

Allegato I

Elenco dei medicinali veterinari autorizzati a livello nazionale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Austria	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Bulgaria	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Bulgaria	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Bulgaria	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Bulgaria	Sudachim Ltd.,	Албендазол 2,5 %	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino, caprino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria						
Bulgaria	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Bulgaria	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Croazia	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Croazia	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Croazia	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Cipro	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino, caprino	uso orale
Cipro	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Cipro	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Repubblica Ceca	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Repubblica Ceca	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale
Repubblica Ceca	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Repubblica Ceca	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspense	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Repubblica Ceca	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Repubblica Ceca	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Danimarca	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazolo	19 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Danimarca	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø	Valbazen Vet.	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	Denmark						
Estonia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Estonia	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Francia	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Francia	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazolo	19 mg/ml	sospensione orale	ovino, caprino	uso orale
Germania	aniMedica GmbH Im Südfeld 9	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	48308 Senden-Bösensell Germany						
Germania	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Grecia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazolo	5 mg/100 ml	sospensione orale	bovini (calf), ovino, caprino	uso orale
Grecia	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Grecia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	Co Galway H62 FH90 Ireland						
Grecia	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Grecia	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Grecia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazolo	2.5 mg/100 ml	sospensione orale	bovini (calf), ovino, caprino	uso orale
Grecia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino, caprino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	455 00 Greece						
Grecia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazolo	19 mg/ml	sospensione orale	bovini (calf), ovino, caprino	uso orale
Grecia	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino, caprino	uso orale
Grecia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino, caprino	uso orale
Ungheria	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5.,	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	Hungary						
Ungheria	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Ungheria	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Ungheria	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazolo	19 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale
Ungheria	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.	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale
Ungheria	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homoksor 7.,	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	Hungary						
Irlanda	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Irlanda	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Irlanda	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogane SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Irlanda	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland						
Irlanda	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Irlanda	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght,	Endospec 25 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	Dublin, 24, Ireland						
Irlanda	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Italia	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 50 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazolo	50 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Italia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	albendazolo	19 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma	Valbazen 100 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	00192 Italy						
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 19 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazolo	19 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Italia	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Italia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Italia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Lettonia	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42,	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	Kerulet, Budapest XIX, Hungary	lietošanai liellopiem un aitām					
Lettonia	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Lituania	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Lituania	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Norvegia	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	albendazolo	19 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Polonia	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Polonia	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Polonia	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Polonia	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Portogallo	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29,	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain						
Portogallo	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Portogallo	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	albendazolo	19 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale
Portogallo	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	albendazolo	28.5 mg/ml	sospensione orale	ovino, caprino	uso orale
Romania	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Romania	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale
Romania	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino, caprino, wild ruminants	uso orale
Romania	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino, caprino	uso orale
Romania	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Romania	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	Barcelona Spain						
Romania	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino, caprino	uso orale
Romania	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino, caprino, cammello	uso orale
Romania	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	albendazolo	2.5 mg/100 ml	sospensione orale	bovini, ovino, caprino	uso orale
Romania	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Slovacchia	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5,	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	Cerman, Nitra, Slovakia						
Slovacchia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Slovacchia	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendazolo	19 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale
Slovacchia	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Slovacchia	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale
Slovenia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Slovenia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Spagna	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Spagna	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale
Spagna	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazolo	20 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale
Spagna	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	albendazolo	28.5 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Spagna	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazolo	19 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale
Spagna	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensi3n oral para ovino y caprino	albendazolo	20 mg/ml	sospensione orale	ovino, caprino	uso orale
Spagna	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	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Svezia	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazolo	19 mg/ml	sospensione orale	ovino	uso orale
Regno Unito (Irlanda del Nord)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazolo	25 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Regno Unito (Irlanda del Nord)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazolo	10 % w/v	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Regno Unito (Irlanda del Nord)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	albendazolo	2.5 % w/v	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Regno Unito (Irlanda del Nord)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 10% w/v oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	10 % w/v	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Regno Unito (Irlanda del Nord)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght	Ovidrench S & C 2.5% w/v oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	2.5 % w/v	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	INN	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
	D24 FH9V Ireland						
Regno Unito (Irlanda del Nord)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolo	100 mg/ml	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale
Regno Unito (Irlanda del Nord)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazolo	2.5 % w/v	sospensione orale	bovini, ovino	uso orale

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica delle informazioni sul prodotto

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali veterinari contenenti albendazolo come singolo principio attivo, presentati sotto forma di sospensione orale per ovini (vedere allegato I)

Introduzione

Albendazolo è una sostanza antelmintica ad ampio spettro della classe dei benzimidazoli. Nei parassiti sensibili, i benzimidazoli agiscono disgregando il sistema di trasporto microtubulare intracellulare legandosi selettivamente alla tubulina e danneggiandola, impedendo la polimerizzazione della tubulina e inibendo la formazione di microtubuli (Plumb, 2005)¹.

I medicinali veterinari contenenti albendazolo sono ampiamente utilizzati da decenni in bovini, ovini, caprini, suini, conigli, uccelli, cani e gatti. Nei ruminanti, e in particolare negli ovini, i medicinali veterinari contenenti albendazolo sono utilizzati per il trattamento di nematodi gastrointestinali, vermi polmonari, cestodi e trematodi epatici adulti. È stata, tuttavia, segnalata in tutta Europa una resistenza emergente dei nematodi gastrointestinali ai benzimidazoli negli ovini (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Nel corso di una recente procedura decentrata (ES/V/0431/001/DC) presentata ai sensi dell'articolo 18 del regolamento (UE) 2019/6, è stato notato che sul mercato esistono diversi medicinali veterinari, tra cui "Valbazen 1,9% Suspension zum Eingeben für Schafe", il prodotto di riferimento nella suddetta procedura decentrata, che sono indicati per il trattamento di nematodi gastrointestinali negli ovini a dosi o limiti inferiori della dose di 3,75 mg-5 mg di albendazolo/kg di peso corporeo (p.c.). Alcune pubblicazioni scientifiche suggeriscono infatti che dosi fino a 5 mg di albendazolo/kg p.c. possano comportare un grave rischio di efficacia insufficiente contro i nematodi gastrointestinali negli ovini (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.*,¹²), e, inoltre, di selezionare nematodi gastrointestinali negli ovini per la resistenza ad albendazolo nel contesto della resistenza ai benzimidazoli già presente in Europa.

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

² Borgsteede FHM, Dercksen DD, Huijbers R: Doramectin and albendazole resistance in sheep in the Netherlands, Veterinary Parasitology 144, 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 trichostrongylids in Austria, Parasite 28, 50, 2021.

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

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

La Germania ha inoltre osservato che le dosi di medicinali veterinari a base di albendazolo contro i nematodi gastrointestinali negli ovini non sono armonizzate in tutta l'Unione europea e variano da 3,75 a 15 mg di albendazolo per kg p.c.

Per i motivi sopra delineati, la Germania ha ritenuto necessario riesaminare i medicinali veterinari contenenti albendazolo come singolo principio attivo, presentati sotto forma di sospensioni orali e indicati contro i nematodi gastrointestinali negli ovini, con dosi o limiti inferiori della dose di 3,75 mg - 5 mg di albendazolo/kg di p.c. Pertanto, la Germania, nell'interesse dell'Unione, ha deferito la questione al comitato per i medicinali veterinari (CVMP) dell'Agenzia ai sensi dell'articolo 82 del regolamento (UE) 2019/6.

Lo scopo della presente revisione era garantire l'uso sicuro ed efficace di tali medicinali veterinari ed evitare rischi inutili legati allo sviluppo di resistenza agli antiparassitari. Oltre a ciò, la Germania ha anche ritenuto necessario valutare gli studi sui residui, gli studi sulla sicurezza degli animali di destinazione e gli studi sulla sicurezza ambientale, poiché un potenziale aumento del dosaggio raccomandato potrebbe avere implicazioni per la sicurezza dei consumatori, degli animali di destinazione e dell'ambiente.

Riassunto generale della valutazione scientifica

In questa procedura, il comitato ha dovuto valutare quale regime posologico di albendazolo (ossia dose, intervallo tra le somministrazioni e durata del trattamento) sia necessario per i medicinali veterinari interessati al fine di garantire un'efficacia adeguata contro i nematodi gastrointestinali negli ovini, limitando nel contempo il rischio di sviluppo di resistenza ad albendazolo. Nel caso in cui fosse ritenuta necessaria una modifica del regime posologico, dovevano essere presi in considerazione anche la determinazione di un tempo di attesa adeguato per gli ovini e la valutazione del potenziale impatto della nuova dose raccomandata sulla sicurezza degli animali di destinazione, nonché la valutazione del rischio ambientale dei medicinali veterinari interessati. A seguito di tale richiesta, il CVMP ha ritenuto necessario valutare anche il potenziale impatto di eventuali modifiche proposte al regime posologico sulla sicurezza dell'utilizzatore.

Dieci titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio hanno presentato risposte all'elenco di domande poste dal CVMP per questa procedura di deferimento. Mentre alcuni titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio hanno fornito un'ampia documentazione, articoli completi e riassunti dalla letteratura, altri hanno fornito solo informazioni limitate principalmente alla composizione qualitativa e quantitativa dei loro medicinali veterinari.

Una parte sostanziale degli studi di proprietà e pubblicati presentati è stata generata più di 15-20 anni fa e rispecchiava gli standard scientifici, i modelli di sensibilità dei parassiti e la situazione di resistenza prevalenti al momento dell'autorizzazione originale. Al contrario, erano disponibili relativamente pochi studi sul campo che affrontavano specificamente l'efficacia attuale di albendazolo alle dosi autorizzate.

Al fine di facilitare la valutazione critica e sostenere la determinazione di una dose efficace, il CVMP ha individuato ulteriori riferimenti tratti dalla letteratura pubblicata.

A causa di preoccupazioni relative alla limitata rilevanza dei dati storici, per la valutazione dell'efficacia nella situazione attuale sono stati presi in considerazione solo gli studi della letteratura e sul campo (compresi gli studi sul campo di determinazione e conferma della dose) pubblicati o condotti a partire dal 2011, compresi i riferimenti aggiuntivi identificati dal CVMP. Poiché la valutazione mirava a esaminare l'efficacia attuale di albendazolo a dosi o a limiti inferiori della dose di 3,75-5 mg/kg di p.c.

nel contesto della resistenza emergente, il CVMP ha limitato la sua valutazione ai dati generati negli ultimi 15 anni. Sebbene non sia stato definito un periodo di cut-off formale per i medicinali veterinari antiparassitari, a differenza degli antibiotici per i quali è specificato un limite di 5 anni nelle linee guida del CVMP sulla valutazione del rischio per la salute pubblica derivante dalla resistenza antimicrobica dovuta all'uso di un medicinale veterinario antimicrobico in specie animali destinate alla produzione alimentare (EMA/CVMP/PLA/706442/2013)¹³, il CVMP ha cercato di raggiungere un equilibrio tra l'età e la rilevanza scientifica delle prove disponibili, evitando al contempo l'esclusione di un numero eccessivo di riferimenti. Ciò ha portato all'accettazione di un periodo di tempo di 15 anni.

I dati storici sono stati considerati di supporto per la caratterizzazione della farmacocinetica, della sicurezza e dei modelli generali di efficacia, ma di rilevanza limitata per la valutazione dell'efficacia e della resistenza attuali.

Il CVMP ha valutato i dati presentati dai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio e la letteratura aggiuntiva individuata dal CVMP per i medicinali veterinari contenenti albendazolo presentati come sospensioni orali autorizzate per il trattamento di nematodi gastrointestinali negli ovini a dosi o limiti inferiori della dose di 3,75-5 mg/kg di p.c.

Composizione qualitativa e quantitativa

Otto titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio hanno fornito la composizione qualitativa e quantitativa dei loro medicinali veterinari e sette di questi hanno presentato anche le specifiche del prodotto corrispondenti.

Sebbene le formulazioni dei medicinali veterinari differiscano in termini di composizione e specifiche degli eccipienti, tutti contengono lo stesso principio attivo e sono somministrati attraverso la stessa via di somministrazione.

La maggior parte degli eccipienti elencati è stata generalmente considerata farmacologicamente inattiva, ossia non sono stati identificati nelle composizioni fornite eccipienti che incidono sulla biodisponibilità dopo somministrazione orale. Su questa base, non è previsto che questi eccipienti influenzino l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo o l'escrezione del principio attivo o esercitino effetti sostanziali correlati alla formulazione sulla biodisponibilità e sulla farmacocinetica.

Tuttavia, tenendo conto delle proprietà note di alcuni eccipienti presenti in alcune formulazioni, non è stato possibile escludere completamente un potenziale effetto sul profilo farmacocinetico. Ciononostante, le formulazioni in questione sono commercializzate da molti anni e, in alcuni casi, sono supportate da dati farmacocinetici specifici per il prodotto (vedere paragrafo sulla farmacocinetica di seguito).

Considerando l'ampia presenza sul mercato di questi medicinali veterinari, non era previsto che una qualsiasi ipotetica influenza sulla farmacocinetica correlata agli eccipienti si traducesse in un impatto clinicamente rilevante sull'efficacia. Pertanto, si è ritenuto che le differenze osservate nella composizione degli eccipienti non abbiano un impatto clinicamente rilevante sull'esposizione sistemica e il CVMP ha ritenuto scientificamente giustificato ricavare e applicare un regime posologico uniforme per tutte le formulazioni dei medicinali veterinari. Sebbene non tutti i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio abbiano fornito la composizione e le specifiche dei loro medicinali

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](#)

veterinari, non si prevede che l'assenza di questi dati influisca sulla valutazione complessiva o sulle conclusioni raggiunte.

Farmacocinetica

Cinque titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio hanno presentato informazioni sulla farmacocinetica di albendazolo somministrato per via orale, costituite da dati proprietari e riferimenti tratti dalla letteratura scientifica pubblicata. Nel complesso, gli studi proprietari erano relativamente vecchi, il che è coerente con il fatto che i medicinali veterinari contenenti albendazolo sono autorizzati dagli anni Sessanta. Tuttavia, l'età degli studi non influisce generalmente sulla farmacocinetica di una sostanza; solo i metodi analitici potrebbero essere migliorati nel tempo. Pertanto, i dati forniti sono stati considerati validi nel contesto della presente procedura di deferimento.

Alcuni degli studi o delle pubblicazioni presentati sulla farmacocinetica hanno utilizzato albendazolo puro o diversi medicinali veterinari approvati contenenti albendazolo come principio attivo. Va osservato che gli studi e le pubblicazioni sono stati condotti indipendentemente l'uno dall'altro in luoghi diversi da ricercatori diversi che hanno utilizzato apparecchiature diverse. Pertanto, la variabilità dei parametri farmacocinetici all'interno dello stesso dosaggio potrebbe essere dovuta alle diverse formulazioni.

I dati di bioequivalenza non hanno indicato alcun impatto significativo delle differenze di formulazione sull'esposizione sistemica in caso di somministrazione di dosi identiche. Ciò è stato dimostrato negli studi di bioequivalenza forniti da due titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio (in cui sono stati valutati rispettivamente tre dosaggi di 7,5 mg/kg di p.c. e due medicinali veterinari alla dose di 10 mg/kg di p.c.). Un altro studio ha valutato la farmacocinetica e l'efficacia di due medicinali veterinari approvati alla dose di 7,5 mg/kg di p.c., dimostrando un'efficacia comparabile nei confronti di *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis* e *N. battus*.

Inoltre, quattro riferimenti bibliografici pubblicati (1991-2004) hanno integrato i dati proprietari. Due studi hanno valutato la farmacocinetica di albendazolo puro piuttosto che dei medicinali veterinari autorizzati. Swarnkar *et al.*, (1998)¹⁴ hanno esaminato la farmacocinetica di albendazolo somministrato per via orale e intraruminale alla dose di 5 mg/kg di p.c., osservando un aumento della biodisponibilità di albendazolo somministrato per via intraruminale. Galtier *et al.*, (1991)¹⁵ hanno esaminato la metabolizzazione di albendazolo somministrato per via orale, per via endovenosa o intraruminale a dosi fino a 3,8 mg/kg di p.c., dimostrando che albendazolo è stato metabolizzato principalmente nel fegato, indipendentemente dalla via di somministrazione.

Altre due pubblicazioni hanno esaminato la relazione tra la farmacocinetica plasmatica e l'efficacia clinica di albendazolo negli animali infetti. Moreno *et al.*, (2004)¹⁶ hanno esaminato due diversi dosaggi, 3,8 mg/kg di p.c. e 7,5 mg/kg di p.c., osservando una relazione proporzionale tra la dose di albendazolo somministrata e le concentrazioni plasmatiche misurate di entrambi i metaboliti di albendazolo. È stato osservato un incremento superiore al 100 % dei valori dell'AUC plasmatica per il metabolita attivo antelmintico albendazolo solfossido alla dose di 7,5 mg/kg di p.c. rispetto a 3,8 mg/kg di p.c. La concentrazione plasmatica più elevata e prolungata del farmaco, misurata dopo il

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.

trattamento con 7,5 mg/kg di p.c., ha determinato un miglioramento del modello di efficacia (stimato dalla conta delle uova nelle feci e dei vermi adulti) contro la maggior parte dei nematodi GI studiati rispetto a quello ottenuto alla dose più bassa. La bassa attività nematocida (< 24 %) osservata contro i nematodi GI esaminati indica un elevato livello di resistenza ad albendazolo somministrato a 3,8 mg/kg di p.c. In conclusione, la somministrazione di una dose più elevata potrebbe comportare una maggiore esposizione e un miglioramento dell'efficacia (che potrebbe essere importante per l'efficacia contro gli elminti meno sensibili).

Nel secondo studio, Lanusse *et al.* (1995)¹⁷ hanno caratterizzato la cinetica di distribuzione plasmatica di albendazolo, fenbendazolo e oxfendazolo in seguito alla loro somministrazione orale (5 mg/kg di p.c.) a ovini adulti. Nel complesso, è stato dimostrato che albendazolo solfossido presentava un assorbimento più rapido e una C_{max} più elevata rispetto a oxfendazolo e diminuiva relativamente rapidamente nel plasma, raggiungendo concentrazioni non rilevabili 60 ore dopo la somministrazione di albendazolo.

Dai dati farmacocinetici è possibile trarre conclusioni importanti. È noto che albendazolo è un profarmaco e che la forma attiva è il metabolita albendazolo solfossido, che si forma nel fegato. Un aumento della dose di albendazolo negli ovini è associato a un'aumentata esposizione ai metaboliti plasmatici (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Inoltre, una relazione diretta tra il comportamento farmacocinetico del farmaco e l'efficacia antelmintica contro i nematodi resistenti a benzimidazolo negli ovini è stata dimostrata nel lavoro di Moreno *et al.* (2004)¹⁶. Sebbene non si tratti di uno studio farmacocinetico classico, è stato tuttavia possibile dimostrare che un aumento della dose di albendazolo negli ovini è chiaramente associato a una maggiore esposizione ai metaboliti plasmatici e a una maggiore concentrazione del farmaco, con conseguente aumento dell'efficacia.

Regime posologico dei medicinali veterinari autorizzati

Per quanto riguarda l'intervallo tra le somministrazioni, tutti i medicinali veterinari interessati sono autorizzati per una singola somministrazione, indipendentemente dalla dose. La documentazione presentata dai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio non includeva prove che suggerissero che questo intervallo tra le somministrazioni potrebbe non essere adeguato. Inoltre, la ricerca condotta nella letteratura scientifica non ha individuato dati che indichino che un intervallo alternativo tra le somministrazioni migliorerebbe l'efficacia. Su questa base, non vi sono prove che una singola somministrazione non sia adeguata. Pertanto, la singola somministrazione di albendazolo non è ulteriormente discussa e la successiva valutazione del regime posologico si concentra sull'appropriatezza del livello di dose.

Determinazione della dose/conferma della dose

Sono stati forniti diversi studi preclinici proprietari sulla determinazione e la conferma della dose, alcuni dei quali sono stati condotti in condizioni di campo negli ovini e probabilmente derivavano dalle procedure iniziali di autorizzazione all'immissione in commercio. Poiché la maggior parte dei medicinali veterinari oggetto del presente deferimento è presente sul mercato da molti anni, nessuno degli studi proprietari forniti aveva meno di 22 anni.

Gli studi hanno valutato dosi di albendazolo pari a 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 o 7,6 mg per kg di p.c. e hanno riguardato svariati nematodi gastrointestinali, compresi i generi più comuni *Haemonchus*,

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

Trichostrongylus, *Teladorsagia*, *Nematodirus* e *Cooperia*. Nel complesso, la maggior parte degli studi ha mostrato tassi di efficacia superiori al 90 % per la maggior parte dei nematodi gastrointestinali al momento dell'autorizzazione dei medicinali veterinari. Tuttavia, anche questi vecchi studi hanno dimostrato che basse dosi di 2,5, 3,5 e 3,8 mg/kg di p.c. hanno raggiunto un'efficacia variabile al di sotto della soglia necessaria del 90 % nei confronti di *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, adulto), che sembra essere il nematode gastrointestinale meno sensibile ad albendazolo. Sebbene gli studi non siano stati condotti in conformità con le linee guida attuali, la maggior parte è stata considerata accettabile in termini di disegno dello studio.

Uno studio di conferma della dose condotto da Zoetis intorno al 1991 ha dimostrato che la dose di 7,6 mg di albendazolo per kg di p.c. era sufficientemente efficace contro i ceppi resistenti a tiabendazolo (con valori di efficacia del 100 % e del 99,7 % rispettivamente contro *H. contortus* e *T. colubriformis*), mentre la dose di 5,7 mg di albendazolo/kg di p.c. non ha ottenuto un effetto sufficiente (efficacia del 91 % e dell'89,6 % rispettivamente contro *H. contortus* e *T. colubriformis*). Sebbene il disegno dello studio sia obsoleto e abbia coinvolto piccoli gruppi di trattamento degli animali, i risultati sono considerati di supporto.

In una pubblicazione successiva, Moreno *et al.*, 2004¹⁶ hanno esaminato l'efficacia di due dosi di albendazolo (3,8 e 7,5 mg/kg di p.c.) mediante conteggio delle uova, oltre a misurare i metaboliti di albendazolo nel plasma. Gli autori hanno concluso che livelli più elevati di metaboliti plasmatici erano associati a una maggiore efficacia. La dose di 7,5 mg/kg di p.c. ha ottenuto una maggiore riduzione, pari al 49,1 %, negli ovini infettati da nematodi resistenti ai benzimidazoli, rispetto a una riduzione del 27 % a seguito della somministrazione della dose di 3,8 mg/kg di p.c. Nonostante l'ampia variazione dei valori di efficacia anche con valori di C_{max} simili, i dati di Moreno *et al.*, 2004¹⁶ indicano che valori di C_{max} più elevati portano a una maggiore efficacia, che può essere ottenuta somministrando una dose più elevata di albendazolo. Le differenze di efficacia possono essere attribuite a vari fattori, quali l'infezione artificiale o naturale, la regione in cui è stato condotto lo studio e il livello di resistenza del parassita.

Poiché gli studi sono stati condotti più di due decenni fa, e di conseguenza non è stato possibile considerare l'effettiva situazione di resistenza, non è certo in che misura i dati sull'efficacia provenienti da questi studi possano essere applicati alla situazione attuale. Sebbene l'efficacia a dosi comprese tra 3,75 e 5 mg/kg di p.c. sia stata confermata al momento dell'autorizzazione più di venti anni fa, l'efficacia di tali dosi in quel momento non rientra nell'ambito del presente deferimento.

Nel complesso, le conclusioni tratte dagli studi di determinazione e conferma della dose forniti potrebbero non essere più valide, in quanto non sono state testate dosi superiori a 5 mg/kg di p.c., gli studi hanno più di 20 anni e presentano limitazioni del disegno nelle prospettive attuali.

Efficacia/resistenza

Meccanismi di resistenza

Sono state fornite diverse pubblicazioni sui meccanismi di resistenza, in particolare per l'individuazione dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) ai codoni 167, 198 e 200 del gene della beta-tubulina in *Haemonchus contortus* (Barrère *et al.*, 2012¹⁸, Claerebout *et al.*, 2020⁶), *Teladorsagia circumcincta*

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.

(Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Martínez-Valladares *et al.*, 2012²⁰, Claerebout *et al.*, 2020⁶) e *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Claerebout *et al.*, 2020⁶). I SNP correlati alla resistenza ai benzimidazoli sono ben caratterizzati.

La resistenza dei nematodi ai benzimidazoli può essere dovuta a una mutazione della codifica genica del sito bersaglio; tuttavia, la stessa mutazione non sembra causare resistenza a triclabendazolo nel trematode *Fasciola hepatica* (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. Inoltre, all'interno di una singola specie di verme, mutazioni diverse possono portare alla resistenza allo stesso antelmintico. Ad esempio, la resistenza di *Haemonchus contortus* ai benzimidazoli può essere causata da una mutazione da fenilalanina a tirosina, nella posizione dell'amminoacido 200 del gene della β -tubulina di isotipo 1 (Kwa *et al.*, 1994)²². Tuttavia, la frequenza di questa mutazione puntiforme di resistenza (polimorfismo a singolo nucleotide, SNP) varia notevolmente e può essere bassa nelle popolazioni resistenti ai benzimidazoli (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴) che presentano altre mutazioni (ad esempio al codone 167). Sebbene la selezione genetica contribuisca alla resistenza, le variazioni nei meccanismi di trasporto del farmaco o nel metabolismo del farmaco all'interno di una specie di verme sono anche responsabili di meccanismi di resistenza diversi nei confronti dello stesso antelmintico (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). La glicoproteina P, una proteina di trasporto della membrana cellulare in grado di trasportare molti farmaci diversi (compresi ivermectina, benzimidazoli e derivati imidazotiazolici), può portare a resistenza multifarmaco aumentando il trasporto attivo dei farmaci (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

I dati di Barrère *et al.*, 2012¹⁸ hanno dimostrato che genotipi specifici di *H. contortus*, in particolare i genotipi 200, sono arricchiti selettivamente dall'aumento dell'esposizione ad albendazolo e che esiste una forte associazione tra i SNP ai codoni 167 e 200 della β -tubulina. Tuttavia, la conclusione non corrisponde ai risultati di Leathwick e Luo (2017)²⁹ che hanno valutato le variabili in grado di influenzare la selezione della resistenza. Oltre alla via di somministrazione e alla formulazione stessa (entrambe non rientranti nell'ambito del presente deferimento), è stato chiaramente stabilito che l'uso di dosi più basse ha portato a una maggiore frequenza del gene dopo il trattamento e quindi a una maggiore probabilità di sviluppo di resistenza e che è più probabile che porti a resistenza un'elevata variabilità della dose rispetto a una bassa variabilità. Inoltre, si è concluso che, nelle prime fasi dello sviluppo della resistenza, quando i geni di resistenza sono ancora rari in una popolazione, le probabilità

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

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

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

²² Kwa MS, Veenstra JG, Roos MH. La resistenza di *Haemonchus contortus* ai benzimidazoli è correlata a una mutazione conservata dell'amminoacido 200 della beta-tubulina di isotipo 1. Mol Biochem Parasitol. 1994 Feb;63(2):299-303.

²³ James CE, Davey MW. L'aumento dell'espressione delle proteine di trasporto ABC è associato alla resistenza a ivermectina nel modello di nematode *Caenorhabditis elegans*. Int J Parasitol. 2009;39(2):213-220.

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

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

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

²⁷ Kerboeuf D, Blackhalls W, Kaminskyc R 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.

di accoppiamento fanno sì che questi geni siano quasi interamente presenti nella forma eterozigote. Pertanto, se questi vermi vengono uccisi mediante trattamento farmacologico (ossia sono effettivamente recessivi), lo sviluppo della resistenza è ritardato, mentre se sopravvivono al trattamento perché la dose è inefficace (ossia sono effettivamente dominanti) la resistenza si sviluppa relativamente in fretta. Pertanto, si può concludere che dosi più elevate e una bassa variabilità hanno comportato un ritardo nello sviluppo della resistenza.

Dati sull'efficacia forniti dai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio

Cinque titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio hanno fornito dati sull'efficacia o sulla resistenza, e quattro di essi hanno presentato studi preclinici e clinici che hanno valutato l'efficacia di albendazolo contro vari parassiti quali nematodi gastrointestinali, vermi polmonari, cestodi e trematodi epatici a dosi comprese tra 2,5 e 15 mg/kg di p.c. negli ovini. In questi studi sono stati inclusi ovini infettati sia naturalmente sia artificialmente e albendazolo è stato somministrato per via orale, in sospensione o in capsule.

In tutti gli studi è stato costantemente dimostrato che, a seconda dei parassiti bersaglio, per un'efficacia adeguata erano necessarie dosi diverse di albendazolo. Contro i nematodi gastrointestinali erano efficaci anche dosi basse a partire da 3,75 mg/kg di p.c. Tuttavia, a causa di sensibilità variabili, *Oesophagostomum columbianum* ha mostrato la più bassa sensibilità ad albendazolo tra i nematodi gastrointestinali testati, e sono stati necessari almeno 5 mg di albendazolo/kg di p.c. per ottenere un'efficacia sufficiente. Dosi pari o superiori a 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. hanno dimostrato un'efficacia quasi pari al 100 % contro i nematodi gastrointestinali, indipendentemente dalla specie di parassita. Per ottenere un'efficacia sufficiente, ossia una riduzione ≥ 90 %, contro i vermi polmonari, i cestodi e i trematodi epatici è stata necessaria una dose più elevata (a partire da 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c.).

Va osservato che i disegni degli studi non erano in linea con le linee guida VICH GL13 (Efficacia degli antelmintici: Raccomandazioni specifiche per gli ovini) per quanto riguarda il numero di stadi infettivi per l'infezione artificiale e i punti temporali dell'infezione, del trattamento e dell'autopsia. Tuttavia, questi approcci rispecchiavano gli standard scientifici prevalenti all'epoca, considerando che le linee guida VICH GL13 sono state adottate dal CVMP nel 1999. Sebbene l'efficacia storica di 3,75-5 mg di albendazolo/kg di p.c. contro i nematodi gastrointestinali al momento dell'autorizzazione del medicinale veterinario (più di 20 anni fa) non sia ancora in discussione oggi, quanto sopra evidenzia ancora una volta che l'età degli studi ne limita la pertinenza per la presente procedura di deferimento. Di conseguenza, dato l'obiettivo di valutare l'efficacia attuale di queste dosi nel contesto della resistenza emergente, il CVMP ha preso in considerazione solo i dati generati negli ultimi 15 anni.

Sulla base della valutazione delle informazioni presentate, il CVMP ha concluso che i dati forniti rispecchiano l'età e il contesto storico di questi medicinali veterinari e, pertanto, le conclusioni raggiunte in quel momento non sono necessariamente valide all'ora attuale. Sebbene gli studi abbiano dimostrato intervalli di dose efficaci all'epoca compresi tra 3,75 e 7,5 mg/kg di p.c. per diversi parassiti, la situazione attuale è diversa, in quanto lo sviluppo e la diffusione della resistenza tra i nematodi gastrointestinali hanno avuto un impatto significativo sull'efficacia dei medicinali veterinari, limitando in tal modo la rilevanza delle conclusioni per le condizioni reali di campo contemporanee.

Dati sull'efficacia dopo il trattamento con dosi o limiti inferiori della dose di 3,75-5 mg di albendazolo per kg di p.c. contro nematodi gastrointestinali in Europa dal 2011

In totale, 15 pubblicazioni sono state considerate pertinenti per la valutazione dell'efficacia di albendazolo negli ovini e sono state incluse nella valutazione. Un'efficacia adeguata al di sopra della soglia del 90 % è stata dimostrata da Martinez-Valladares *et al.*, 2012²⁰ e Rinaldi *et al.*, 2014³⁰ dopo la somministrazione orale di 3,8-5 mg di albendazolo/kg di p.c. Tuttavia, in altri studi³¹ è stata osservata un'efficacia variabile a dosi da 3,75 a 5 mg di albendazolo per kg di p.c. Sebbene in alcuni casi sia stata dimostrata un'efficacia sufficiente contro i nematodi gastrointestinali, in altri è stata documentata un'efficacia non ottimale pari o inferiore al 90 %.

Gli studi sul campo forniti sono stati condotti in tutta Europa (Austria, Belgio, Estonia, Francia, Germania, Grecia, Italia, Lettonia, Norvegia, Paesi Bassi, Polonia, Regno Unito, Slovacchia, Spagna, Svezia, Svizzera). Dopo la somministrazione di albendazolo alle dosi autorizzate di 3,75-3,8 mg/kg di p.c. e 5 mg/kg di p.c., i generi più abbondanti e resistenti osservati sono stati *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. e *Teladorsagia* spp., che di solito sono oggetto di trattamenti con albendazolo. In questi studi sono stati inclusi, rispettivamente, ovini infettati naturalmente e artificialmente. L'efficacia è stata calcolata sulla base del test di riduzione della conta delle uova nelle feci (FECRT) e i risultati sono stati in alcuni casi ulteriormente confermati dal pirosequenziamento dei SNP ai codoni 167, 198 e 200 sul gene della β 1-tubulina. Inoltre, è stata osservata resistenza multifarmaco in alcuni casi in cui sono stati testati diversi antelmintici, quali levamisolo, ivermectina o moxidectina.

Numerose pubblicazioni hanno riportato un'efficacia insufficiente dopo la somministrazione orale di albendazolo a una dose di 3,75-5 mg/kg di p.c. negli ovini negli ultimi 15 anni. Questi risultati indicano la presenza di resistenza agli antelmintici nei nematodi gastrointestinali in Europa, che è stata frequentemente rilevata nelle aree in cui sono stati condotti gli studi. È riconosciuto, tuttavia, che vi è stata una distorsione verso un campionamento preferenziale di singoli allevamenti con sospetta resistenza agli antelmintici e che gli sforzi di ricerca sono stati distorti verso l'Europa occidentale. Le regioni dell'Europa orientale sembrano essere sottorappresentate; tuttavia, non è stato possibile dedurre che non vi siano potenziali problemi di efficacia insufficiente nei confronti dei nematodi gastrointestinali negli ovini in queste regioni d'Europa, ma piuttosto che ciò sia dovuto alla mancanza di dati provenienti da queste aree. Poiché i dati di monitoraggio continuo sono rari a causa del costo e del carico di lavoro elevati delle indagini e dell'adesione variabile degli allevatori, i dati sulla resistenza in campo sono scarsi e potrebbero non rispecchiare pienamente la più ampia "situazione reale" relativa all'efficacia dei trattamenti antelmintici con albendazolo negli ovini in campo.

Per la valutazione dei dati, va osservato che l'efficacia è stata calcolata principalmente sulla base del solo FECRT in tutti gli studi. Sebbene il FECRT sia adeguato a determinare la mancanza di efficacia in

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 [Stato di resistenza di strongili gastrointestinali contro gli antelmintici in tre greggi di ovini estoni]. *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., 2012⁹; Geurden et al., 2014; Höglund et al., 2022; Kowal et al., 2016; Martínez Valladares et al., 2015; Untersweg et al., 2021; Vineer et al., 2020; Voigt et al., 2022

condizioni di campo, la determinazione della resistenza deve essere idealmente confermata da indagini come il pirosequenziamento per rilevare i SNP responsabili. Negli studi in cui il pirosequenziamento è stato eseguito dopo il FECRT, i dati *in vivo* sono stati confermati. La resistenza ai benzimidazoli è stata rilevata alle posizioni dei codoni 167 (8 %) e 200 (92 %) del gene della beta tubulina di isotipo-1 in *H. contortus*, alle posizioni dei codoni 198 (47 %) e 200 (43 %) in *T. circumcincta*, e alla posizione 200 (100 %) in *T. colubriformis* (Claerebout *et al.*, 2020)⁶. Tuttavia, come affermato in precedenza, nella maggior parte degli studi la valutazione dell'efficacia e della resistenza si è basata sui soli risultati del FECRT. La World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology Guideline (Kaplan *et al.*, 2023)³² ha specificato le condizioni che devono essere soddisfatte per trarre conclusioni sulla resistenza agli antelmintici sulla base dell'efficacia insufficiente calcolata dal FECRT. Queste condizioni includono un dosaggio e una somministrazione appropriati, l'uso di un medicinale veterinario adeguatamente conservato entro la data di scadenza, il campionamento degli stessi animali sia prima sia dopo il trattamento a un intervallo appropriato, campioni fecali freschi correttamente etichettati e conservati, che il metodo utilizzato per determinare la conta delle uova nelle feci sia adatto per il FECRT e che siano state utilizzate tecniche di laboratorio appropriate, che il farmaco testato sia risultato precedentemente efficace contro i parassiti bersaglio al dosaggio testato, che sia disponibile un numero sufficiente di animali e di uova escrete, che siano stati utilizzati metodi statistici adeguati e che la qualità dell'antelmintico possa essere garantita. La maggior parte di queste norme è coerente con la buona pratica veterinaria e, sebbene ciò non sia esplicitamente dichiarato, si presume che tali condizioni siano state pertanto soddisfatte negli studi con un medicinale veterinario approvato. Di conseguenza, i risultati basati sul FECRT sono considerati validi e adatti per l'individuazione della resistenza in condizioni di campo (purché le condizioni siano state soddisfatte). Sebbene la resistenza agli antelmintici sia stata confermata utilizzando il FECRT secondo i risultati dello studio di cui sopra, occorre tenere presente che almeno il 25 % della popolazione di vermi deve essere resistente per ottenere risultati affidabili, per cui una resistenza inizialmente debole potrebbe non essere rilevata. Nonostante i limiti del FECRT, si tratta di un metodo diagnostico consolidato, praticabile in condizioni di campo.

Tuttavia, laddove erano disponibili dati, i risultati erano preoccupanti. In tutta Europa, negli ultimi 15 anni è stato osservato un aumento dello sviluppo della resistenza, come discusso più dettagliatamente di seguito. Ciò è particolarmente problematico dato il numero limitato di classi di antelmintici autorizzati per il trattamento di nematodi gastrointestinali negli ovini (benzimidazoli, lattoni macrociclici, imidazotiazoli, derivati dell'amminoacetone nitrile, salicilanilide). Inoltre, diversi studi hanno documentato una resistenza multifarmaco a tutti i principi attivi testati (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martínez-Valladares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), il che restringe in modo significativo le alternative terapeutiche. Ciò è stato comprovato nell'indagine nazionale tedesca condotta da Voigt *et al.*, 2022¹² in cui è stato dimostrato che l'uso di benzimidazoli o lattoni macrociclici contro nematodi gastrointestinali negli ovini ha presentato un livello di efficacia inferiore alla soglia necessaria, ossia ≥ 90 %.

Kaplan e Vidyashankar (2012)⁴ hanno fornito una panoramica della prevalenza mondiale della resistenza agli antelmintici nelle diverse specie di destinazione. Anche se la presente procedura di

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

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

³⁴ Geurden T, Hoste H, Jacquiet 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.

deferimento si è concentrata sull'efficacia di albendazolo negli ovini in Europa, i risultati di efficacia altamente insufficienti e la resistenza multifarmaco in paesi non europei sono preoccupanti. Sebbene i livelli di prevalenza della resistenza in Europa siano stati descritti come molto più bassi rispetto a quelli di altri continenti e paesi, la resistenza ai benzimidazoli è ampiamente diffusa. Il potenziale sottodosaggio, l'uso ripetuto della stessa classe di sostanze e il numero inadeguato di vermi sensibili mantenuti in una popolazione "in refugia" hanno portato allo sviluppo di resistenza. Pertanto, si osserva che la situazione di resistenza contro i benzimidazoli è molto diversa a livello mondiale; tuttavia, nella presente procedura di deferimento sono stati presi in considerazione solo i dati europei.

Inoltre, un titolare di autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito una panoramica delle segnalazioni di farmacovigilanza riguardanti presunti casi di mancanza di efficacia prevista contro nematodi gastrointestinali in ovini trattati con il medicinale veterinario albendazolo in tutto il mondo nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2015 e il 31 dicembre 2024. Tuttavia, a causa delle limitate informazioni fornite in queste relazioni (sulle infezioni confermate prima del trattamento, la conferma dell'infestazione sulla base dei sintomi clinici piuttosto che dei metodi parassitologici, la mancanza di informazioni sui trattamenti aggiuntivi, le tempistiche esatte del successo del trattamento e, di conseguenza, la questione se i parassiti siano stati rilevati dopo il trattamento a causa di efficacia insufficiente o reinfezione), non è stato possibile confermare un'associazione con la resistenza agli antielmintici sulla base dei dati di farmacovigilanza presentati da questo titolare di autorizzazione all'immissione in commercio. Inoltre, sebbene non siano stati forniti ulteriori dati di farmacovigilanza da parte delle ditte che segnalino una riduzione dell'efficacia, va osservato che i dati di farmacovigilanza possono solo fornire indicazioni di potenziale resistenza; la reale portata sul campo potrebbe essere molto maggiore, ma non viene rilevata a causa della sottosegnalazione di tali eventi.

Nel complesso, il CVMP ha concluso che, sebbene le prove disponibili dimostrino variabilità tra le regioni, i trattamenti e le segnalazioni di mancanza di efficacia, i dati collettivi indicano una mancanza di efficacia costante alle dosi raccomandate di 3,75-5 mg/kg di p.c. negli ovini, unitamente alle indicazioni di potenziale resistenza agli antielmintici. I dati ottenuti in tali studi non hanno sempre raggiunto la soglia di efficacia ≥ 90 % raccomandata per evitare resistenza. Sebbene l'individuazione della resistenza sia metodologicamente difficile, vi sono prove del fatto che, alle dosi raccomandate sopra menzionate, il trattamento non è efficace, come dimostrato dalle pubblicazioni scientifiche e dalle relazioni di farmacovigilanza. Pertanto, il CVMP ha ritenuto che sarebbero necessarie dosi più elevate per raggiungere un livello uniforme e certo di efficacia nelle attuali condizioni di campo.

Dati di efficacia dopo il trattamento con dosi pari o superiori a 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. contro i nematodi gastrointestinali in Europa dal 2011

Negli Stati Uniti si raccomanda una dose di 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. per il trattamento delle infezioni da nematodi gastrointestinali negli ovini (Plumb 6ª edizione). In Europa, sono autorizzati contro l'infestazione da nematodi gastrointestinali negli ovini solo alcuni medicinali veterinari a base di albendazolo con dosaggi pari o superiori a 7,5 mg/kg di p.c. Nello studio di Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, è stata confermata un'efficacia adeguata dopo la somministrazione di 7,5 mg di albendazolo per kg di p.c. in dieci allevamenti di ovini infettati naturalmente in Spagna. Inoltre, le frequenze degli alleli, che corrispondono alla resistenza ai benzimidazoli, sono state rilevate prima e dopo il trattamento in *T. circumcincta* e *T. colubriformis*. SNP200 era presente in *T. colubriformis* in più allevamenti e a un'elevata frequenza prima (tra il 48,5 e l'87,8 %) e dopo il trattamento con albendazolo (media in greggi positivi=95,1 %), ad eccezione di un allevamento in cui era stata raggiunta un'efficacia elevata tra il 98,5 e il 100 %. È interessante notare che l'allevamento con

l'efficacia più bassa (91,4 %) aveva una frequenza molto bassa di SNP prima e dopo il trattamento, il che non è correlata ai risultati degli allevamenti con una prevalenza più elevata di SNP che presentavano tassi di efficacia più elevati. In tutti gli altri allevamenti con efficacia eccellente, la prevalenza di SNP è aumentata tra le singole larve sopravvissute. I risultati hanno mostrato che un'efficacia molto elevata, vicina al 100 %, è stata raggiunta con una dose di 7,5 mg/kg di p.c., indipendentemente dal grado di prevalenza di SNP prima del trattamento.

Dărbuș *et al.*, 2021³⁵ hanno pubblicato uno studio in cui l'effetto terapeutico contro i nematodi gastrointestinali di 7,5 mg di albendazolo per kg di p.c., p.o. o di 0,2 mg di ivermectina per kg di p.c., s.c. è stato testato in modo comparativo in 40 ovini rumeni dopo che era stato segnalato un aumento della resistenza in quell'area geografica. Sebbene il rischio di resistenza a livello di allevamento non sia stato descritto in dettaglio, è stata raggiunta un'efficacia adeguata, pari al 99,84 %, dopo il trattamento con albendazolo e pari al 99,73 % dopo il trattamento con ivermectina a livello di gruppo.

Baják *et al.*, 2023³⁶ hanno pubblicato prove di mancanza di efficacia dopo dosi di 5 mg/kg di p.c. di albendazolo in somministrazione singola o divise a metà e somministrate a un intervallo di 6 ore, di 10 mg di albendazolo/kg di p.c. in somministrazione singola o di 0,2 mg/kg di p.c. di ivermectina in un allevamento di ovini altamente resistente in Slovacchia. Questo studio ha inoltre individuato resistenza multifarmaco in nematodi gastrointestinali negli ovini. Nella seconda fase dello studio, è stata raggiunta un'efficacia del 100 % dopo la somministrazione di levamisolo, un risultato non sorprendente dovuto all'indisponibilità di levamisolo sul mercato locale per un lungo periodo di tempo e, pertanto, all'assenza di esposizione dei nematodi a questo principio attivo.

Sebbene siano disponibili solo poche pubblicazioni, gli studi di Estesban-Ballesteros¹⁹, Dărbuș³⁵ e Babják³⁶ illustrano in quali casi sarebbe utile un aumento del dosaggio di albendazolo e in quali casi un adeguamento della dose non avrebbe più alcun effetto sull'efficacia. Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹ hanno mostrato che, nonostante una frequenza del 48,5-87,8 % di SNP200 in *T. colubriformis* prima del trattamento, una dose di 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. ha raggiunto un'efficacia molto elevata, pari a quasi il 100 %, in quasi tutti i gruppi. Si osserva che, dopo il trattamento, le frequenze di nematodi resistenti erano più elevate rispetto a quelle osservate prima del trattamento, come dimostrato da Barrère *et al.*, 2012¹⁸. Questo dato è conclusivo in quanto, a dosi inferiori, i nematodi resistenti e meno sensibili sopravvivono, mentre a dosi più elevate questi nematodi vengono uccisi e sopravvivono al trattamento quasi solo nematodi resistenti (se presenti). Pertanto, dopo il trattamento la frequenza di nematodi resistenti sarà maggiore rispetto a quella precedente, in quanto restano solo nematodi resistenti. Per prevenire lo sviluppo di una popolazione resistente dopo tale trattamento, la diluizione con una popolazione sensibile è fondamentale. Pertanto, le strategie di conservazione dei parassiti sensibili "in refugia", ad es. attraverso un trattamento selettivo mirato (TST) o strategie di gestione del pascolo (ad es. spostamento degli animali e quindi somministrazione della dose), sono utilizzate per ottenere un reale effetto di diluizione con nematodi resistenti dopo il trattamento e nematodi sensibili provenienti dal pascolo e sono considerate una misura chiave per rallentare lo sviluppo della resistenza. La popolazione "in refugia" è la percentuale della popolazione totale non esposta al trattamento antelmintico. Si può trattare di larve presenti nel pascolo e/o di vermi in animali non trattati. Pertanto, in caso di aumento del rischio di resistenza, deve essere utilizzata la dose più elevata possibile per ottenere il trattamento più efficace per gli animali trattati, insieme a strategie quali il TST e la gestione del pascolo. Ciò è stato dimostrato anche da Dărbuș *et al.*, 2021³⁵

³⁵ Dărbuș 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.

in Romania occidentale, zona geografica in cui è stato segnalato un aumento della resistenza. Sebbene la resistenza a livello di allevamento non sia stata descritta in dettaglio, l'aumento della dose a 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. è stato sufficientemente efficace. Babják *et al.*, 2023³⁶ hanno dimostrato che se la resistenza ha raggiunto un certo livello, l'aggiustamento della dose non ha avuto alcun effetto. Nel loro studio, l'elevato livello di resistenza è stato confermato dai dati in vitro derivanti dal test di schiusa delle uova e dal test di sviluppo delle larve in base ai quali, a tutte le dosi testate di tiabendazolo, sia le uova schiuse (più del 90 % di schiusa media alla concentrazione soglia di 0,05 µg/ml di tiabendazolo) sia le larve si sono sviluppate fino allo stadio L3 (circa il 50 % delle larve alla concentrazione soglia di 0,08 µg/ml di tiabendazolo). Inoltre, è stata confermata resistenza multifarmaco ed è stata dimostrata anche un'efficacia insufficiente nei confronti di ivermectina. In questo caso speciale, l'uso di levamisolo, che non era mai stato somministrato in precedenza, ha mostrato un'efficacia del 100 %. Questo scenario illustra, da un lato, le conseguenze di decenni di usi troppo frequenti di una determinata classe di antelmintici e, dall'altro, che l'unica soluzione per superare la resistenza è la somministrazione di un principio attivo di una classe che ha una modalità d'azione diversa e che idealmente non è ancora stato utilizzato.

Sintesi generale del CVMP sull'efficacia/resistenza e sul dosaggio raccomandato

Lo sviluppo della resistenza è un processo complesso influenzato da molti fattori. Per questo motivo, la gestione del rischio di resistenza comporta una serie di misure interconnesse e si comprende perché è improbabile che l'attuazione di una sola misura abbia successo.

Tra le misure di controllo generalmente note, i fattori principali che ritardano lo sviluppo della resistenza comprendono la prevenzione del sottodosaggio, il mantenimento delle popolazioni sensibili "in refugia", il monitoraggio parassitologico se il trattamento è necessario, la valutazione del successo del trattamento e l'uso di un trattamento antelmintico altamente efficace. A causa del noto problema globale di resistenza ai benzimidazoli nei piccoli ruminanti, la presente procedura di deferimento è stata avviata per valutare se le dosi o i limiti inferiori della dose autorizzati, pari a 3,75-5 mg di albendazolo per kg di p.c., continuino a raggiungere un'efficacia sufficiente nelle popolazioni di campo di nematodi gastrointestinali negli ovini in Europa, o se sia necessario un aumento della dose per garantire un'efficacia adeguata.

Diverse relazioni pubblicate in tutta Europa hanno dimostrato un'efficacia insufficiente contro i nematodi gastrointestinali dopo la somministrazione di 3,75-3,8 o 5 mg di albendazolo/kg di p.c. negli ovini e hanno indicato popolazioni di campo resistenti. Nell'ambito di questa procedura di deferimento sono stati valutati i riferimenti forniti dai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio ed è stata effettuata una ricerca indipendente della letteratura da parte del CVMP per determinare le prove disponibili sulla possibilità che dosi più elevate di albendazolo possano essere vantaggiose in termini di efficacia nelle attuali condizioni di campo senza compromettere la tollerabilità negli ovini.

In conclusione, sulla base della valutazione dei dati disponibili, le prove hanno confermato la necessità di un adeguamento della dose di albendazolo per il trattamento dei nematodi gastrointestinali negli ovini. Poiché le relazioni successive alla somministrazione di dosi pari o superiori a 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. sono rare, non è stato possibile ricavare un quadro preciso dalle relazioni pubblicate. Si può tuttavia osservare che la somministrazione di dosi di 3,75-5 mg di albendazolo/kg di p.c. ha portato a un'efficacia insufficiente in numerosi casi. La resistenza ad albendazolo potrebbe contribuire a ridurre l'efficacia. Molteplici relazioni dimostrano una riduzione dell'efficacia a queste dosi più basse, confermando che la resistenza è diventata un problema significativo e persistente in molte regioni.

Inoltre, la somministrazione di dosi più elevate di albendazolo determina una C_{max} più elevata e un tasso di riduzione più elevato dei nematodi gastrointestinali. Uno studio di conferma della dose condotto da uno dei titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio interessati ha mostrato che dosi più elevate (7,6 mg di albendazolo/kg di p.c.) erano sufficientemente efficaci contro ceppi resistenti, mentre la dose convenzionale non aveva ottenuto un effetto sufficiente. Ad eccezione dei casi di resistenza multifarmaco molto avanzata, come quelli descritti da Babják *et al.*, (2023)³⁶, non sono emerse prove di insuccesso terapeutico dopo la somministrazione di 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. Inoltre, 7,5 mg/kg di p.c. sono anche la dose stabilita negli Stati Uniti per il trattamento dei nematodi gastrointestinali negli ovini e gli studi di Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ e Dărăbuș (2021)³⁵ hanno dimostrato un'efficacia vicina al 100 % in Europa a questa dose, nonostante la presenza segnalata di nematodi resistenti nel precedente studio. Non sono state individuate relazioni che dimostrino una mancanza di efficacia dopo la somministrazione di 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. o di dosi più elevate e attualmente non vi sono altre preoccupazioni, come una riduzione della tolleranza degli animali di destinazione, che precluderebbero l'uso di una dose di 7,5 mg/kg di p.c. Pertanto, conformemente ai principi parassitologici per la gestione del rischio di sviluppare resistenza agli antelmintici, deve essere utilizzata la dose massima efficace, definita come la dose al di sopra della quale non si sospetta e/o non si ottiene alcun miglioramento dell'efficacia. Sebbene i dati di Barrère *et al.*, 2012¹⁸ abbiano dimostrato che l'aumento delle dosi di albendazolo somministrate intraruminalmente arricchisce selettivamente i genotipi resistenti di *H. contortus*, questi dati devono essere interpretati con cautela a causa dell'efficacia del 94 % dopo il trattamento con 45 mg di albendazolo per kg di p.c. e quindi di un numero limitato di nematodi per la genotipizzazione, come indicato dagli autori stessi. Inoltre, i risultati di Leathwick e Luo (2017)²⁹ hanno dimostrato che l'uso di dosi inferiori con elevata variabilità ha un impatto maggiore sullo sviluppo della resistenza a livello genetico rispetto a dosi più elevate con bassa variabilità.

Pertanto, per ridurre al minimo il rischio di sviluppare resistenza ad albendazolo e garantire la massima efficacia, il CVMP ha raccomandato una dose di 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. per il trattamento dei nematodi gastrointestinali negli ovini. Questo adeguamento ottimizza l'efficacia senza compromettere la sicurezza e si allinea con le migliori pratiche parassitologiche per ritardare lo sviluppo della resistenza agli antelmintici.

Inoltre, i dati hanno ulteriormente sottolineato che il solo aggiustamento della dose non è sufficiente per controllare nel lungo termine la resistenza. La gestione sostenibile dei parassiti deve incorporare strategie aggiuntive, tra cui la prevenzione di sottodosaggi, il mantenimento dei refugia, un trattamento selettivo mirato e il monitoraggio parassitologico di routine. Queste misure sono essenziali per rallentare la selezione e la diffusione di popolazioni di nematodi resistenti. Pertanto, il CVMP ha anche proposto di modificare le informazioni sul prodotto (riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo) dei medicinali veterinari che rientrano nell'ambito di applicazione della presente procedura di deferimento, al fine di includere informazioni in linea con le linee guida del CVMP sul riassunto delle caratteristiche del prodotto per i medicinali veterinari antiparassitari (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Per ulteriori dettagli sulle modifiche proposte dal CVMP al paragrafo 3.4 *Avvertenze speciali (modello QRD v9.1)* / 4.4 *Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione (modello QRD v8.2)* e al paragrafo 3.9 *Vie di somministrazione e posologia (modello QRD v9.1)* / 4.9 *Posologia e via di*

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

somministrazione (modello QRD v8.2) del riassunto delle caratteristiche del prodotto, vedere l'allegato III.

Tempo di attesa

Gli studi sulla deplezione dei residui presentati per i medicinali veterinari contenenti albendazolo interessati da questa procedura di deferimento hanno evidenziato una notevole eterogeneità in termini di qualità dello studio, dosi somministrate (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg di albendazolo/kg di p.c.), disegno dello studio e metodi di analisi utilizzati. Inoltre, i risultati e le conclusioni tratte dai dati relativi alla determinazione dei tempi di attesa sono eterogenei. Ad eccezione di tre studi sulla deplezione dei residui nei tessuti edibili e di uno studio sul latte (per il quale è stato fornito solo un riassunto), la maggior parte degli studi presentati non è conforme alle attuali linee guida normative (ad esempio VICH GL48 e 49). In particolare, sono state osservate deviazioni negli aspetti chiave del disegno dello studio (numero di animali, punti temporali di campionamento, peso corporeo ecc.) e nei metodi di analisi utilizzati. Inoltre, non sono stati presentati studi dettagliati sulla deplezione dei residui per tutti i medicinali veterinari interessati e, in alcuni casi, sono stati forniti solo sommari o pubblicazioni privi delle informazioni essenziali per la valutazione. In alcuni casi, i dati sui residui forniti erano prevalentemente inferiori al limite di quantificazione o di rilevabilità (LOQ/LOD), impedendo l'analisi statistica dei tempi di attesa.

La valutazione dei dati sui residui presentati dai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio non ha prodotto ulteriori informazioni sui tempi di attesa nell'ambito delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti. I dati disponibili non hanno suggerito che i tempi di attesa autorizzati rappresentino un rischio per la sicurezza dei consumatori.

I dati sui residui forniti dai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati richiesti e valutati dal CVMP nel contesto del presente deferimento, in previsione di una potenziale raccomandazione di un nuovo regime posologico. Tuttavia, poiché la dose raccomandata dal CVMP per il trattamento dei nematodi gastrointestinali è già autorizzata in un'indicazione diversa per tutti i medicinali veterinari interessati (ossia non è stata raccomandata alcuna dose precedentemente non autorizzata), il CVMP ha concluso che non si prevede che la dose raccomandata dia luogo a ulteriori preoccupazioni in merito alla sicurezza dei consumatori o necessità di modifiche ai tempi di attesa stabiliti.

Sicurezza degli animali di destinazione

I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio interessati hanno presentato un'ampia serie di dati sulla sicurezza degli animali di destinazione, ossia gli ovini. Un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati di proprietà e la relazione di sintesi del CVMP 2004 – Albendazolo (estrapolazione a tutti i ruminanti), e un altro titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto riferimento alla letteratura pubblicata e ha fornito una sintesi completa che affronta potenziali problemi di sicurezza per gli animali di destinazione.

Gli studi disponibili sulla sicurezza degli animali di destinazione riguardano singole somministrazioni di albendazolo a dosi fino a 500 mg/kg di p.c. Una singola somministrazione di albendazolo a dosi fino a 37,5 mg/kg di p.c. negli ovini è stata ben tollerata. Anche a livelli di sovradosaggio di 100 mg/kg di p.c., albendazolo è stato ben tollerato, senza che siano state segnalate anomalie patologiche macroscopiche o alterazioni istopatologiche. Tuttavia, dosi più elevate pari a 200 o 500 mg/kg di p.c.

hanno apparentemente superato il margine di sicurezza di albendazolo (mortalità osservata fino al 100 %).

La sicurezza per la riproduzione è stata esaminata in tre studi (forniti solo in sintesi) in cui le pecore sono state trattate con dosi fino a 15 mg/kg di p.c. In due di questi studi non si sono verificate anomalie negli agnelli e non sono state descritte differenze nei tassi di nascita rispetto al gruppo di controllo non trattato. Tuttavia, in uno di questi studi, le pecore sono state trattate in fasi diverse durante la gravidanza e sono stati osservati alcuni eventi avversi rari, tra cui anomalie congenite e una maggiore incidenza di agnelli nati morti.

Inoltre, gli studi sullo sviluppo negli ovini hanno osservato anche malformazioni, compresi difetti viscerali, cranio-facciali e ossei (relazione di sintesi del CVMP, 2004). I medicinali veterinari a base di albendazolo, però, includono una controindicazione corrispondente in cui si afferma che albendazolo non deve essere somministrato ad animali gravidi, per cui questo aspetto è stato adeguatamente affrontato. La fertilità dei montoni è stata studiata anche con una dose di albendazolo fino a 15 mg/kg di p.c., senza che siano stati osservati effetti sulla qualità dello sperma (studio sulla fertilità nei montoni, 1977).

In un ulteriore studio sulla sicurezza degli animali di destinazione, due gruppi di sei ovini di 9 mesi hanno ricevuto 3 volte la dose raccomandata di 7,5 mg/kg di p.c. e un altro ha ricevuto 5 volte la dose raccomandata (rispettivamente 22,5 e 37,5 mg/kg di p.c.) di un medicinale veterinario contenente albendazolo. Dopo l'esame a 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 e 120 ore dal trattamento non sono stati segnalati effetti indesiderati o reazioni avverse (è stata fornita solo la sintesi).

Sebbene gli studi di tolleranza disponibili nelle specie di destinazione siano datati, sono state esaminate dosi esponenzialmente più elevate di quelle autorizzate e non sono stati rilevati segni di intolleranza. Ciò dimostra un ampio margine di sicurezza, che è attribuito alla maggiore affinità selettiva di albendazolo per la beta tubulina parassitaria rispetto alla beta tubulina dei mammiferi.

Nel complesso, il CVMP ha concluso che la raccomandazione dell'uso di una dose di 7,5 mg/kg di p.c. nella specie animale di destinazione, gli ovini, non desta preoccupazioni in merito alla sicurezza di tali animali. Questa conclusione è ulteriormente corroborata dal fatto che una dose di 7,5 mg/kg di p.c. è già autorizzata per il trattamento di *Fasciola hepatica* negli ovini per tutti i medicinali veterinari interessati dalla presente procedura di deferimento.

Sicurezza dell'utilizzatore

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha presentato studi tossicologici che riguardassero la sicurezza dell'utilizzatore né una valutazione rivista dei rischi per l'utilizzatore, in quanto ciò non rientrava nell'ambito delle domande poste dal CVMP nella presente procedura di deferimento. Tuttavia, gli aspetti relativi alla sicurezza da considerare nell'ambito della valutazione del rapporto rischi/benefici per i medicinali veterinari comprendono la sicurezza dell'utilizzatore.

Poiché la dose raccomandata di 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. negli ovini per i nematodi gastrointestinali è già autorizzata per tutti i medicinali veterinari interessati dalla presente procedura di deferimento per un'indicazione diversa (ossia per il trattamento dei trematodi epatici negli ovini), la sicurezza dell'utilizzatore è già stata valutata ed è coperta dalle autorizzazioni del prodotto esistenti. Pertanto, non sono attese ulteriori preoccupazioni relative alla sicurezza dell'utilizzatore in relazione all'aumento della dose a 7,5 mg/kg di p.c. per il trattamento dei nematodi gastrointestinali.

Sicurezza ambientale

Sono pervenute risposte da tre titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio che hanno presentato una VRA, con i rispettivi studi e riferimenti. I dati presentati sono stati valutati dal CVMP in termini di validità scientifica e idoneità normativa per quanto riguarda i requisiti dello studio e della VRA secondo le linee guida attuali. Pertanto, nella valutazione del CVMP sono stati utilizzati solo dati provenienti da studi affidabili e validi che soddisfino tali criteri.

Considerando i dati forniti dai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, non è stato individuato alcun rischio per l'ambiente acquatico; tuttavia, sulla base dell'uso di albendazolo negli ovini, è stato possibile individuare un rischio per l'ambiente terrestre e, in particolare, per la fauna selvatica, secondo il regime posologico raccomandato in questa procedura (7,5 mg/kg di p.c., dose singola).

I dati della VRA forniti dai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati dal CVMP come richiesto nel contesto del presente deferimento, nel caso in cui il comitato avesse dovuto raccomandare una nuova dose. Tuttavia, poiché la dose raccomandata dal CVMP per le indicazioni gastrointestinali è già autorizzata in tutti i medicinali veterinari interessati per una diversa indicazione (ossia non è stata raccomandata alcuna dose precedentemente non autorizzata), il CVMP non ha preso ulteriormente in considerazione i dati della VRA nell'ambito di questa procedura di deferimento e ha concluso che non sono stati individuati nuovi rischi ambientali, oltre a quelli già noti, per la dose proposta.

Rapporto rischi/benefici

Beneficio terapeutico diretto

Albendazolo è un agente antielmintico ad ampio spettro ben consolidato appartenente ai benzimidazoli. La sua modalità d'azione è ben caratterizzata e comporta un legame selettivo con la β -tubulina negli elminti sensibili, con conseguente interruzione della formazione di microtubuli, compromissione dell'assorbimento di glucosio, deplezione dell'energia e morte dei parassiti.

È usato per il trattamento di svariate infezioni parassitarie intestinali, comprese infezioni gastrointestinali da nematodi, vermi polmonari, cestodi e per il trattamento dei trematodi epatici adulti.

I medicinali veterinari contenenti albendazolo nell'ambito del presente deferimento sono utilizzati da decenni negli ovini per trattare efficacemente un'ampia gamma di infezioni gastrointestinali da nematodi.

Benefici aggiuntivi

I medicinali veterinari contenenti albendazolo sono ben tollerati e non causano gravi eventi avversi sistemici nella specie animale di destinazione, gli ovini.

Valutazione del rischio

La qualità non rientrava nell'ambito di applicazione della presente procedura di deferimento e pertanto non è stata valutata in modo specifico.

Per i medicinali veterinari interessati da questa procedura di deferimento è stato individuato un rischio che indica un regime posologico inadeguato, ovvero dosi troppo basse in relazione alla loro indicazione contro i nematodi gastrointestinali.

Il rischio di un regime posologico inadeguato è interconnesso con un aumento del rischio di sviluppo di resistenza agli antelmintici. La resistenza agli antelmintici come albendazolo è ben descritta.

Nel complesso, sulla base dei dati disponibili, non si prevede che l'adeguamento della dose a 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. nella specie animale di destinazione, gli ovini, per il trattamento dei nematodi gastrointestinali, dovuto a problemi di resistenza, abbia alcun impatto sulla sicurezza degli animali di destinazione, sulla sicurezza degli utilizzatori, sulla sicurezza dei consumatori né introduca nuovi problemi di sicurezza ambientale. Tale conclusione è ulteriormente corroborata dal fatto che una dose di 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. è già stata autorizzata in tutti i medicinali veterinari interessati per un'altra indicazione, ossia per il trattamento di *Fasciola hepatica* negli ovini.

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Adeguando la dose a 7,5 mg di albendazolo per kg di p.c. negli ovini per il trattamento dei nematodi gastrointestinali, i rischi correlati alla mancanza di efficacia sono ridotti e lo sviluppo di resistenza agli antelmintici è considerato ritardato.

Ulteriori misure di gestione dei rischi sono l'inclusione di avvertenze nelle informazioni sul prodotto per indicare strategie aggiuntive, tra cui la prevenzione del sottodosaggio, il mantenimento di refugia, il trattamento selettivo mirato e il monitoraggio parassitologico di routine. Queste misure sono essenziali per rallentare la selezione e la diffusione di popolazioni di nematodi resistenti.

Inoltre, dato che la dose raccomandata di 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. è già autorizzata in tutti i medicinali veterinari interessati per un'altra indicazione, non sono state ritenute necessarie ulteriori misure di mitigazione del rischio per quanto riguarda la sicurezza dei consumatori, degli animali di destinazione, degli utilizzatori o dell'ambiente.

Rimarranno eventuali misure di mitigazione del rischio già esistenti nelle informazioni sul prodotto dei medicinali veterinari interessati.

Valutazione del rapporto rischi/benefici complessivo

I medicinali veterinari contenenti albendazolo come singolo principio attivo, presentati sotto forma di sospensione orale, sono considerati efficaci contro vari parassiti nella specie animale di destinazione, gli ovini.

Albendazolo è un agente antelmintico ad ampio spettro appartenente ai benzimidazoli. Come qualsiasi altro antelmintico, albendazolo deve essere usato con prudenza e solo se necessario dal punto di vista medico. Inoltre, devono essere evitati usi non necessari, periodi di trattamento eccessivamente lunghi e sottodosaggi.

Nel complesso, a seguito della valutazione di tutti i dati disponibili, il CVMP ha concluso che, nelle attuali condizioni di campo europee, le dosi o i limiti inferiori della dose di albendazolo autorizzati, pari a 3,75-5,0 mg/kg di p.c., per il trattamento di nematodi gastrointestinali negli ovini non garantiscono più un'efficacia costante e affidabile e possono contribuire all'ulteriore sviluppo di resistenza ad albendazolo. Di conseguenza, si ritiene necessario un adeguamento della dose a 7,5 mg di

albendazolo/kg di p.c. per garantire un trattamento efficace per l'indicazione di cui sopra e contribuire a ritardare lo sviluppo della resistenza agli antelmintici.

Inoltre, l'inserimento di avvertenze adeguate nelle informazioni sul prodotto è raccomandato come misura complementare di gestione del rischio per mitigare ulteriormente la comparsa e la diffusione di popolazioni di nematodi resistenti.

La dose raccomandata di 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. è già autorizzata per un'altra indicazione in tutti i medicinali veterinari interessati e non sono stati individuati nuovi rischi per quanto riguarda la sicurezza degli animali di destinazione, la sicurezza dei consumatori, la sicurezza degli utilizzatori o la protezione dell'ambiente.

Conclusione sul rapporto rischi/benefici

Dopo aver esaminato i motivi della procedura di deferimento e i dati disponibili, compresi quelli forniti dai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, il CVMP ha concluso che, per i medicinali veterinari interessati, il rapporto rischi/benefici complessivo rimane positivo, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto (vedere l'allegato III).

Motivi della modifica delle informazioni sul prodotto (riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo)

Considerato che:

Il CVMP ha preso in esame la procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 82 del regolamento (UE) 2019/6 per i medicinali veterinari contenenti albendazolo come singolo principio attivo, presentati sotto forma di sospensione orale con dosi o limiti inferiori della dose di 3,75-5 mg di albendazolo per kg di p.c., al fine di garantire un'adeguata efficacia contro i nematodi gastrointestinali negli ovini, limitando nel contempo il rischio di sviluppo di resistenza ad albendazolo.

- Il CVMP ha esaminato i dati disponibili a sostegno del regime posologico, della deplezione dei residui, del rischio ambientale, della sicurezza degli animali di destinazione e del rischio di resistenza agli antiparassitari.
- Il CVMP ha osservato che i medicinali veterinari contenenti albendazolo come singolo principio attivo, presentati sotto forma di sospensione orale per ovini, sono autorizzati da decenni.
- Il CVMP ha considerato che albendazolo è una sostanza antelmintica ad ampio spettro della classe dei benzimidazoli. I medicinali veterinari contenenti albendazolo sono ampiamente utilizzati da decenni in bovini, ovini, caprini, suini, conigli, uccelli, cani e gatti. Nei ruminanti, e in particolare negli ovini, i medicinali veterinari contenenti albendazolo sono utilizzati per il trattamento di nematodi gastrointestinali, vermi polmonari, cestodi e trematodi epatici adulti. Tuttavia, in tutta Europa è stata segnalata resistenza emergente ai benzimidazoli per i nematodi gastrointestinali negli ovini.
- Il CVMP ha studiato quale regime posologico (dose, intervallo tra le somministrazioni e durata del trattamento) sarebbe appropriato per i medicinali veterinari con dosi o limiti inferiori della dose di 3,75-5 mg di albendazolo/kg di p.c., al fine di garantire un'efficacia adeguata contro i nematodi gastrointestinali negli ovini, limitando nel contempo il rischio di sviluppare resistenza ad albendazolo.

- Alla luce delle considerazioni di cui sopra e sulla base dei dati disponibili, il CVMP ha concluso che le dosi dei medicinali veterinari interessati debbano essere riviste.
- Al fine di ridurre al minimo il rischio di sviluppare resistenza ad albendazolo e garantire la massima efficacia, il CVMP ha raccomandato una dose di 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. per il trattamento dell'infestazione da nematodi gastrointestinali negli ovini. Questo adeguamento ottimizza l'efficacia senza compromettere la sicurezza e si allinea con le migliori pratiche parassitologiche per ritardare lo sviluppo della resistenza agli antelmintici.
- Non si prevede che l'adeguamento della dose a 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. nella specie animale di destinazione, gli ovini, per il trattamento dei nematodi gastrointestinali a causa di problemi di resistenza abbia alcun impatto sulla sicurezza degli animali di destinazione, degli utilizzatori, dei consumatori, né introduca nuovi problemi di sicurezza ambientale. Tale conclusione è ulteriormente corroborata dal fatto che una dose di 7,5 mg di albendazolo/kg di p.c. è già autorizzata in tutti i medicinali veterinari interessati per altre indicazioni, ossia per il trattamento di *Fasciola hepatica* negli ovini.
- Il CVMP ha ritenuto utile includere ulteriori informazioni nelle informazioni sul prodotto, vale a dire avvertenze appropriate come misura complementare di gestione del rischio per mitigare ulteriormente la comparsa e la diffusione di popolazioni di nematodi resistenti.

Parere del CVMP

Di conseguenza, il CVMP ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali veterinari contenenti albendazolo come singolo principio attivo, presentati sotto forma di sospensione orale per ovini, rimanga favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto descritte nell'allegato III.

Pertanto, il CVMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari contenenti albendazolo come singolo principio attivo presentati sotto forma di sospensione orale per ovini.

Allegato III

Modifiche alle sezioni rilevanti delle informazioni sul prodotto

Nota:

tali modifiche sono l'esito della procedura di deferimento.

Modifiche alle sezioni rilevanti delle informazioni sul prodotto

Le informazioni sul prodotto esistenti dovranno essere modificate (inserimento, sostituzione o cancellazione di testo, come appropriato) per rispecchiare il testo concordato riportato di seguito.

A. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

3.4 Avvertenze speciali (modello QRD v9.1) / **4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione** (modello QRD v8.2)

Aggiungere il seguente consiglio a tutti i medicinali veterinari e sostituire il testo preesistente (se del caso) con questo testo:

L'uso non necessario di medicinali veterinari antiparassitari può aumentare la pressione di selezione della resistenza e comportare una riduzione dell'efficacia. La decisione di utilizzare il medicinale veterinario deve basarsi sulla conferma della specie e del carico parassitari o del rischio di infezione in base alle sue caratteristiche epidemiologiche, per ciascuna mandria/gruppo.

L'uso ripetuto per un periodo prolungato, in particolare quando si utilizza la stessa classe di sostanze, aumenta il rischio di sviluppo di resistenza. All'interno di una mandria/gregge, il mantenimento di refugia sensibili è essenziale per ridurre tale rischio. Il trattamento a intervalli prestabiliti applicato sistematicamente e il trattamento di un'intera mandria/gregge devono essere evitati. Al contrario, se fattibile, devono essere trattati solo singoli animali o sottogruppi selezionati (trattamento selettivo mirato). Ciò deve essere accompagnato da adeguate misure di gestione dell'allevamento e del pascolo. Al veterinario responsabile deve essere richiesto un orientamento per ogni mandria o gregge specifico.

La resistenza ai benzimidazoli (che comprendono albendazolo) è stata segnalata in *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* e *Trichostrongylus* spp. nei piccoli ruminanti in tutta Europa. La resistenza ai benzimidazoli, agli imidazotiazoli e ai lattoni macrociclici è stata segnalata in *H. contortus*, così come la resistenza crociata a tutti i benzimidazoli.

L'uso di questo medicinale veterinario deve tenere conto delle informazioni locali sulla sensibilità dei parassiti bersaglio, ove disponibili.

Si raccomanda di esaminare ulteriormente i casi di sospetta resistenza, utilizzando un metodo diagnostico appropriato (ad esempio, test di riduzione della conta delle uova nelle feci).

La resistenza confermata deve essere segnalata al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o alle autorità competenti.

3.9 Vie di somministrazione e posologia (modello QRD v9.1) / **4.9 Posologia e via di somministrazione** (modello QRD v8.2)

Sostituire, in tutti i medicinali veterinari, l'attuale regime posologico per il trattamento di nematodi gastrointestinali negli ovini, con la seguente dicitura:

Ovini:

Nematodi gastrointestinali: 7,5 mg di albendazolo per kg di peso corporeo in un unico trattamento.

Nel caso in cui tipi specifici di nematodi siano indicati in dettaglio nelle informazioni sul prodotto di determinati medicinali veterinari, questi devono essere mantenuti.

Ove applicabile, devono essere mantenute le raccomandazioni specifiche sul regime posologico per i trematodi epatici e i vermi polmonari.

Aggiungere il seguente consiglio a tutti i medicinali veterinari e sostituire il testo preesistente (se del caso) con questo testo:

Un sottodosaggio potrebbe comportare un uso inefficace e favorire lo sviluppo di resistenza.

Per assicurare un corretto dosaggio, determinare il peso corporeo con la massima accuratezza possibile.

L'accuratezza del dispositivo di somministrazione deve essere attentamente controllata.

C. Foglietto illustrativo

6. Avvertenze speciali (modello QRD v9.0) / 12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I) (modello QRD v8.2)

Avvertenze speciali: (modello QRD v9.0) / Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione: (modello QRD v8.2)

Aggiungere il seguente consiglio a tutti i medicinali veterinari e sostituire il testo preesistente (se del caso) con questo testo:

L'uso non necessario di medicinali veterinari antiparassitari può aumentare la pressione di selezione della resistenza e comportare una riduzione dell'efficacia. La decisione di utilizzare il medicinale veterinario deve basarsi sulla conferma della specie e del carico parassitari o del rischio di infezione in base alle sue caratteristiche epidemiologiche, per ciascuna mandria/gruppo.

L'uso ripetuto per un periodo prolungato, in particolare quando si utilizza la stessa classe di sostanze, aumenta il rischio di sviluppo di resistenza. All'interno di una mandria/gregge, il mantenimento di refugia sensibili è essenziale per ridurre tale rischio. Il trattamento a intervalli prestabiliti applicato sistematicamente e il trattamento di un'intera mandria/gregge devono essere evitati. Al contrario, se fattibile, devono essere trattati solo singoli animali o sottogruppi selezionati (trattamento selettivo mirato). Ciò deve essere accompagnato da adeguate misure di gestione dell'allevamento e del pascolo. Al veterinario responsabile deve essere richiesto un orientamento per ogni mandria o gregge specifico.

La resistenza ai benzimidazoli (che comprendono albendazolo) è stata segnalata in *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* e *Trichostrongylus* spp. nei piccoli ruminanti in tutta Europa. La resistenza ai benzimidazoli, agli imidazotiazoli e ai lattoni macrociclici è stata segnalata in *H. contortus*, così come la resistenza crociata a tutti i benzimidazoli.

L'uso di questo medicinale veterinario deve tenere conto delle informazioni locali sulla sensibilità dei parassiti bersaglio, ove disponibili.

Si raccomanda di esaminare ulteriormente i casi di sospetta resistenza, utilizzando un metodo diagnostico appropriato (ad esempio, test di riduzione della conta delle uova nelle feci).

La resistenza confermata deve essere segnalata al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o alle autorità competenti.

8. Posologia per ciascuna specie, via(e) e modalità di somministrazione (modello QRD v9.0) / **8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE** (modello QRD v8.2)

Sostituire, in tutti i medicinali veterinari, l'attuale regime posologico per il trattamento di nematodi gastrointestinali negli ovini, con la seguente dicitura:

Ovini:

Nematodi gastrointestinali: 7,5 mg di albendazolo per kg di peso corporeo in un unico trattamento.

Nel caso in cui tipi specifici di nematodi siano indicati in dettaglio nelle informazioni sul prodotto di determinati medicinali veterinari, questi devono essere mantenuti.

Ove applicabile, devono essere mantenute le raccomandazioni specifiche sul regime posologico per i trematodi epatici e i vermi polmonari.

Aggiungere il seguente consiglio a tutti i medicinali veterinari e sostituire il testo preesistente (se del caso) con questo testo:

Un sottodosaggio potrebbe comportare un uso inefficace e favorire lo sviluppo di resistenza.

Per assicurare un corretto dosaggio, determinare il peso corporeo con la massima accuratezza possibile.

L'accuratezza del dispositivo di somministrazione deve essere attentamente controllata.