartó gazdaságban. A tanulmány továbbá multidrog-rezisztenciát állapított meg a juhoknál előforduló emésztőrendszeri

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

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

fonálférgekben. A vizsgálat második szakaszában a levamiszol alkalmazása után 100%-os hatásosságot értek el, ami nem volt meglepő, mivel a levamiszol hosszú ideig nem állt rendelkezésre a helyi piacon, ezért a fonálférgek hosszú ideig nem találkoztak ezzel a hatóanyaggal.

Bár csak néhány publikáció áll rendelkezésre, az Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărăbuș³⁵ és Babják tanulmányai³⁶ szemléltetik, hogy mely esetekben lenne előnyös az albendazol adagolásának növelése, és melyek azok az esetek, ahol a dózis módosítása már nem lenne hatással a hatásosságra. Esteban-Ballesteros és mtsai 2017¹⁹-ben azt mutatták ki, hogy a *T. colubriformis*-ban a kezelést megelőzően az SNP200 48,5–87,8%-os gyakorisága ellenére a 7,5 mg albendazol/ttkg-os dózis szinte minden csoportban nagyon magas, közel 100%-os hatásosságot ért el. Meg kell jegyezni, hogy a rezisztens fonálférgek gyakorisága a kezelést követően magasabb volt, mint a kezelés előtti gyakoriság, amit Barrère és mtsai 2012-es eredményei¹⁸ is alátámasztanak. Ez logikus, mivel alacsonyabb dózisok esetén a kevésbé érzékeny rezisztens fonálférgek fennmaradnak, míg magasabb dózisok esetén ezek a fonálférgek elpusztulnak, és szinte csak a rezisztens fonálférgek élnek túl a kezelést (ha vannak ilyenek). Így a rezisztens fonálférgek gyakorisága a kezelést követően magasabb lesz, mint korábban, mivel csak rezisztens fonálférgek maradnak. Annak megelőzése érdekében, hogy ilyen kezelést követően rezisztens populáció alakuljon ki, kulcsfontosságú a fogékony populációval való hígítás. Ezért a fogékony paraziták refugiumban történő megőrzésére irányuló stratégiákat, például célzott szelektív kezelési (TST) vagy legelőgazdálkodási stratégiákat (pl. mozgatás, majd adagolás) alkalmaznak a kezelés utáni rezisztens fonálférgekkel és a legelőkről származó fogékony fonálférgekkel való valódi hígítási hatás elérése érdekében, és ezek kulcsfontosságú intézkedésnek tekinthetők a rezisztencia kialakulásának lassítása szempontjából. A refugium populáció a teljes populációnak az a hányada, amely nem volt kitéve antihelmintikus kezelésnek. Ezek lehetnek lárvák a legelőn és/vagy férgek a kezeletlen állatokban. Ezért ha fokozott a rezisztencia kockázata, a lehető legmagasabb dózist kell alkalmazni a kezelt állatok leghatásosabb kezelésének eléréséhez, olyan stratégiákkal együtt, mint a TST és a legelőgazdálkodás. Ezt Dărăbuș és mtsai (2021³⁵) is igazolták Nyugat-Romániában, ahol a földrajzi területen fokozott rezisztenciáról számoltak be. Bár a gazdaságok szintjén a rezisztenciát nem írták le részletesen, a megnövelt, 7,5 mg albendazol/ttkg-os dózis kellően hatásos volt. Babják és mtsai 2023³⁶-ban kimutatták, hogy ha a rezisztencia elért egy bizonyos szintet, a dózis módosítása már semmilyen hatással nem járt. Tanulmányukban a magas szintű rezisztenciát a petekikelési vizsgálatból és a lárvafejlődési vizsgálatból származó in vitro adatok is megerősítették, amelyek szerint a tiabendazol minden vizsgált adagja esetében kikeltek a peték (a 0,05 µg/ml tiabendazol határkoncentrációnál az átlagos kikelés több mint 90%-os volt), és a lárvák is kifejlődtek az L3 lárvaszakaszig (a lárvák mintegy 50%-a 0,08 µg/ml tiabendazol küszöbérték-koncentrációnál). Ezenfelül igazolták a multidrog-rezisztenciát és az ivermektin elégtelen hatástalanságát is. Ebben a különleges esetben a korábban soha nem alkalmazott levamiszol alkalmazása 100%-os hatásosságot mutatott. Ez a forgatókönyv jól szemlélteti egyrészt azt, hogy milyen következményekkel jár, ha évtizedeken át túl gyakran alkalmaznak egy bizonyos antihelmintikum-osztályt, másrészt pedig azt, hogy a rezisztencia leküzdésére az egyetlen megoldás egy olyan osztályba tartozó hatóanyag beadása, amely az eddig alkalmazottaktól eltérő hatásmechanizmussal rendelkezik, és amelyet ideális esetben még nem alkalmaztak.

A CVMP átfogó összegzése a hatásosságról/rezisztenciáról és a javasolt adagolásról

A rezisztencia kialakulása összetett folyamat, amelyet számos tényező befolyásol. Ezért a rezisztencia kockázatának kezelése számos, egymással összefüggő intézkedést foglal magában, és érthető, hogy csupán egyetlen intézkedés végrehajtása miért nem hozhat sikert.

Az általánosan ismert védekezési intézkedések közül a rezisztencia kialakulásának késleltetésében szerepet játszó legfontosabb tényezők közé tartozik az aluladagolás megelőzése, a fogékony populációk refugiumban tartása, a parazitológiai megfigyelés, amennyiben kezelésre van szükség, a

kezelés sikerének felmérése, valamint a nagy hatásosságú antihelmintikus kezelés alkalmazása. A kiskérődzők benzimidazolokkal szembeni rezisztenciájának jól ismert globális problémája miatt ezt a betérjesztési eljárást annak értékelésére kezdeményezték, hogy az engedélyezett 3,75–5 mg albendazol/ttkg-os dózisok vagy alsó dózishatárok továbbra is elegendő hatásosságot érnek-e el a juhok emésztőrendszeri fonálférgeinek terepi populációiban Európában, vagy a megfelelő hatásosság biztosításához nagyobb adagra lehet szükség.

Számos, Európa-szerte közzétett jelentés igazolta, hogy emésztőrendszeri fonálférgek ellen 3,75–3,8 vagy 5 mg albendazol/ttkg alkalmazása nem volt hatásos juhoknál, és rezisztens terepi populációkat jelzett. E betérjesztési eljárás keretében értékelték a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott referenciákat, és a CVMP független szakirodalmi kutatást is végzett annak érdekében, hogy meghatározza a rendelkezésre álló bizonyítékokat arra vonatkozóan, hogy az albendazol magasabb dózisaik előnyök lehetnek-e a hatásosság szempontjából a jelenlegi terepi körülmények között anélkül, hogy veszélyeztetnék a juhok általi tolerálhatóságát.

Következésképpen a rendelkezésre álló adatok értékelése alapján a bizonyítékok alátámasztották, hogy az albendazol dózist módosítani kell az emésztőrendszeri fonálférgek kezelésére juhoknál. Mivel a 7,5 mg albendazol/ttkg vagy magasabb dózisok beadását követő jelentések ritkák, a közzétett jelentésekből nem lehetett egyértelmű képet levezetni. Ugyanakkor megfigyelhető volt, hogy a 3,75–5 mg albendazol/ttkg dózis alkalmazása számos esetben elégtelen hatásosságot eredményezett. Az albendazzal szembeni rezisztencia lehet a csökkent hatásosság egyik kiváltó oka. Több jelentés is azt mutatja, hogy ezeknél az alacsonyabb dózisoknál csökkent a hatásosság, ami megerősíti, hogy a rezisztencia számos régióban jelentős és tartós problémává vált.

Továbbá az albendazol magasabb dózisainak alkalmazása magasabb C_{max} értéket és az emésztőrendszeri fonálférgek számának nagyobb mértékű csökkenését eredményezi. Az egyik érintett forgalombahozatali engedély jogosultja által végzett dózismegerősítő vizsgálat azt mutatta, hogy a magasabb dózisok (7,6 mg albendazol/ttkg) kellően hatásosak voltak a rezisztens törzsekkel szemben, míg a szokásos dózis nem ért el elegendő hatást. A nagyon erős multidrog-rezisztens esetek kivételével, amelyeket például Babják és mtsai (2023)³⁶ leírnak, nem volt bizonyíték kezelési kudarcra 7,5 mg albendazol/ttkg alkalmazása után. Ezenkívül a 7,5 mg/ttkg az Egyesült Államokban a juhok emésztőrendszeri fonálférgeinek kezelésére eleve megállapított dózis, és Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ és Dărăbuș (2021) vizsgálatai közel 100%-os hatásosságot³⁵ igazoltak Európában ennél a dózissal, annak ellenére, hogy az előző vizsgálatban rezisztens fonálférgek jelenlétéről számoltak be. Nem azonosítottak olyan jelentéseket, amelyek 7,5 mg albendazol/ttkg vagy nagyobb dózis alkalmazását követően a hatásosság hiányát írják le, és jelenleg nem merül fel egyéb aggály – mint például a célállatok csökkent toleranciája –, amely kizárná a 7,5 mg/ttkg dózis alkalmazását. Ezért az antihelmintikus rezisztencia kialakulása kockázatának kezelésére vonatkozó parazitológiai elvekkel összhangban a maximális effektív dózist kell alkalmazni, amely definíció szerint az a dózis, amely felett nem gyanítható és/vagy nem érhető el hatásosságjavulás. Bár a Barrère és mtsai 2012¹⁸-es adatai azt mutatták, hogy az intraruminálisan alkalmazott albendazol megnövelt adagjai a *H. contortus* rezisztens genotípusokat szelektíven gazdagítják, ezeket az adatokat fenntartással kell értelmezni a 45 mg albendazol/ttkg-os adag alkalmazását követő 94%-os hatásosság, és így a genotipizálásnál a fonálférgek korlátozott száma miatt, amit maguk a szerzők állítanak. Továbbá Leathwick és Luo eredményei (2017)²⁹ azt mutatták, hogy a nagy variabilitást mutató, alacsonyabb dózisok alkalmazása nagyobb hatást gyakorol a rezisztencia genetikai szintű kialakulására, mint az alacsony variabilitást mutató, magasabb dózisok alkalmazása.

Ezért az albendazzal szembeni rezisztencia kialakulása kockázatának minimalizálása és a maximális hatásosság biztosítása érdekében a CVMP 7,5 mg albendazol/ttkg adagot javasolt a juhok emésztőrendszeri fonálférgeinek kezelésére. Ez a kiigazítás a biztonságosság veszélyeztetése nélkül

optimalizálja a hatásosságot, és összhangban áll az antihelmintikus rezisztencia kialakulásának késleltetését célzó legjobb parazitológiai gyakorlatokkal.

Emellett az adatok azt is hangsúlyozták, hogy a dózismódosítás önmagában nem elegendő a rezisztencia hosszú távú szabályozásához. A fenntartható parazitakezelésnek további stratégiákat kell magában foglalnia, beleértve az aluladagolás megelőzését, a refugium-populáció fenntartását, a célzott szelektív kezelést és a rutin parazitológiai monitorozást. Ezek az intézkedések elengedhetetlenek a rezisztens fonálféreg-populációk szelektálódásának és terjedésének lelassításához. Ezért a CVMP javasolta a jelen betérjesztési eljárás hatálya alá eső állatgyógyászati készítmények kísérőiratainak (az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója, címkeszöveg és használati utasítás) ennek megfelelő módosítását is, hogy az információk összhangban legyenek a CVMP-nek a parazitaellenes állatgyógyászati készítmények alkalmazási előírásáról szóló iránymutatásával (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

A III. melléklet ismerteti részletesen, hogy a CVMP milyen módosításokat javasol az állatgyógyászati készítmények jellemzői összefoglalójának következő pontjaiban: *3.4 Különleges figyelmeztetések (9.1-es verziójú QRD-sablon) / 4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan (8.2-es verziójú QRD-sablon), 3.9 Az alkalmazás módja és az adagolás (9.1-es verziójú QRD-sablon) / 4.9 Adagolás és alkalmazási mód (8.2-es verziójú QRD-sablon).*

Élelmezés-egészségügyi várakozási idő

Az ebben a betérjesztési eljárásban érintett, albendazolt tartalmazó állatgyógyászati készítmények vonatkozásában benyújtott maradékanyag-kiürülési vizsgálatok jelentős heterogenitást mutattak a vizsgálatok minősége, az alkalmazott dózisok (7,5; 10; 15; 16 vagy 16,2 mg albendazol/ttkg), a vizsgálatok kialakítása és az alkalmazott analitikai vizsgálati módszerek tekintetében. Ezenfelül az adatokból levont, az élelmezés-egészségügyi várakozási idők megállapításával kapcsolatos eredmények és következtetések is heterogének. Három, ehető szövetekkel végzett maradékanyag-kiürülési vizsgálat és egy, tejfel végzett vizsgálat kivételével (amelyeknél csak egy összefoglalást nyújtottak be) a benyújtott vizsgálatok többsége nem felel meg a jelenlegi szabályozási iránymutatásoknak (pl. VICH GL48 és 49). Eltéréseket figyeltek meg különösen a vizsgálat kivitelezésének fő szempontjaiban (állatok száma, mintavételi időpontok, testtömeg stb.), valamint az alkalmazott analitikai vizsgálati módszerekben. Ezenkívül nem nyújtottak be részletes maradékanyag-kiürülési vizsgálatokat minden érintett állatgyógyászati készítményre vonatkozóan, és egyes esetekben csak olyan összefoglalókat vagy publikációkat nyújtottak be, amelyek nem tartalmazták az értékeléshez szükséges alapvető információkat. Egyes esetekben a benyújtott maradékanyag-adatok túlnyomórészt a mennyiségi vagy kimutatási határérték (LOQ/LOD) alatt voltak, ami kizárja az élelmezés-egészségügyi várakozási idők statisztikai elemzését.

A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott, a maradékanyagokra vonatkozó adatok értékelése nem eredményezett további meglátásokat a meglévő forgalombahozatali engedélyekben szereplő élelmezés-egészségügyi várakozási időkkel kapcsolatban. A rendelkezésre álló adatok nem utaltak arra, hogy az engedélyezett élelmezés-egészségügyi várakozási idők kockázatot jelentenének a fogyasztók biztonságára.

A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által a maradékanyagokra vonatkozóan benyújtott adatokat a CVMP kérte és értékelte a jelen betérjesztés keretében, az új adagolási rendre vonatkozó lehetséges javaslatot várva. Mivel azonban a CVMP által az emésztőrendszeri fonálférgek kezelésére javasolt adag már engedélyezett egy másik javallatra az összes érintett állatgyógyászati készítmény

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

esetében (azaz jelenleg nem kerül sor olyan dózis ajánlására, amely korábban ne lett volna engedélyezve), a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az ajánlott adag ezért várhatóan nem ad további aggályokat a fogyasztók biztonságával kapcsolatban, és nem teszi szükségessé a meghatározott élelmezés-egészségügyi várakozási idők módosítását.

A célállatok biztonsága

Az érintett forgalombahozatali engedély jogosultjai egy nagy adathalmazt nyújtottak be a célállatok (juhok) biztonságára vonatkozóan. Az egyik forgalomba hozatali engedély jogosultja saját adatokat nyújtott be a CVMP 2004. évi összefoglaló jelentése mellett (Albendazol – extrapoláció valamennyi kérődzőre), egy másik forgalomba hozatali engedély jogosultja pedig a publikált szakirodalomra hivatkozott, és átfogó összefoglalót nyújtott be a lehetséges célállat-biztonsági aggályokról.

A célállatok biztonságával kapcsolatos, rendelkezésre álló vizsgálatok az albendazol egyszeri, legfeljebb 500 mg/ttkg-os dózisokban történő alkalmazását fedik le. Az albendazol egyszeri, legfeljebb 37,5 mg/ttkg dózisban történő alkalmazása juhoknál jól tolerálható volt. Az albendazolt még 100 mg/ttkg-os túladagolás esetén is jól tolerálták, és nem számoltak be súlyos kóros elváltozásokról vagy kórszövettani elváltozásokról. Úgy tűnt azonban, hogy a 200 mg/ttkg-os vagy 500 mg/ttkg-os nagyobb adagok meghaladják az albendazol ártalmatlansági tűréshatárát (a megfigyelt mortalitás akár 100%-os is lehet).

A reprodukív ártalmatlanságot három vizsgálatban tanulmányozták (csak összefoglalókat nyújtottak be), amelyekben az anyajuhokat legfeljebb 15 mg/ttkg dózissal kezelték. E vizsgálatok közül kettőben nem figyeltek meg abnormalitásokat a bárányoknál, és a nem kezelt kontrollcsoporthoz képest nem írtak le különbséget az ellési arányban sem. Az egyik vizsgálatban azonban az anyajuhokat a vemhesség különböző szakaszaiban kezelték, ami néhány ritka nemkívánatos eseményt okozott, beleértve a veleszületett rendellenességeket és a halva született bárányok nagyobb előfordulását.

Ezenfelül juhokkal végzett fejlődési vizsgálatokban is megfigyeltek malformációkat, beleértve a zsigeri, craniofaciális és csontdefektusokat (CVMP összefoglaló jelentés, 2004). Az albendazol-tartalmú állatgyógyászati készítmények azonban megfelelő ellenjavallatot tartalmaznak, amely szerint az albendazol nem alkalmazható vemhes állatoknál, ezért ezt a szempontot megfelelően kezelték. A kosok termékenységet is vizsgálták legfeljebb 15 mg/ttkg albendazol dózissal, és nem észleltek a sperma minőségére gyakorolt hatást (a kosokon végzett termékenységi vizsgálat, 1977).

Egy további, a célállatok biztonságával kapcsolatos vizsgálatban hat, 9 hónapos juh kapta az albendazol-tartalmú állatgyógyászati készítmény ajánlott 7,5 mg/ttkg-os adagjának háromszorosát (22,5 mg/ttkg), egy másik csoportban szintén hat egyed pedig a javasolt adag ötszörösét kapta (37,5 mg/ttkg). A kezelés utáni 2., 4., 6., 12., 24., 48., 72., 96. és 120. órában végzett vizsgálat után nem észleltek mellékhatásokat vagy nemkívánatos reakciókat (csak összefoglaló formájában benyújtva).

Bár a célállatfajokon végzett, rendelkezésre álló toleranciovizsgálatok elavultak, az engedélyezettnél exponenciálisan nagyobb adagokat vizsgáltak, és azok nem mutatták intolerancia jeleit. Ez széles ártalmatlansági határról tanúskodik, ami annak tulajdonítható, hogy az albendazol szelektívebben kötődik a paraziták β -tubulinjához, mint az emlősök β -tubulinjához.

Összességében a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a juh célállatfajnál való alkalmazásra javasolt 7,5 mg/ttkg dózis nem vet fel aggályokat a célállatok biztonságával kapcsolatban. Ezt a következtetést az a tény is alátámasztja, hogy 7,5 mg/ttkg dózis már engedélyezett a *Fasciola hepatica* kezelésére juhoknál a jelen betérjesztési eljárásban érintett összes állatgyógyászati készítmény esetében.

Felhasználói biztonság

A forgalombahozatali engedély jogosultjai nem nyújtottak be a felhasználói biztonsággal kapcsolatos toxikológiai vizsgálatokat, sem felülvizsgált felhasználói kockázatértékelést, mivel ez nem tartozott a CVMP által a jelen betérjesztési eljárásban feltett kérdések hatálya alá. Az állatgyógyászati készítmények előny-kockázat értékelésének részeként figyelembe veendő biztonsági szempontok azonban magukban foglalják a felhasználók biztonságát is.

Mivel az emésztőrendszeri fonálférgek esetében juhoknál a javasolt 7,5 mg albendazol/ttkg-os dózis már engedélyezett a jelen betérjesztési eljárás által érintett összes állatgyógyászati készítmény esetében egy másik javallatra (a májmételyek kezelésére juhoknál), a felhasználói biztonságot már értékelték, és a meglévő termékengedélyek szabályozzák. Ezért az emésztőrendszeri fonálférgek kezelésére vonatkozó 7,5 mg/ttkg-os dózis emelésével kapcsolatosan nem várhatók további aggályok a felhasználó biztonságát illetően.

Környezetbiztonság

Három forgalombahozatali engedély jogosultjától érkezett válasz, amely a vonatkozó tanulmányokat és referenciákat tartalmazó környezeti kockázatértékelést nyújtott be. A benyújtott adatokat a CVMP értékelte a tudományos érvényesség, valamint a vizsgálatra és az ERA követelményekre vonatkozó, a jelenlegi irányelveknek megfelelő szabályozási alkalmasság szempontjából. Ezért a CVMP értékelése során csak az e kritériumoknak megfelelő, megbízható és érvényes vizsgálatokból származó adatokat használták fel.

Figyelembe véve a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott adatokat, nem azonosítottak a vízi környezetre vonatkozó kockázatot, azonban a szárazföldi környezetre és különösen a trágyafaunára vonatkozó kockázatot lehetett azonosítani, amikor az albendazolt juhoknál alkalmazták a jelen eljárásban ajánlott adagolási rendnek megfelelően (7,5 mg/ttkg, egyszeri dózis).

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott környezeti kockázatértékelési adatokat a CVMP a jelen betérjesztéssel összefüggésben megfogalmazott kérdésnek megfelelően értékelte arra az esetre, ha a Bizottság új dózist javasolna. Mindazonáltal, mivel a CVMP által az emésztőrendszeri javallatokra javasolt dózis már engedélyezett minden érintett állatgyógyászati készítményben egy másik javallatra (azaz jelenleg nem kerül ajánlásra olyan dózis, amely korábban ne lett volna engedélyezve), a CVMP a jelen betérjesztési eljárás keretében nem vizsgálta tovább a környezeti kockázatértékelési adatokat, és arra a következtetésre jutott, hogy a javasolt dózissal vonatkozóan a már ismerteken túl nem azonosítottak új környezeti kockázatokat.

Előny-kockázat profil

Közvetlen terápiás előny

Az albendazol a benzimidazolokhoz tartozó, jól bevált, széles spektrumú antihelmintikum. Hatásmechanizmusa jól ismert: a fogékony helminták β -tubulinjához való szelektív kötődésen alapul, ami a mikrotubulusok képződésének gátlásához, a glükózfelvétel károsodásához, az energiaraktárak kimerüléséhez és végső soron a parazita pusztulásához vezet.

Számos bélp parazita-fertőzés kezelésére alkalmazzák, beleértve az orsóférges, tüdőférges, galandférges által okozott emésztőrendszeri fertőzéseket és a kifejlett májmételyek kezelését.

A jelen betérjesztés hatálya alá tartozó, albendazol-tartalmú állatgyógyászati készítményeket évtizedek óta alkalmazzák juhoknál emésztőrendszeri fonálféreg fertőzések széles körének hatékony kezelésére.

További előnyök

Az albendazol-tartalmú állatgyógyászati készítmények jól tolerálhatók, és nem okoznak súlyos szisztémás nemkívánatos eseményeket a juh célállatfajnál.

Kockázatértékelés

A minőség nem tartozott a jelen betérjesztési eljárás hatálya alá, ezért azt nem értékelték külön.

A jelen betérjesztési eljárásban érintett állatgyógyászati készítmények esetében kockázatot azonosítottak a nem megfelelő adagolási rend esetén, tehát az emésztőrendszeri fonálférgek elleni javallathoz képest túl alacsony dózis esetén.

A nem megfelelő adagolási rend kockázata összekapcsolódik az antihelmintikus rezisztencia kialakulásának fokozott kockázatával. Az albendazzal szembeni antihelmintikus rezisztencia jól leírt.

Összességében, a rendelkezésre álló adatok alapján, a rezisztencia miatti aggályok miatt az adag 7,5 mg albendazol/ttkg-ra történő módosítása a juh célállatfaj esetében az emésztőrendszeri fonálférgek kezelése céljából várhatóan nem gyakorol hatást a célállatok biztonságára, a felhasználók biztonságára, a fogyasztók biztonságára, és nem vet fel új környezetbiztonsági aggályokat. Ezt a következtetést az a tény is alátámasztja, hogy a 7,5 mg albendazol/ttkg dózis már engedélyezett minden érintett állatgyógyászati készítmény esetében egy másik javallatra, a *Fasciola hepatica* kezelésére juhoknál.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

Juhoknál az emésztőrendszeri fonálférgek kezelésére szánt dózis 7,5 mg albendazol/ttkg-ra történő módosításával csökkennek a hatásosság hiányával kapcsolatos kockázatok, és az antihelmintikus rezisztencia kialakulása késleltetettnek tekinthető.

A további kockázatkezelési intézkedések közé tartozik figyelmeztetések beillesztése a kísérőiratokba, hogy azok további stratégiákat is feltüntessenek, beleértve az aluladagolás megelőzését, a refugium-populáció fenntartását, a célzott szelektív kezelést és a rutin parazitológiai monitorozást. Ezek az intézkedések elengedhetetlenek a rezisztens fonálféreg-populációk szelektálódásának és terjedésének lelassításához.

Továbbá, mivel a javasolt 7,5 mg albendazol/ttkg adagot már minden érintett állatgyógyászati készítmény esetében engedélyezték egy másik javallatra, nem tartottak szükségesnek további kockázatcsökkentő intézkedéseket a fogyasztók biztonsága, a célállatok biztonsága, a felhasználók biztonsága vagy a környezeti biztonság tekintetében.

Az érintett állatgyógyászati készítmények kísérőirataiban már szereplő kockázatcsökkentő intézkedések továbbra is érvényben maradnak.

Az általános előny-kockázat profil értékelése

Az albendazolt egyetlen hatóanyagként tartalmazó, belsőleges szuszpenzió formájában forgalmazott állatgyógyászati készítmények hatásosnak tekinthetők a juh célállatfaj különféle parazitái ellen.

Az albendazol a benzimidazolokhoz tartozó széles spektrumú antihelmintikum. Bármely más antihelmintikumhoz hasonlóan az albendazol is körültekintően kell alkalmazni, és csak akkor, ha orvosilag szükséges. Továbbá kerülni kell minden szükségtelen alkalmazást, a túlságosan hosszú kezelési időtartamot és az aluladagolást is.

Összességében, az összes rendelkezésre álló adat értékelését követően a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az albendazol engedélyezett 3,75–5,0 mg/ttkg-os dózisa vagy alsó dózishatára az emésztőrendszeri fonálférges kezelésében juhoknál a jelenlegi európai terepi körülmények között már nem biztosítja a következetes és megbízható hatásosságot, és hozzájárulhat az albendazzal szembeni rezisztencia további kialakulásához. Következésképpen a fent említett javallat esetén a hatásos kezelés biztosítása, valamint az antihelmintikus rezisztencia kialakulásának késleltetéséhez való hozzájárulás érdekében szükségesnek tartják az adag 7,5 mg albendazol/ttkg-ra történő módosítását.

Ezenfelül a rezisztens fonálféreg-populációk megjelenésének és terjedésének további csökkentése érdekében kiegészítő kockázatkezelési intézkedésként javasolt a kísérőiratokba belefoglalni megfelelő figyelmeztetéseket.

Az albendazol ajánlott 7,5 mg/ttkg-os adagja már engedélyezett egy másik javallatra az összes érintett állatgyógyászati készítmény esetében, és nem azonosítottak új kockázatokat a célállatok biztonsága, a fogyasztók biztonsága, a felhasználók biztonsága vagy a környezetvédelem tekintetében.

Az előny-kockázat profillal kapcsolatos következtetés

A betérjesztési eljárás indokainak és a rendelkezésre álló adatoknak – köztük a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által szolgáltatott adatoknak – a mérlegelését követően a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az érintett állatgyógyászati készítmények esetében az átfogó előny-kockázat profil kedvező marad, ha a kísérőiratokat a javasoltak szerint módosítják (lásd a III. mellékletet).

A kísérőiratok (a készítmény jellemzőinek összefoglalója, a címkeszöveg és a használati utasítás) módosításának indoklása

Mivel:

- A CVMP megvizsgálta az (EU) 2019/6 rendelet 82. cikke szerinti betérjesztési eljárást az albendazolt egyetlen hatóanyagként, orális szuszpenzió formájában, 3,75–5 mg albendazol/ttkg dózissal vagy alsó dózishatárral tartalmazó állatgyógyászati készítmények esetében, hogy biztosítsa a megfelelő hatásosságot a juhok emésztőrendszeri fonálférgeivel szemben, miközben korlátozza az albendazzal szembeni rezisztencia kialakulásának kockázatát.
- A CVMP áttekintette az adagolási rendet, a maradékanyag-kiürülést, a környezeti kockázatot, a célállatok biztonságát és a parazitaellenes rezisztenciával kapcsolatos kockázatot alátámasztó, rendelkezésre álló adatokat.
- A CVMP megjegyezte, hogy az albendazolt egyetlen hatóanyagként tartalmazó, juhok kezelésére belsőleges szuszpenzióként forgalmazott állatgyógyászati készítmények évtizedek óta engedélyezve vannak.
- A CVMP figyelembe vette, hogy az albendazol a benzimidazol osztályba tartozó széles spektrumú antihelmintikus anyag. Az albendazolt tartalmazó állatgyógyászati készítményeket évtizedek óta széles körben alkalmazzák szarvasmarháknál, juhoknál, kecskéknél, sertéseknél, nyulaknál, madaraknál, kutyáknál és macskáknál. Kérődzőknél, különösen juhoknál az albendazol-tartalmú állatgyógyászati készítményeket emésztőrendszeri fonálférges, tüdőférges, galandférges és kifejtett májmételyek elleni kezelésre alkalmazzák. A juhok emésztőrendszeri fonálférgeivel kapcsolatban azonban Európa-szerte újonnan megjelenő benzimidazol-rezisztenciáról számoltak be.
- A CVMP mérlegelte, hogy mely adagolási rend (adagolási arány, adagolási időköz és a kezelés időtartama) lenne megfelelő a 3,75–5 mg albendazol/ttkg dózisú vagy alsó dózishatárú

állatgyógyászati készítmények esetében annak érdekében, hogy biztosítsa a megfelelő hatásosságot az emésztőrendszeri fonálféreg ellen juhoknál, miközben korlátozza az albendazol-rezisztencia kialakulásának kockázatát.

- A fenti megfontolások fényében és a rendelkezésre álló adatok alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy az érintett állatgyógyászati készítmények dózisait felül kell vizsgálni.
- Az albendazzal szembeni rezisztencia kialakulása kockázatának minimalizálása és a maximális hatásosság biztosítása érdekében a CVMP 7,5 mg albendazol/ttkg-os dózist javasolt az emésztőrendszeri fonálféreg kezelésére juhoknál. Ez a kiigazítás a biztonságosság veszélyeztetése nélkül optimalizálja a hatásosságot, és összhangban áll az antihelmintikus rezisztencia kialakulásának késleltetését célzó legjobb parazitológiai gyakorlatokkal.
- Az emésztőrendszeri fonálféreg kezelésében a juh célállatfaj esetében az adag 7,5 mg albendazol/ttkg-ra történő, rezisztencia-aggályok miatti módosítása várhatóan nem befolyásolja a célállatok, a felhasználók és a fogyasztók biztonságát, és nem is vezet be új környezeti biztonságossági aggályokat. Ezt a következtetést az a tény is alátámasztja, hogy 7,5 mg albendazol/ttkg dózis már engedélyezett minden érintett állatgyógyászati készítmény esetében más javallatokra, azaz a *Fasciola hepatica* kezelésére juhoknál.
- A CVMP hasznosnak tartotta, hogy kiegészítő kockázatkezelési intézkedésként további információkat, azaz megfelelő figyelmeztetéseket tüntessenek fel a kísérőiratokban a rezisztens fonálféreg-populációk megjelenésének és terjedésének további mérséklése érdekében.

A CVMP álláspontja

Következésképpen a CVMP úgy véli, hogy az albendazol egyetlen hatóanyagként, juhok kezelésére belsőleges szuszpenzió formájában tartalmazó állatgyógyászati készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratoknak a III. mellékletben leírt módosításai esetén.

A CVMP ezért a juhok kezelésére belsőleges szuszpenzióként forgalmazott, egyetlen hatóanyagként albendazol tartalmazó állatgyógyászati készítmények forgalombahozatali engedélyei feltételeinek módosítását javasolja.

III. melléklet

A kísérőiratok vonatkozó részeinek módosítása

Megjegyzés:

A kísérőiratok vonatkozó pontjainak módosításai a jelentéstételi eljárás eredményeként történtek.

A kísérőiratok vonatkozó részeinek módosítása

A meglévő kísérőiratokat módosítani kell (adott esetben a szöveg beillesztése, cseréje vagy törlése révén), hogy azok tükrözzék az alábbiakban megadott, elfogadott szöveget.

A. A készítmény jellemzőinek összefoglalója

3.4 Különleges figyelmeztetések (9.1-s verziójú QRD-sablon) / **4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan** (8.2-es verziójú QRD-sablon)

Az összes állatgyógyászati készítménynél hozzá kell adni az alábbi tanácsokat, és a meglévő elavult megfogalmazást (ha van ilyen) váltsa fel ezzel a szöveggel:

A parazitaellenes állatgyógyászati készítmények indokolatlan alkalmazása fokozhatja a rezisztencia kialakulásához vezető szelekciós nyomást, és a hatásosság csökkenéséhez vezethet. Az állatgyógyászati készítmény alkalmazásáról szóló döntést minden egyes állomány esetében a parazita faj és a fertőzöttség mértékének igazolására, illetve a fertőzés kockázatának epidemiológiai jellemzők alapján történő felmérésére kell alapozni.

A hosszabb ideig tartó, ismételt alkalmazás, különösen ugyanazon hatóanyagcsoport használata esetén növeli a rezisztencia kialakulásának kockázatát. A kockázat csökkentése érdekében az állományon belül nélkülözhetetlen az érzékeny refugium-populáció fenntartása. Kerülni kell a szisztematikusan alkalmazott, időközönként alapuló kezelést és a teljes állomány kezelését. Ehelyett, ha megoldható, csak kiválasztott állatokat vagy alcsoportokat szabad kezelni (célzott szelektív kezelés). Ezt megfelelő állattenyésztési és legelőgazdálkodási intézkedésekkel kell kombinálni. Minden egyes állományra vonatkozóan útmutatást kell kérni a felelős állatorvostól.

Kiskérdőőknél a *Haemonchus contortus*, a *Teladorsagia circumcincta*, a *Cooperia curticei* és a *Trichostrongylus* spp. esetében Európa-szerte beszámoltak a benzimidazolokkal (beleértve az albendazolt is) szembeni rezisztenciáról. A *H. contortus* esetében a benzimidazolokkal, az imidazotiazolokkal és a makrociklusos laktonokkal szembeni multidrog-rezisztenciáról, valamint az összes benzimidazollal szembeni mellékrezisztenciáról számoltak be.

Ennek az állatgyógyászati készítménynek az alkalmazása során figyelembe kell venni a célparaziták érzékenységeire vonatkozó helyi információkat, amennyiben azok rendelkezésre állnak.

Ajánlott a gyanított rezisztencia eseteinek további kivizsgálása megfelelő diagnosztikai módszerrel (pl. FECRT: bélsárban mért peteszám-csökkenési vizsgálat).

Az igazolt rezisztenciát jelenteni kell a forgalombahozatali engedély jogosultja vagy az illetékes hatóság felé.

3.9 Az alkalmazás módja és az adagolás (9.1-s verziójú QRD-sablon) / **4.9 Adagolás és alkalmazási mód** (8.2-es verziójú QRD-sablon)

Minden állatgyógyászati készítmény esetében ki kell cserélni a juhoknál az emésztőrendszeri fonálféreg kezelésére vonatkozó jelenlegi adagolási rendet a következő szöveggel:

Juh:

Emésztőrendszeri fonálféreg: 7,5 mg albendazol testtömeg-kilogrammonként, egyszeri kezelésként.

Amennyiben bizonyos állatgyógyászati készítmények kísérőirataiban részletesen szerepelnek bizonyos fonálféreg-típusok, ezeket fenn kell tartani.

A májmételyek és tüdőférges kezelésére vonatkozó adagolási rend specifikus ajánlásait fenn kell tartani, ha vannak ilyenek.

Az összes állatgyógyászati készítménynél hozzá kell adni az alábbi tanácsokat, és a meglévő elavult megfogalmazást (ha van ilyen) váltsa fel ezzel a szöveggel:

Az aluladagolás hatástalan alkalmazást eredményezhet, és elősegítheti a rezisztencia kialakulását.

A helyes adagolás érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni.

Az adagolóeszköz pontosságát alaposan ellenőrizni kell.

C. Használati utasítás

6. Különleges figyelmeztetések (QRD sablon v9.0) / 12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK) (QRD sablon v8.2)

Különleges figyelmeztetések: (9.0-s verziójú QRD-sablon)/Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan: (8.2-es verziójú QRD-sablon)

Az összes állatgyógyászati készítménynél hozzá kell adni az alábbi tanácsokat, és a meglévő elavult megfogalmazást (ha van ilyen) váltsa fel ezzel a szöveggel:

A parazitaellenes állatgyógyászati készítmények indokolatlan alkalmazása fokozhatja a rezisztencia kialakulásához vezető szelekciós nyomást, és a hatásosság csökkenéséhez vezethet. Az állatgyógyászati készítmény alkalmazásáról szóló döntést minden egyes állomány esetében a parazita faj és a fertőzöttség mértékének igazolására, illetve a fertőzés kockázatának epidemiológiai jellemzők alapján történő felmérésére kell alapozni.

A hosszabb ideig tartó, ismételt alkalmazás, különösen ugyanazon hatóanyagcsoport használata esetén növeli a rezisztencia kialakulásának kockázatát. A kockázat csökkentése érdekében az állományon belül nélkülözhetetlen az érzékeny refugium-populáció fenntartása. Kerülni kell a szisztematikusan alkalmazott, időközönként alapuló kezelést és a teljes állomány kezelését. Ehelyett, ha megoldható, csak kiválasztott állatokat vagy alcsoportokat szabad kezelni (célzott szelektív kezelés). Ezt megfelelő állattenyésztési és legelőgazdálkodási intézkedésekkel kell kombinálni. Minden egyes állományra vonatkozóan útmutatást kell kérni a felelős állatorvostól.

Kiskérődzőknél a *Haemonchus contortus*, a *Teladorsagia circumcincta*, a *Cooperia curticei* és a *Trichostrongylus* spp. esetében Európa-szerte beszámoltak a benzimidazolokkal (beleértve az albendazolt is) szembeni rezisztenciáról. A *H. contortus* esetében a benzimidazolokkal, az imidazotiazolokkal és a makrociklusos laktonokkal szembeni multidrog-rezisztenciáról, valamint az összes benzimidazollal szembeni mellékrezisztenciáról számoltak be.

Ennek az állatgyógyászati készítménynek az alkalmazása során figyelembe kell venni a célparaziták érzékenységeire vonatkozó helyi információkat, amennyiben azok rendelkezésre állnak.

Ajánlott a gyanított rezisztencia eseteinek további kivizsgálása megfelelő diagnosztikai módszerrel (pl. FECRT: bélsárban mért peteszám-csökkenési vizsgálat).

Az igazolt rezisztenciát jelenteni kell a forgalombahozatali engedély jogosultja vagy az illetékes hatóság felé.

8. Adagolás állatfajok szerint, az alkalmazás módszere és módja (9.0-s verziójú QRD-sablon) / **8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT** (8.2-es verziójú QRD-sablon)

Minden állatgyógyászati készítmény esetében ki kell cserélni a juhoknál az emésztőrendszeri fonálféreg kezelésére vonatkozó jelenlegi adagolási rendet a következő szöveggel:

Juh:

Emésztőrendszeri fonálféreg: 7,5 mg albendazol testtömeg-kilogrammonként, egyszeri kezelésként.

Amennyiben bizonyos állatgyógyászati készítmények kísérőirataiban részletesen szerepelnek bizonyos fonálféreg-típusok, ezeket fenn kell tartani.

A májmételyek és tüdőféreg kezelésére vonatkozó adagolási rend specifikus ajánlásait fenn kell tartani, ha vannak ilyenek.

Az összes állatgyógyászati készítménynél hozzá kell adni az alábbi tanácsokat, és a meglévő elavult megfogalmazást (ha van ilyen) váltsa fel ezzel a szöveggel:

Az aluladagolás hatástalan alkalmazást eredményezhet, és elősegítheti a rezisztencia kialakulását.

A helyes adagolás érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni.

Az adagolóeszköz pontosságát alaposan ellenőrizni kell.