

I priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruotų veterinarinių vaistų sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Austrija	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Austrija	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Bulgarija	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Bulgarija	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Bulgarija	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Bulgarija	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis, ožka	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Bulgarija	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Bulgarija	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Kroatija	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Kroatija	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Kroatija	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Kipras	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis, ožka	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Kipras	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Kipras	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Čekija	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Čekija	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	vartoti per burną
Čekija	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	vartoti per burną
Čekija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Čekija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Čekija	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Danija	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazolas	19 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Danija	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Estija	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Estija	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Prancūzija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Prancūzija	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazolas	19 mg/ml	geriamoji suspensija	avis, ožka	vartoti per burną
Vokietija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Vokietija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Graikija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazolas	5 mg/100 ml	geriamoji suspensija	galvijai (calf), avis, ožka	vartoti per burną
Graikija	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Graikija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Graikija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Graikija	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Graikija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazolas	2.5 mg/100 ml	geriamoji suspensija	galvijai (calf), avis, ožka	vartoti per burną
Graikija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis, ožka	vartoti per burną
Graikija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazolas	19 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai (calf), avis, ožka	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Graikija	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis, ožka	vartoti per burną
Graikija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis, ožka	vartoti per burną
Vengrija	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Vengrija	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Vengrija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Vengrija	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazolas	19 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	vartoti per burną
Vengrija	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.	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	vartoti per burną
Vengrija	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homokosor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Airija	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Airija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Airija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogan SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Airija	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Airija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Airija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Airija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Airija	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Endospec 25 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Airija	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Itālija	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Itālija	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	albendazolas	50 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Itālija	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	albendazolas	19 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Itālija	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 100 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Itālija	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	albendazolas	19 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Itālija	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Itālija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Itālija	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Latvija	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Latvija	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Lietuva	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Lietuva	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Norvegija	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	albendazolas	19 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Lenkija	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Lenkija	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Lenkija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Lenkija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Portugalija	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29, 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Portugalija	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Portugalija	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	albendazolas	19 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	vartoti per burną
Portugalija	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	albendazolas	28.5 mg/ml	geriamoji suspensija	avis, ožka	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Rumunija	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Rumunija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	vartoti per burną
Rumunija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis, ožka, wild ruminants	vartoti per burną
Rumunija	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis, ožka	vartoti per burną
Rumunija	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Rumunija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Rumunija	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis, ožka	vartoti per burną
Rumunija	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis, ožka, kupranug aris	vartoti per burną
Rumunija	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	albendazolas	2.5 mg/100 ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis, ožka	vartoti per burną
Rumunija	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Slovakija	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Slovakija	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Slovakija	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendazolas	19 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	virtoti per burną
Slovakija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Slovakija	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	virtoti per burną
Slovėnija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Slovėnija	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspensija za govedo in ovce	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Ispanija	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Ispanija	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	virtoti per burną
Ispanija	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazolas	20 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	virtoti per burną
Ispanija	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	albendazolas	28.5 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	virtoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Ispanija	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazolas	19 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	virtoti per burną
Ispanija	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensi3n oral para ovino y caprino	albendazolas	20 mg/ml	geriamoji suspensija	avis, 3ka	virtoti per burną
Ispanija	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	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Švedija	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazolas	19 mg/ml	geriamoji suspensija	avis	virtoti per burną
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazolas	25 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazolas	10 % w/v	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	albendazolas	2.5 % w/v	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	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	albendazolas	10 % w/v	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 2.5% w/v oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	2.5 % w/v	geriamoji suspensija	galvijai, avis	virtoti per burną

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazolas	100 mg/ml	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazolas	2.5 % w/v	geriamoji suspensija	galvijai, avis	vartoti per burną

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti vaisto informacinius dokumentus

Avims skirtų geriamosios suspensijos forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos albendazolo, mokslinio vertinimo bendroji santrauka (žr. I priedą)

Įvadas

Albendazolas yra plataus veikimo spektro benzimidazolų grupės antihelminatinė medžiaga.

Benzimidazolai šiems vaistams jautrius parazitus veikia sutrikdydami jų intraceliulinę mikrovamzdelių transporto sistemą – jie selektyviai jungiasi ir pažeidžia tubuliną, užkertant kelią tubulino polimerizacijai ir slopina mikrovamzdelių formavimąsi (Plumb, 2005)¹.

Veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra albendazolo, jau daugelį dešimtmečių plačiai naudojami galvijams, avims, ožkoms, kiaulėms, triušiams, paukščiams, šunims ir katėms. Atrajotojams, visų pirma avims, veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra albendazolo, naudojami gydant virškinamojo trakto nematodų, plaučių kirmėlių, kaspinočių ir subrendusių kepeninių siurbikių infekcijas. Tačiau visoje Europoje gaunama informacijos apie besiformuojantį avių VT nematodų atsparumą benzimidazolams (Borgstedde *et al.*, 2007²; Cernanská *et al.*, 2006³; Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴; Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Neseniai užbaigtos pagal Reglamento (ES) 2019/6 18 straipsnį pradėtos decentralizuotos procedūros (ES/V/0431/001/DC) metu nustatyta, kad rinkoje yra keli veterinariniai vaistai – įskaitant Valbazen 1,9% Suspension zum Eingeben für Schafe, kuris minėtoje decentralizuotoje procedūroje buvo nurodytas kaip referencinis vaistas, – kurie yra skirti avių VT nematodų infekcijoms gydyti ir kurių rekomenduojama dozė arba apatinė dozės riba yra 3,75–5 mg albendazolo/kg kūno svorio (KS). Tačiau remiantis kelių mokslinių publikacijų duomenimis, mažesnės nei 5 mg albendazolo/kg KS dozės gali kelti rimtą nepakankamo veiksmingumo gydant avių VT nematodų infekcijas riziką (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Claerebout *et al.*, 2020⁶, Domke *et al.*, 2012a⁷, Höglund *et al.*, 2022⁸, Kowal *et al.*, 2016⁹, Scheuerle *et al.*, 2009⁵, Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Vineer *et al.*, 2020¹¹, Voigt *et al.*, 2022¹²), taip pat atsparumo albendazolui selekcijos riziką, atsižvelgiant į Europoje jau nustatytus avių VT nematodų atsparumo benzimidazolams atvejus.

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 trichostrongyloids in Austria, *Parasite* 28, 50, 2021..

¹¹ Vineer HR, Morgan ER, Hertzberg H, Bartley DJ, Bosco A, Charlier J, Chartier C, Claerebout E, de Waal T, Hendrickx G, 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, Varady M, von Samson-Himmelstjerna G, Rinaldi L: Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database, *Parasite* 27, 69, 2020.

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

Be to, Vokietija atkreipė dėmesį į tai, kad Europos Sąjungos valstybėse veterinarinių vaistų su albendazolu dozės, skiriamos gydant VT nematodų infekcijas, yra nesuderintos ir svyruoja nuo 3,75 iki 15 mg albendazolo kilogramui KS.

Dėl pirmiau išdėstytų priežasčių Vokietija nusprendė, kad būtina peržiūrėti geriamųjų suspensijų forma tiekiamus, pagal avių VT nematodų infekcijos gydymo indikacijas naudojamus veterinarinius vaistus, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos albendazolo, kurių rekomenduojama dozė arba apatinė dozės riba yra 3,75–5 mg albendazolo/kg KS. Todėl Vokietija, atsižvelgdama į Sąjungos interesus, perdavė šį klausimą svarstyti Agentūros Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP) pagal Reglamento (ES) 2019/6 82 straipsnį.

Šios peržiūros tikslas buvo užtikrinti saugų ir veiksmingą šių veterinarinių vaistų naudojimą ir išvengti nereikalingos rizikos, susijusios su atsparumo antiparazitiniams vaistams vystymusi. Be to, Vokietija taip pat laikėsi nuomonės, kad būtina įvertinti liekanų tyrimus, saugumo paskirties gyvūnams tyrimus ir saugumo aplinkai tyrimus, nes galimas rekomenduojamos dozės padidinimas gali turėti įtakos saugumui vartotojams, tiksliniams gyvūnams ir aplinkai.

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Šios procedūros metu komitetas turėjo apsvarstyti, koks albendazolo dozavimo režimas (t. y. dozės dydis, dozavimo intervalas ir gydymo trukmė) turėtų būti taikomas naudojant atitinkamus veterinarinius vaistus, kad būtų užtikrinamas pakankamas veiksmingumas gydant avių virškinamojo trakto nematodų infekcijas, kartu apribojant atsparumo albendazolui išsivystymo riziką. Nusprendus, kad būtina keisti dozavimo režimą, taip pat reikėjo apsvarstyti galimybę nustatyti tinkamą išlauką avims ir įvertinti galimą naujos rekomenduojamos dozės poveikį atitinkamų veterinarinių vaistų saugumui tiksliniams gyvūnams bei rizikos aplinkai vertinimui. Atsižvelgdamas į šį prašymą, CVMP nusprendė, kad taip pat būtina įvertinti galimą bet kokių pasiūlytų dozavimo režimo pakeitimų poveikį saugumui naudotojams.

Dešimt registruotojų pateikė atsakymus į CVMP pateiktus klausimus, susijusius su šia kreipimosi procedūra. Kai kurie registruotojai pateikė išsamius dokumentus, mokslinių straipsnių rinkinius ir santraukas, o kiti pateikė nedaug informacijos, daugiausia susijusios su veterinarinių vaistų kokybine ir kiekybine sudėtimi.

Didelė dalis pateiktų registruotojų bendrovių atliktų ir publikuotų tyrimų buvo atlikti prieš daugiau kaip 15–20 metų ir atitiko pirminės registracijos metu galiojusius mokslinius standartus, nustatytus parazitų jauktumo ypatumus ir vyravusią atsparumo padėtį. Kita vertus, buvo atlikta palyginti nedaug lauko tyrimų, kuriais būtų siekta konkrečiai įvertinti albendazolo veiksmingumą naudojant šiuo metu patvirtintas vaistų dozes.

Atlikdama kritinį vertinimą ir siekdama pagrįsti sprendimą dėl veiksmingos dozės dydžio, CVMP rėmėsi papildomais informacijos šaltiniais iš publikuotų mokslinių straipsnių.

Dėl abejonų, kad anksčiau surinkti duomenys gali būti nelabai aktualūs vertinant vaisto veiksmingumą dabartinėmis aplinkybėmis, buvo atsižvelgiama tik į tuos mokslinius straipsnius ir lauko tyrimus (įskaitant dozės nustatymo ir dozės patvirtinimo lauko tyrimus), kurie buvo paskelbti arba atlikti 2011 m. ir vėliau, įskaitant papildomus CVMP nustatytus informacijos šaltinius. Kadangi šio vertinimo tikslas buvo įvertinti dabartinį albendazolo veiksmingumą, kai naudojama rekomenduojama dozė arba taikoma apatinė dozės riba yra 3,75–5 mg/kg KS, atsižvelgiant į besivystantį atsparumą, CVMP vertino tik per pastaruosius 15 metų surinktus duomenis. Nors antiparazitiniams veterinariniams vaistams nenustatytas konkretus duomenų kirpinio terminas (angl. *cut-off period*) – priešingai nei antibiotikams, kuriems CVMP gairėse dėl atsparumo antimikrobinėms medžiagoms rizikos visuomenės sveikatai, susijusios su antimikrobinų medžiagų naudojimu maistiniams gyvūnams, vertinimo

(EMA/CVMP/MDP/706442/2013)¹³ nustatytas 5 metų duomenų kirpinio laikotarpis, CVMP siekė užtikrinti turimų duomenų amžiaus ir mokslinės svarbos pusiausvyrą ir kartu stengėsi neatmesti pernelyg daug informacijos šaltinių. Dėl šios priežasties buvo patvirtintas 15 metų terminas.

Laikytasi nuomonės, kad anksčiau surinkti duomenys padeda įvertinti farmakokinetines, saugumo ir bendras vaistų veiksmingumo charakteristikas, bet jie nėra labai aktualūs vertinant dabartinį vaistų veiksmingumą ir atsparumą jiems.

CVMP įvertino registruotojų pateiktus duomenis ir papildomus CVMP nustatytus mokslinius straipsnius, susijusius su geriamųjų suspensijų forma tiekiamais, pagal avių virškinamojo trakto nematodų infekcijos gydymo indikaciją įregistruotais veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra albendazolo, kurių rekomenduojama dozė arba apatinė dozės riba yra 3,75–5 mg/kg KS.

Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Aštuoni registruotojai pateikė informaciją apie savo veterinarinių vaistų kokybinę ir kiekybinę sudėtį, o septyni iš jų taip pat pateikė atitinkamų vaistų specifikacijas.

Nors šių veterinarinių vaistų sudėtis pagal pagalbines medžiagas ir specifikacijos skiriasi, visų veterinarinių vaistų sudėtyje yra tos pačios veikliosios medžiagos ir jie naudojami tuo pačiu būdu.

Dauguma į sąrašą įtrauktų pagalbinių medžiagų paprastai laikomos farmakologiškai neaktyviomis, t. y. pateiktoje informacijoje apie vaistų sudėtį nenustatyta jokių pagalbinių medžiagų, kurios turėtų įtakos biologiniam įsisavinamumui naudojant vaistą *per os*. Atsižvelgiant į tai, nuspręsta, kad šios pagalbinės medžiagos neturėtų turėti įtakos veikliosios medžiagos absorbcijai, pasiskirstymui, metabolizmui ar ekskrecijai ir neturėtų turėti didelio su sudėtimi susijusio poveikio biologiniam įsisavinamumui ir farmakokinetikai.

Tačiau, atsižvelgiant į žinomas tam tikrų kai kurių preparatų sudėtyje esančių pagalbinių medžiagų savybes, nebuvo galima visiškai atmesti galimo poveikio farmakokinetinėms charakteristikoms galimybės. Vis dėlto šiais preparatais prekiaujama jau daug metų ir kai kuriais atvejais jų sudėtis yra pagrįsta tam tikrų vaistų farmakokinetiniais duomenimis (žr. kitą skyrių apie farmakokinetines savybes).

Atsižvelgiant į tai, kad rinkoje yra daug šių veterinarinių vaistų, nuspręsta, kad jokia hipotetinė su pagalbinėmis medžiagomis susijusi įtaka farmakokinetikai neturės kliniškai reikšmingo poveikio veiksmingumui. Todėl nuspręsta, kad nustatyti pagalbinės medžiagos sudėties skirtumai neturi kliniškai reikšmingo poveikio sistemei ekspozicijai, ir CVMP laikėsi nuomonės, kad yra moksliskai pagrįsta visiems šiems veterinariniams vaistams nustatyti ir taikyti vienodą dozavimo režimą. Nors ne visi registruotojai pateikė savo veterinarinių vaistų sudėtį ir specifikacijas, nuspręsta, kad tai, jog šie duomenys nebuvo pateikti, neturės įtakos bendram vertinimui ar išvadoms, prie kurių bus prieita.

Farmakokinetika

Penki registruotojai pateikė informaciją apie *per os* naudojamo albendazolo farmakokinetiką, įskaitant registruotojų bendrovėms priklausančius duomenis ir publikuotuose moksliniuose straipsniuose paskelbtus duomenis. Apskritai, registruotojų bendrovių atlikti tyrimai buvo palyginti seni, o tai atitinka faktą, kad veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra albendazolo, pirmą kartą buvo įregistruoti praėjusio amžiaus septintajame dešimtmetyje. Vis dėlto tyrimų amžius paprastai neturi įtakos medžiagos

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](#)

farmakokinetikai; ilgainiui gali ė gerą pusę keistis tik analizės metodų kokybė. Todėl šios kreipimosi procedūros metu pateikti duomenys buvo pripažinti tinkamais.

Kai kuriuose patektuose farmakokinetikos tyrimuose arba publikacijose šia tema buvo aprašyta gryno albendazolo arba skirtingų patvirtintų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos albendazolo, farmakokinetika. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad tyrimus ir publikacijas tyrėjai atliko ir rengė nepriklausomai vienas nuo kito, skirtingose vietose ir naudodami skirtingą įrangą. Taigi, farmakokinetiniai parametrai naudojant tą pačią vaisto dozę galėjo skirtis dėl to, kad buvo naudojami skirtingos farmacinės formos ir sudėties preparatai.

Atlikus biologinio ekvivalentiškumo duomenų analizę, nenustatyta jokio reikšmingo farmacinės formos ir sudėties skirtumų poveikio sisteminei ekspozicijai naudojant vienodas vaistų dozes. Tai buvo įrodyta dviejų registruotojų pateiktais biologinio ekvivalentiškumo tyrimais (juos atliekant buvo vertinami trijų stiprumų veterinariniai vaistai, kurie buvo naudojami po 7,5 mg/kg KS, ir dviejų stiprumų veterinariniai vaistai, kurie buvo naudojami po 10 mg/kg KS). Atliekant kitą tyrimą, buvo vertinama dviejų patvirtintų veterinarinių vaistų, kurie buvo naudojami po 7,5 mg/kg KS, farmakokinetika ir veiksmingumas, ir įrodyta, kad jų veiksmingumas gydant *F. hepatica*, *O. conchmcincta*, *T. columbriformis* ir *N. battus* infekcijas yra panašus.

Be to, registruotojų bendrovėms priklausančys duomenys buvo papildyti keturiais publikuotuose moksliniuose straipsniuose aprašytais tyrimais. Atliekant du tyrimus, buvo vertinama ne įregistruotų veterinarinių vaistų, o gryno albendazolo farmakokinetika. Swarnkar *et al.*, (1998)¹⁴ tyrė *per os* ir į didįjį prieskrandį po 5 mg/kg KS naudojamo albendazolo farmakokinetiką ir nustatė, kad į didįjį prieskrandį naudojamo albendazolo biologinis įsisavinamumas buvo didesnis. Galtier *et al.*, (1991)¹⁵ tyrė iki 3,8 mg/kg KS dozėmis *per os*, į veną arba į didįjį skrandį naudojamo albendazolo metabolizmą ir nustatė, kad albendazolas daugiausia metabolizuojamas kepenyse, nepriklausomai nuo naudojimo būdo.

Dar dviejose publikacijose buvo analizuojamas albendazolo farmakokinetikos plazmoje ir klinikinio veiksmingumo gydant užsikrėtusius gyvūnus ryšys. Moreno *et al.*, (2004)¹⁶ vertino dvi skirtingas dozes – 3,8 mg/kg KS ir 7,5 mg/kg KS – ir nustatė gyvūnams naudotos albendazolo dozės proporcingą ryšį su abiejų albendazolo metabolitų koncentracijos plazmoje. Naudojant 7,5 mg/kg KS dozę, antihelminτικο aktyviojo metabolito albendazolo sulfoksido plazmos AUC vertės buvo daugiau kaip 100 proc. didesnės, nei naudojant 3,8 mg/kg KS dozę. Dėl didesnės ir ilgiau išliekančios vaisto koncentracijos plazmoje, nustatytos po gydymo 7,5 mg/kg KS doze, vaisto veiksmingumas prieš daugumą tirtų virškinamojo trakto nematodų buvo didesnis (vertinta pagal kiaušinėlių ir subrendusių kirmėlių kiekį išmatose), palyginti su veiksmingumu, nustatytu naudojant mažesnę vaisto dozę. Nedidelis (<24 proc.) nematocidinis aktyvumas prieš tirtus VT nematodus, rodo didelį atsparumą albendazolui, kai jis naudojamas po 3,8 mg/kg KS. Taigi, naudojant didesnę dozę, vaisto ekspozicija ir veiksmingumas gali padidėti (tai gali būti svarbu siekiant užtikrinti veiksmingumą prieš mažiausiai jautrius helmintus).

Antrame tyrime Lanusse *et al.* (1995)¹⁷ tyrė albendazolo, fenbendazolo ir oksfendazolo pasiskirstymo kinetiką plazmoje, šių vaistų sugirdžius suaugusioms avims (5 mg/kg KS). Apskritai nustatyta, kad albendazolo sulfoksido absorbcija buvo greitesnė, o C_{max} buvo didesnė nei oksfendazolo ir palyginti

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.

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

greitai mažėjo plazmoje; po 60 val. po albendazolo sugirdymo albendazolo sulfoksido koncentracija pasiekė nenustatomą lygį.

Remiantis farmakokinetinių tyrimų duomenimis galima padaryti svarbias išvadas. Yra žinoma, kad albendazolas yra provaistas, o veiklioji forma yra metabolitas albendazolo sulfoksidas, kuris susidaro kepenyse. Didesnė avims naudojama albendazolo dozė siejama su didesne metabolitų ekspozicija plazmoje (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Be to, tiesioginį vaisto farmakokinetinio elgesio ryšį su antihelmintiniu veiksmingumu gydant benzimidazolams atspariais nematodais užsikrėtusias avis patvirtino Moreno *et al.* atliktas tyrimas (2004)¹⁶. Nors tai nėra klasikinis farmakokinetinis tyrimas, juo pavyko įrodyti, kad albendazolo dozės padidėjimas avims buvo aiškiai susijęs su didesne metabolitų ekspozicija plazmoje ir didesne vaisto koncentracija, dėl to vaistas buvo veiksmingesnis.

Registruotų veterinarinių vaistų dozavimo režimas

Kalbant apie dozavimo intervalą, pažymėtina, kad visi susiję veterinariniai vaistai yra skirti vienkartiniam naudojimui, neatsižvelgiant į jų dozę. Registruotojų pateiktuose dokumentuose nebuvo duomenų, kurie patvirtintų, kad toks dozavimo intervalas gali būti netinkamas. Be to, peržiūrėjus mokslinę literatūrą, nenustatyta duomenų, kurie rodytų, kad taikant kitokį dozavimo intervalą, vaistas būtų veiksmingesnis. Taigi, įrodymų, kad vienkartinės dozės nepakanka, nėra. Todėl vienkartinė albendazolo dozė toliau nebeaptariama, o toliau vertinant dozavimo režimą, dėmesys sutelkiamas į dozės dydžio tinkamumą.

Dozės nustatymas / dozės patvirtinimas

Buvo pateikti keli registruotojų bendrovių atlikti ikiklinikiniai dozės nustatymo ir dozės patvirtinimo tyrimai; kai kurie iš jų buvo atlikti su avimis lauko sąlygomis ir tikėtina, kad tai yra tyrimai, kurie buvo pateikti pirminės registracijos procedūrų metu. Kadangi dauguma į šią kreipimosi procedūrą įtrauktų veterinarinių vaistų yra rinkoje jau daugelį metų, visi pateikti registruotojų bendrovių atlikti tyrimai buvo bent 22 metų senumo.

Atliekant šiuos tyrimus buvo vertinamos albendazolo 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 arba 7,6 mg/kg KS dozės ir tiriamas poveikis įvairiems VT nematodams, įskaitant labiausiai paplitusias *Hemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematotirus* ir *Cooperia* gentis. Apskritai, dauguma tyrimų parodė, kad tuo metu, kai buvo registruojami šie veterinariniai vaistai, jų veiksmingumas prieš daugumą VT nematodų siekė daugiau kaip 90 proc. Vis dėlto, net ir šie seni tyrimai atskleidė, kad naudojant mažas 2,5, 3,5 ir 3,8 mg/kg KS dozes, vaisto veiksmingumas prieš *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, subrendusius nematodus) – kuris, atrodo, yra mažiausiai albendazolui jautrus VT nematodas – buvo kintamas ir nesiekė būtinos 90 proc. ribos. Nors šie tyrimai buvo atliekami nesilaikant šiuo metu patvirtintų gairių, nuspręsta, kad dauguma iš jų yra priimtini, atsižvelgiant į tyrimo modelį.

Maždaug 1991 m. bendrovės „Zoetis“ atliktas dozės patvirtinimo tyrimas parodė, kad 7,6 mg albendazolo/kg KS dozė yra pakankamai veiksminga prieš tiabendazolui atsparias padermes (veiksmingumo prieš *H. contortus* ir *T. columbriformis* vertės siekė atitinkamai 100 proc. ir 99,7 proc.), o naudojant 5,7 mg albendazolo/kg KS dozę, nepavyko pasiekti pakankamo poveikio (veiksmingumas prieš *H. contortus* ir *T. columbriformis* siekė atitinkamai 91 proc. ir 89,6 proc.). Nors šio tyrimo modelis yra pasenęs ir jį atliekant buvo sudarytos nedidelės gyvūnų gydymo grupės, jo rezultatai laikomi tinkamais patvirtinamaisiais duomenimis.

Vėliau paskelbtame tyrime Moreno *et al.* (2004)¹⁶ vertino dviejų albendazolo dozių (3,8 ir 7,5 mg/kg KS) veiksmingumą ne tik matuodami albendazolo metabolitų koncentraciją plazmoje, bet ir skaičiuodami kiaušinėlius. Autoriai priėjo prie išvados, kad didesnė metabolitų koncentracija plazmoje susijusi su didesniu veiksmingumu. Benzimidazolams atspariais nematodais užsikrėtusioms avių

sugirdžius 7,5 mg/kg KS dozę, nustatytas 49,1 proc. sumažėjęs kiaušinėlių kiekis, o sugirdžius 3,8 mg/kg KS dozę, – 27 proc. Nepaisant didelių veiksmingumo verčių skirtumų esant panašioms C_{max} vėrtėms, 2004 m. Moreno *et al.*¹⁶ tyrimo duomenys rodo, kad didesnės C_{max} vėrtės lemia didesnį veiksmingumą, o tą galima pasiekti naudojant didesnę albendazolo dozę. Veiksmingumo skirtumus galima susieti su įvairiais veiksniais, pvz., dirbtine ar natūralia infekcija, regionu, kuriame buvo atliekamas tyrimas, ir parazito atsparumo lygiu.

Kadangi šie tyrimai buvo atlikti prieš daugiau kaip du dešimtmečius ir todėl nebuvo galima atsižvelgti į faktinę atsparumo padėtį, tebėra neaišku, kiek šių tyrimų veiksmingumo duomenis būtų pagrįsta taikyti dabartinėmis aplinkybėmis. Nors šio vaisto veiksmingumas, kai jis naudojamas 3,75–5 mg/kg kūno svorio dozėmis, buvo patvirtintas registracijos procedūros metu prieš daugiau kaip dvidešimt metų, į tuometinį šių dozių veiksmingumą neatsižvelgta šios kreipimosi procedūros metu.

Apskritai, išvados, padarytos atliekant dozės nustatymo ir dozės patvirtinimo tyrimus, gali būti neapibrėžtos, nes didesnės nei 5 mg/kg KS dozės nebuvo tiriamos, tyrimai buvo atlikti prieš daugiau nei 20 metų ir, žvelgiant iš dabartinės perspektyvos, jie turi tam tikrų tyrimo modelio trūkumų.

Veiksmingumas / atsparumas

Atsparumo mechanizmai

Pateikta keletas publikacijų apie atsparumo mechanizmus, ypač apie *Haemonchus contortus* (Barrère *et al.*, 2012¹⁸, Claerebout *et al.*, 2020⁶), *Teladorsagia circumcincta* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Martínez-Valladares *et al.*, 2012²⁰, Claerebout *et al.*, 2020⁶) ir *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Claerebout *et al.*, 2020⁶) beta-tubulino geno 167-ame, 198-ame ir 200-ame kodonuose aptiktus vieno nukleotido polimorfizmus (VNP, angl. *Single Nucleotide Polymorphisms*, SNP). Su atsparumu benzimidazolams siejami VNP yra išsamiai ištirti.

Gali būti, kad nematodų atsparumą benzimidazolams lemia tikslinės srities geno mutacija, tačiau atrodo, kad ta pati mutacija nesukelia trematodų *Fasciola hepatica* atsparumo triklakendazolui (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. Be to, tos pačios rūšies kirmėlių organizme atsparumą tam pačiam antihelmintikui gali sukelti skirtingos mutacijos. Pavyzdžiui, *Haemonchus contortus* atsparumas benzimidazolams gali būti susijęs su mutacija, dėl kurios 1β izotipo tubulino geno aminorūgšties 200-ojoje pozicijoje fenilalaninas pakeičiamas tirozinu (Kwa *et al.*, 1994)²². Tačiau šios atsparumo taško mutacijos (vieno nukleotido polimorfizmo, SNP) dažnis labai varijuoja ir gali būti mažas benzimidazolams atspariose populiacijose (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴), kurios turi kitas mutacijas (pvz., 167-ą kodoną). Nors genetinė atranka prisideda prie atsparumo vystymosi, vaisto pernašos mechanizmų ar vaisto metabolizmo kirmėlėse pokyčiai taip pat priklauso nuo skirtingų

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

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

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

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

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

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

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

atsparumo tam pačiam antihelmintikui mechanizmų (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). P-glikoproteinas, ląstelių membranos pernašos baltymas, galintis pernešti daug įvairių vaistų (įskaitant ivermektiną, benzimidazolus ir imidazotiazolo darinius), gali sukelti atsparumą daugeliui vaistų, sustiprindamas aktyvią vaistų pernašą (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Barrère *et al.*, 2012¹⁸ duomenys parodė, kad tam tikrų genotipų *H. contortus*, ypač 200 genotipų, selektyviai prisotina padidėjusi albendazolo ekspozicija ir kad yra stipri sąsaja tarp VNP β-tubulino 167-ajame ir 200-ajame kodonuose. Tačiau ši išvada neatitinka duomenų, kuriuos surinko Lekilwick ir Luo (2017)²⁹, vertinę kintamuosius, galinčius turėti įtakos atsparumo selekcijai. Be naudojimo būdo ir pačios farmacinės formos ir sudėties (šie du aspektai nebuvo įtraukti į šią kreipimosi procedūrą), buvo aiškiai nustatyta, kad naudojant mažesnes dozes, po gydymo atsparumą lemiančio geno dažnis buvo didesnis, taigi ir atsparumo išsivystymo tikimybė buvo didesnė, ir kad dideli dozės skirtumai dažniau lemia atsparumą, nei nedideli skirtumai. Be to, prieita prie išvados, kad ankstyvosiose atsparumo vystymosi stadijose, kai atsparumo genai populiacijoje vis dar yra reti, dėl poravimosi galimybių šie genai beveik visada yra heterozigotinės formos. Todėl, jeigu šios kirmėlės žūsta taikant gydymą vaistais (t. y. jos yra faktiškai recesyvinės), atsparumo vaistams vystymasis pristabdomas, o jeigu jos išlieka gyvybingos dėl neveiksmingos dozės (t. y. jos yra faktiškai dominuojančios), atsparumas vaistams vystosi palyginti greitai. Todėl galima daryti išvadą, kad naudojant didesnes dozes ir esant nedideliems dozės skirtumams, atsparumo vystymasis pristabdomas.

Registruotojų pateikti veiksmingumo duomenys

Penki registruotojai pateikė veiksmingumo arba atsparumo duomenis; keturi iš jų pateikė ikiklinikinius ir klinikinius tyrimus, kuriais buvo vertinamas albendazolo veiksmingumas gydant įvairias avių parazitų, pvz., VT nematodų, plaučių kirmėlių, kaspinočių ir kepeninių siurbikių, infekcijas, naudojant vaistą po 2,5–15 mg/kg KS. Į šiuos tyrimus buvo įtrauktos ir natūraliai, ir dirbtinai užkrėstos avys, o albendazolas buvo skiriamas *per os* suspensijos arba kapsulių forma.

Visuose tyrimuose buvo nuosekliai įrodyta, kad pakankamam gydymo veiksmingumui užtikrinti, reikėjo skirtingų albendazolo dozių, atsižvelgiant į tikslinius parazitus. Gydant VT nematodų infekcijas, net nedidelės dozės, pradedant nuo 3,75 mg/kg KS, buvo veiksmingos. Vis dėlto nustatyta, kad dėl jautrumo skirtumų, iš tirtų VT nematodų, *Oesopagostum columbianum* buvo mažiausiai jautrus albendazolui, ir kad gydymas būtų pakankamai veiksmingas, reikėjo ne mažiau kaip 5 mg albendazolo/kg KS. Nustatyta, kad 7,5 mg albendazolo/kg KS arba didesnės dozės užtikrino beveik 100 proc. veiksmingumą gydant VT nematodų infekcijas, nepriklausomai nuo parazitų rūšies. Siekiant užtikrinti pakankamą veiksmingumą, t. y. ≥90 proc. sumažėjimą gydant plaučių kirmėlių, kaspinočių arba kepeninių siurbikių infekcijas, reikėjo didesnių vaisto dozių (pradedant nuo 7,5 mg albendazolo/kg KS).

Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad tyrimo modeliai neatitiko VICH gairės Nr. GL13 („Antihelmintikų veiksmingumas. Konkrečios rekomendacijos dėl avių“), atsižvelgiant į dirbtinės užkrėtimo atvejų infekcijos stadijų skaičių ir infekcijos, gydymo ir skrodimo laiko momentus. Tačiau, atsižvelgiant į tai,

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

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

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

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

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

kad CVMP priėmė VICH gairę Nr. GL 13 1999 m., taikyti metodai atitiko tuo metu galiojusius mokslinius standartus. Nors praeityje nustatytas ir veterinarinio vaisto registracijos procedūros metu (prieš daugiau kaip 20 metų) pagrįstas 3,75–5 mg albendazolo/kg KS dozių veiksmingumas prieš VT nematodus vis dar nekelia abejonių, pirmiau minėti duomenys išryškina tai, kad dėl tyrimų senumo, jie gali būti nebeaktualūs šios kreipimosi procedūros metu. Todėl, atsižvelgdamas į tikslą įvertinti šių dozių veiksmingumą dabartinėmis aplinkybėmis, turint omenyje šiuo metu besivystantį nematodų atsparumą atitinkamiems vaistams, CVMP apsvarstė tik per pastaruosius 15 metų surinktus duomenis.

Remdamasis pateiktos informacijos vertinimu, CVMP priėjo prie išvados, kad pateikti duomenys atspindi šių veterinarinių vaistų tyrimų amžių ir istorines aplinkybes, todėl tuo metu padarytos išvados nebūtinai yra pagrįstos šiuo metu. Nors šiais tyrimais buvo įrodyta, kad tuo metu prieš skirtingus parazitus buvo veiksmingos 3,75–7,5 mg/kg KS dozės, šiuo metu padėtis yra kitokia, nes atsparumo vystymasis ir plitimas VT nematodų populiacijoje turėjo reikšmingą poveikį veterinarinių vaistų veiksmingumui, todėl šios išvados nebe tokios aktualios dabartinėmis lauko sąlygomis.

Nuo 2011 m. Europoje rinkti duomenys, susiję su veiksmingumu prieš VT nematodus, kai naudojama rekomenduojama dozė arba apatinė dozės riba yra 3,75–5 mg albendazolo/kg KS.

Iš viso, vertinant albendazolo veiksmingumą gydant avis, aktualiomis pripažinta 15 publikacijų, kurios ir buvo įtrauktos į vertinimą. Pakankamą veiksmingumą, kai viršijama 90 proc. riba, patvirtino Martinez-Valladares *et al.* (2012)²⁰ ir Rinaldi *et al.* (2014)³⁰ atlikti tyrimai, kuriuose *per os* buvo naudojamos 3,8–5 mg albendazolo/kg KS dozės. Tačiau atliekant kitus tyrimus³¹, kurių metu buvo naudojamos 3,75–5 mg albendazolo/kg KS dozės, nustatytas kintamas veiksmingumas. Nors kai kuriais atvejais buvo įrodytas pakankamas vaisto veiksmingumas prieš VT nematodus, kitais atvejais dokumentais buvo patvirtintas nepakankamas veiksmingumas, siekiantis ne daugiau 90 proc. ribą.

Pateikti lauko tyrimai buvo atliekami visoje Europoje (Austrijoje, Belgijoje, Estijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje, Graikijoje, Italijoje, Latvijoje, Nyderlanduose, Norvegijoje, Lenkijoje, Slovakijoje, Ispanijoje, Švedijoje, Šveicarijoje ir Jungtinėje Karalystėje). Po gydymo albendazolu patvirtintomis 3,75–3,8 mg/kg KS ir 5 mg/kg KS dozėmis, gausiausios ir labiausiai atsparios buvo *Hemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. ir *Teladorsagia* spp. gentys, kurių infekcijos paprastai gydomos albendazolu. Į šiuos tyrimus buvo įtrauktos atitinkamai natūraliai užsikrėtusios ir dirbtinai užkrėstos avys. Veiksmingumas buvo vertinamas pasitelkiant kiaušinėlių skaičiaus išmatose mažėjimo tyrimą (angl. FECRT), o kai kuriais atvejais rezultatai buvo dar kartą patvirtinti atliekant VNP β1 izotipo tubulino 167-ajame, 198-ajame ir 200-ajame kodonuose pirosekoskaitą. Be to, kai kuriais atvejais, naudojant skirtingus antihelmintikus, pvz., levamizolį, ivermektiną arba moksidektiną, buvo nustatytas atsparumas daugeliui antihelmintikų.

Daugelyje mokslinių straipsnių pateikiami pastarųjų 15 metų duomenys apie neveiksmingą gydymą *per os* naudojamu albendazolu, kai avims buvo skiriamos 3,75–5 mg/kg KS dozės. Šie duomenys rodo,

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

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

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

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

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

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

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

kad VT nematodų atsparumas antihelmintikams paplitęs visoje Europoje ir dažnai nustatomas tose vietovėse, kuriose atliekami tyrimai. Tačiau pripažįstama, kad ėminiai buvo šališkai imami iš pavienių ūkių, kuriuose buvo įtariamas atsparumas antihelmintikams, be to, dauguma mokslinių tyrimų buvo atlikti Vakarų Europoje. Nors į tyrimus buvo įtraukta nepakankamai Rytų Europos regionų ūkių, negalima daryti išvados, kad šiuose Europos regionuose nėra galimų problemų dėl nepakankamo veiksmingumo prieš avių VT nematodus, bet veikiau tai susiję su tuo, kad trūksta iš šių teritorijų gautų duomenų. Kadangi nuolatinė stebėseną vykdoma retai dėl to, kad tokie tyrimai reikalauja daug sąnaudų ir darbo jėgos, o ūkininkai nevienodai laikosi reikalavimų, duomenų apie atsparumą lauko sąlygomis yra nedaug ir jie gali neatspindėti realios padėties, susijusios su antihelmintikų veiksmingumu, albendazolu gydant avis lauko sąlygomis.

Vertinant duomenis, reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad visuose tyrimuose veiksmingumas buvo vertinamas daugiausia remiantis tik FECRT rezultatais. Nors FECRT pakanka, kad būtų galima nustatyti vaisto neveiksmingumą lauko sąlygomis, būtų geriausia, jei nustatytas atsparumo atvejis būtų patvirtintas atliekant tokius tyrimus kaip pirosekoskaita, kad būtų galima nustatyti atsparumą lėmusius VNP. Atliekant tyrimus, kurių metu po FECRT buvo atliekama pirosekoskaita, *in vivo* duomenys buvo patvirtinti. Atsparumas benzimidazolams buvo nustatytas *H. contortus* 1 izotipo beta tubulino geno 167-ojo (8 proc.) ir 200-ojo (92 proc.) kodonų pozicijose, *T. contortus* – 198-ojo (47 proc.) ir 200-ojo (43 proc.) kodonų pozicijose ir *T. colubriformis* – 200-ojo (100 proc.) kodono pozicijoje (Claeabout *et al.*, 2020)⁶. Vis dėlto, kaip nurodyta pirmiau, atliekant daugumą tyrimų, veiksmingumas ir atsparumas buvo vertinami tik pagal FECRT tyrimo rezultatus. Pasaulio veterinarijos parazitologijos pažangos asociacijos gairėse (Kaplan *et al.*, 2023)³² nustatytos sąlygos, kurias reikia įvykdyti, kad būtų galima padaryti išvadas dėl atsparumo antihelmintikams, remiantis pagal FECRT rezultatus nustatytu nepakankamu veiksmingumu. Prie tokių sąlygų priskiriami šie aspektai: tinkama vaisto dozė ir naudojimo būdas, tinkamai laikomo veterinarinio vaisto sunaudojimas iki jo tinkamumo laiko pabaigos, tų pačių gyvūnų ėminių ėmimas prieš gydymą ir po jo atitinkamais intervalais, tinkamai paženklinėti ir laikomi šviežių išmatų ėminiai, metodo, taikomo siekiant nustatyti kiaušinėlių skaičių išmatose, tinkamumas FECRT ir naudojami tinkami laboratoriniai metodai, anksčiau patvirtintas tiriamos vaisto veiksmingumas prieš tikslinius parazitus naudojant tiriamą dozę, pakankamas gyvūnų skaičius ir yra galimybė ištirti kiaušinėlių skaičių išmatose, taikyti tinkami statistiniai metodai ir galima užtikrinti antihelmintiko kokybę. Dauguma šių standartų atitinka gerąją veterinarijos praktiką, ir, nors tai nėra aiškiai nurodyta, daroma prielaida, kad šios sąlygos buvo įvykdytos atliekant tyrimus su patvirtintu veterinariiniu vaistu. Dėl šios priežasties FECRT pagrįsti rezultatai laikomi patikimais ir tinkamais atsparumui lauko sąlygomis nustatyti (jeigu atitinkamos sąlygos įvykdytos). Nors, remiantis pirmiau minėto tyrimo rezultatais, atsparumas antihelmintikams buvo patvirtintas pasitelkiant FECRT, reikėtų turėti omenyje, kad, siekiant gauti patikimus rezultatus, bent 25 proc. kirmėlių populiacijos turi būti atsparios, nes iš pradžių silpnas atsparumas gali likti nepastebėtas. Nepaisant FECRT trūkumų, tai yra pripažintas diagnostinis metodas, kurį galima taikyti lauko sąlygomis.

Tačiau tais atvejais, kai buvo surinkta duomenų, nustatyti faktai sukėlė susirūpinimą. Kaip išsamiau aptarta toliau, per pastaruosius 15 metų visoje Europoje nustatoma vis daugiau atsparumo išsivystymo atvejų. Tai yra ypač problemiška, atsižvelgiant į nedidelį skaičių antihelmintikų grupių, įregistruotų pagal avių VT nematodų infekcijos gydymo indikaciją (benzimidazolai, makrocikliniai laktonai, imidazotiazolai, aminoacetonitrilo dariniai, salicilanilidai). Be to, keliuose tyrimuose buvo patvirtintas vaistų atsparumas visoms tirtoms veikliosioms medžiagoms (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martinez-

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.

Vallasaares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), o tai gerokai apribojo terapinių alternatyvų naudojimą. Tai buvo pagrįsta 2022 m. Vovial *et al.* atliktu Vokietijos nacionaliniu tyrimu¹², kurio metu buvo nustatyta, kad benzimidazolų arba makrociklinių laktonų naudojimas gydant avių VT nematodų infekcijas lėmė mažesnį nei būtina ≥ 90 proc. veiksmingumo lygį.

Kaplan & Vidyashankar (2012 m.)⁴ tyrimo rezultatai leido apžvelgti pasaulinį atsparumo antihelmintikams paplitimą tarp įvairių tikslinių rūšių gyvūnų. Nors šios kreipimosi procedūros metu daugiausia dėmesio buvo skiriama albandazolo veiksmingumui gydant avis Europoje, nepakankamas vaistų veiksmingumas ir atsparumas daugeliui vaistų ne Europos šalyse kelia susirūpinimą. Nors ataskaitose nurodomas atsparumo paplitimo lygis Europoje, palyginti su kitais žemynais ir šalimis, yra daug mažesnis, atsparumas benzimidazolams plačiai paplitęs. Dėl naudojamų galimai per mažų dozių, pakartotinio tos pačios grupės medžiagų naudojimo ir nepakankamo jautrių kirmėlių skaičiaus refugiumų populiacijoje išsivystė atsparumas atitinkamiems vaistams. Todėl atkreipiamas dėmesys į tai, kad atsparumo benzimidazolams padėtis visame pasaulyje yra labai nevienoda, tačiau šios kreipimosi procedūros metu buvo vertinami tik Europos duomenys.

Be to, vienas registruotojas pateikė farmakologinio budrumo pranešimų apie visame pasaulyje nuo 2015 m. sausio 1 d. iki 2024 m. gruodžio 31 d. nustatytus įtariamus veterinarinių vaistų su albandazolu neveiksmingumo atvejus, nustatytus nuo VT nematodų infekcijos gydant avis. Vis dėlto, kadangi šiuose pranešimuose buvo pateikta nedaug informacijos (apie patvirtintas infekcijas prieš gydymą, užsikrėtimo patvirtinimą remiantis klinikiniais simptomais, o ne parazitologinių tyrimų metodais, informacijos apie papildomus gydymo būdus trūkumą, tikslų sėkmingo gydymo laiką ir klausimą, ar parazitai buvo aptikti po gydymo dėl nepakankamo veiksmingumo ar reinfekcijos), remiantis šio registruotojo pateiktais farmakologinio budrumo duomenimis nebuvo galima patvirtinti sąsajos su atsparumu antihelmintikams. Be to, nors iš bendrovių, kurios pranešė apie sumažėjusį vaisto veiksmingumą, nebuvo gauta daugiau farmakologinio budrumo duomenų, reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad farmakologinio budrumo duomenys gali būti vertinami tik kaip galimo atsparumo požymiai; tikrasis šios problemos mastas gali būti daug didesnis, bet gali likti nepastebėtas dėl nepakankamo pranešimo apie tokius reiškinius.

Apskritai CVMP padarė išvadą, kad nors turimi duomenys rodo skirtumus tarp regionų, gydymo atvejų ir nepakankamo veiksmingumo pranešimų, iš bendros duomenų visumos matyti, kad rekomenduojamomis 3,75–5 mg/kg kūno svorio dozėmis avims skiriamo vaisto veiksmingumas nėra nuoseklus, taip pat yra galimo atsparumo antihelmintikams požymių. Šių tyrimų metu gauti duomenys ne visada pasiekė ≥ 90 proc. veiksmingumo ribą, kuri rekomenduojama siekiant išvengti atsparumo išsivystymo. Nors nustatyti atsparumą sudėtinga metodikos požiūriu, esama įrodymų, kad pirmiau minėtomis rekomenduojamomis dozėmis vartojamas vaistas yra neveiksmingas, ir tą patvirtina moksliniai straipsniai bei farmakologinio budrumo pranešimai. Todėl CVMP laikėsi nuomonės, kad, siekiant užtikrinti vienodą ir garantuotą veiksmingumą dabartinėmis lauko sąlygomis, reikėtų naudoti didesnes vaisto dozes.

Veiksmingumo duomenys, surinkti Europoje nuo 2011 m. po gydymo 7,5 mg albandazolo/kg KS arba didesnėmis dozėmis

Gydant avių VT nematodų infekcijas Jungtinėse Amerikos Valstijose (Plumb 6th edition) rekomenduojama naudoti 7,5 mg albandazolo/kg KS dozę. Europoje pagal avių VT nematodų infekcijų gydymo indikaciją įregistruoti tik keli veterinariniai vaistai su albandazolu, kurių rekomenduojama dozė

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

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

yra 7,5 mg/kg kūno svorio arba didesnė. 2017 m. *et al.*¹⁹ atliktame tyrime panaudojus 7,5 mg albendazolo/kg KS dozę dešimtyje natūraliai užsikrėtusių Ispanijos avių ūkių, buvo patvirtintas pakankamas vaisto veiksmingumas. Be to, prieš pradedant gydymą ir jį baigus, *T. contraincincta* ir *T. columbriformis* tyrimuose buvo nustatytas alelių dažnis, atitinkantis atsparumą benzimidazolams. *T. Collbriformis* VNP200 buvo nustatyti keliuose ūkiuose ir dažnai prieš gydymą (48,5–87,8 proc.), taip pat po gydymo albendazolu (teigiamų bandų vidurkis – 95,1 proc.), išskyrus vieną ūkį, kuriame gydymo veiksmingumas siekė 98,5–100 proc. Įdomu tai, kad ūkyje, kuriame buvo nustatytas mažiausias veiksmingumas (91,4 proc.), prieš gydymą ir po jo VNP buvo labai nedaug, o tai nekoreliuoja su ūkių, kuriuose VNP paplitimas buvo didesnis ir kurių veiksmingumo rodikliai buvo didesni, rezultatais. Visuose kituose ūkiuose, kuriuose gydymas buvo labai veiksmingas, VNP paplitimas tarp atskirų išgyvenusių lervų padidėjo. Rezultatai parodė, kad labai didelis, beveik 100 proc. veiksmingumas buvo pasiektas naudojant 7,5 mg/kg KS dozę, neatsižvelgiant į VNP paplitimo lygį prieš gydymą.

2021 m. Dărăbuș *et al.*, (2021³⁵) paskelbė tyrimą, kuriame buvo pateikti duomenys apie palyginti terapinį 7,5 mg albendazolo/kg KS, p.o. arba 0,2 mg ivermektino/kg KS poveikį VT nematodams 40 Rumunijos avių po to, kai geografinėje vietovėje buvo nustatytas padidėjęs atsparumas. Nors atsparumo rizika ūkio lygmeniu nebuvo išsamiai aprašyta, grupės lygmeniu po gydymo albendazolu buvo pasiektas 99,84 proc., o po gydymo ivermektinu – 99,73 proc. veiksmingumas.

2023 m. Babjak *et al.*³⁶ paskelbė duomenis, kurie parodė nepakankamą gydymo antihelmintikais veiksmingumą po to, kai viename Slovakijos avių ūkyje, kuriame buvo nustatytas didelis atsparumo lygis, avims buvo skirtos vienkartinės 5 mg/kg KS albendazolo dozės arba jos buvo padalytos į dvi dalis ir sugirdytos 6 val. intervalu, vienkartinės 10 mg albendazolo/kg KS dozės arba 0,2 mg/kg KS ivermektino dozės. Be to, šiame tyrime nustatytas avių VT nematodų atsparumas daugeliui vaistų. Antrame tyrimo etape, sugirdžius levamizolio, gydymo veiksmingumas siekė 100 proc., o tai nenustebino, nes levamizolis ilgą laiką buvo neprieinamas vietos rinkoje, todėl nematodai nepatyrė šios veikliosios medžiagos ekspozicijos.

Nors buvo pateiktos tik kelios publikacijos, iš Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărăbuș³⁵ ir Babjak³⁶ tyrimų matyti, kuriais atvejais būtų naudinga padidinti albendazolo dozę ir kuriais atvejais dozės koregavimas nebeturėtų jokio poveikio veiksmingumui. Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹ parodė, kad, nepaisant nustatytų 48,5–87,8 proc. *T. columbriformis* VNP200 prieš gydymą, 7,5 mg albendazolo/kg KS dozė buvo labai veiksminga beveik 100 proc. beveik visose grupėse. Pažymima, kad atsparių nematodų rodiklis po gydymo buvo didesnis, palyginti su rodikliais prieš gydymą, kurį patvirtino Barrère *et al.*, 2012¹⁸ duomenys. Tai yra itin svarbus aspektas, kadangi gydant mažesnėmis dozėmis atsparūs nematodai išgyvens, o gydant didesnėmis dozėmis šie nematodai bus sunaikinti, o gydymas bus taikomas beveik tik atspariams nematodams (jei jų bus). Taigi, po gydymo atsparių nematodų rodiklis bus didesnis nei anksčiau, nes liks tik atsparūs nematodai. Siekiant išvengti, kad po tokio gydymo nesusiformuotų atspari populiacija, labai svarbu ją „praskiesti“ jautrių nematodų populiacija. Todėl taikomos jautrių parazitų išsaugojimo refugiumuose strategijos, pvz., taikomas tikslinis selektyvus gydymas arba ganyklų valdymo strategijos (pvz., perkelti ir tada sugirdyti vaistą), siekiant užtikrinti realų atsparių nematodų populiacijos „praskiedimą“ jautriais nematodais, ir tai laikoma pagrindine atsparumo vystymosi pristabdymo priemone. Refugiumų populiacija – tai visos populiacijos dalis, kuri nepatyrė gydymo antihelmintikais poveikio. Tai gali būti ganykloje esančios lervos ir (arba) kirmėlės negydytų gyvūnų organizme. Todėl, jeigu atsparumo rizika yra didesnė, reikia naudoti didžiausią galimą dozę, kad gydymas gydomiems gyvūnams būtų veiksmingiausias, kartu taikant tokias

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

³⁶ Babjak 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.

strategijas kaip selektyvus tikslinis gydymas ir ganyklų valdymas. Tą taip pat įrodė 2021 m. Dărăbuș *et al.*³⁵ tyrimas, atliktas vakarų Rumunijoje, kurioje buvo nustatytas padidėjęs atsparumas atitinkamoje geografinėje vietovėje. Nors ūkio lygmeniu atsparumas nebuvo išsamiai aprašytas, didesnė 7,5 mg albendazolo/kg KS dozė buvo pakankamai veiksminga. Babjak *et al.*, 2023³⁶ tyrimas parodė, kad pasiekus tam tikrą atsparumo lygį, vaisto dozės koregavimas neturėjo jokio poveikio. Šiame tyrime aukštą atsparumo lygį patvirtino *in vitro* duomenys, gauti atlikus išsiritusių kiaušinėlių ir lervų vystymosi tyrimą, kurio metu po gydymo visomis tirtomis dozėmis buvo išskirti išsiritę kiaušinėliai (daugiau kaip 90 proc. vidutinis išsiritimas esant 0,05 µg/ml ribinei koncentracijai) ir lervoms, susiformavusioms L3 lervų stadijai (maždaug 50 proc. lervų, kai slenkstinė koncentracija yra 0,08 µg/ml). Be to, buvo patvirtintas atsparumas daugeliui vaistų ir įrodytas nepakankamas ivermektino veiksmingumas. Šiuo konkrečiu atveju naudojant levamizolį, kuris prieš tai nebuvo naudotas, jo veiksmingumas siekė 100 proc. Šis scenarijus parodo, viena vertus, kelių dešimtmečių pernelyg dažno tam tikros klasės antihelmintikų vartojimo pasekmes ir, kita vertus, kad vienintelis sprendimas atsparumui įveikti – tai veikliosios medžiagos, kurios veikimo būdas yra kitoks ir kuri, idealiau atveju, dar nenaudota, skyrimas.

CVMP parengta bendra informacijos apie veiksmingumą / atsparumą ir rekomenduojamą dozę santrauka

Atsparumo vystymasis yra sudėtingas procesas, kuriam įtakos turi daugelis veiksnių. Dėl šios priežasties atsparumo rizikos valdymas apima įvairias tarpusavyje susijusias priemones, ir suprantama, kodėl mažai tikėtina, kad įgyvendinus tik vieną priemonę, pavyktų suvaldyti šią riziką.

Iš visuotinai žinomų kontrolės priemonių, pagrindiniai veiksniai, dėl kurių pristabdomas atsparumo vystymasis, yra tokie: siekis išvengti pernelyg mažų dozių, jautrių populiacijų išlaikymas refugiumuose, parazitologinė stebėsena, jei gydymas yra būtinas, gydymo sėkmės vertinimas ir labai veiksmingų antihelmintikų naudojimas. Dėl gerai žinomos visuotinio smulkiųjų atrajotojų nematodų atsparumo benzimidazolams problemos ši kreipimosi procedūra buvo pradėta siekiant įvertinti, ar Europoje patvirtintos 3,75–5 mg albendazolo/kg KS dozės arba mažesnės dozės tebėra pakankamai veiksmingos gydant avių virškinamojo trakto nematodų lauko populiacijas arba ar siekiant užtikrinti pakankamą veiksmingumą, gali reikėti padidinti vaisto dozę.

Keliuose visoje Europoje paskelbtuose pranešimuose buvo duomenų, patvirtinančių nepakankamą veiksmingumą gydant VT nematodų infekcijas 3,75–3,8 mg albendazolo/kg KS dozėmis, ir nustatytos atsparios lauko populiacijos. Šios kreipimosi procedūros metu buvo vertinami registruotojų pateikti duomenys ir CVMP atliko nepriklausomą literatūros paiešką, kad nustatytų turimus įrodymus, ar didesnės albendazolo dozės gali būti naudingos vertinant veiksmingumą dabartinėmis lauko sąlygomis, nekeliant grėsmės vaisto toleravimui avių populiacijose.

Taigi, remiantis turimų duomenų vertinimu, duomenys patvirtino poreikį pakoreguoti albendazolo dozę gydant avių virškinamojo trakto nematodų infekcijas. Kadangi pranešimai, gauti naudojant 7,5 mg albendazolo/kg KS arba didesnes dozes, yra reti, remiantis paskelbtais pranešimais nebuvo galima padaryti jokių aiškių išvadų. Vis dėlto, buvo galima pastebėti, kad 3,75–5 mg albendazolo/kg KS dozių naudojimas daugeliu atvejų buvo nepakankamai veiksmingas. Atsparumas albendazolui gali būti viena iš esminių veiksmingumo sumažėjimo priežasčių. Daugeliu atvejų gauti pranešimai patvirtina, kad naudojant šias mažesnes dozes, vaisto veiksmingumas sumažėjo, o tai patvirtina, kad daugelyje regionų atsparumas tapo didele ir nuolatine problema.

Be to, naudojant didesnes albendazolo dozes, padidėja C_{max} , taip pat labiau sumažėja VT nematodų kiekis. Viena iš susijusių registruotojų atliktas dozės patvirtinimo tyrimas parodė, kad didesnės dozės (7,6 mg albendazolo/kg KS) buvo pakankamai veiksmingos gydant atsparių padermių nematodų infekcijas, o įprasta dozė neturėjo pakankamo poveikio. Išskyrus atvejus, susijusius su labai dideliu

atsparumu daugeliui vaistų, kuriuos aprašė Babjak *et al.* (2023 m.)³⁶, naudojant 7,5 mg albandazolo/kg KS dozes nenustatyta jokių nesėkmingo gydymo įrodymų. Be to, 7,5 mg/kg KS taip pat yra JAV nustatyta dozė, skirta avių VT nematodų infekcijoms gydyti, o Esteban-Ballesteros (2017 m.)¹⁹ ir Dărăbuș (2021)³⁵ tyrimais įrodyta, kad naudojant šią dozę, vaisto veiksmingumas Europoje siekia beveik 100 proc., nepaisant to, kad ankstesniame tyrime buvo pranešta apie atsparių nematodų buvimą. Nenustatyta jokių pranešimų, kurie patvirtintų, kad naudojant 7,5 mg albandazolo/kg KS arba didesnes dozes, vaisto veiksmingumas buvo nepakankamas, o šiuo metu dėl jokių kitų abejonių, pvz., prastesnio paskirties gyvūnų toleravimo, nebūtų galima vartoti 7,5 mg/kg KS dozės. Todėl, atsižvelgiant į parazitologijos principus, kuriais vadovaujantis būtų galima valdyti atsparumo antihelmintikams išsivystymo riziką, reikėtų naudoti didžiausią veiksmingą dozę, kuri apibrėžiama kaip dozė, kurią viršijus vaisto veiksmingumas nepagerėja. Nors Barrère *et al.*, 2012¹⁸ duomenys parodė, kad didesnės albandazolo dozės selektyviai prisotina *H. contortus* atsparius genotipus, šios dozės turi būti skiriamos atsargiai dėl 94 proc. veiksmingumo po gydymo 45 mg albandazolo/kg KS, taigi dėl riboto nematodų skaičiaus genotipo nustatymui, kurį nurodo patys autoriai. Be to, Leodwick ir Luo (2017 m.)²⁹ tyrimo rezultatai parodė, kad naudojant labai skirtingas mažesnes dozes, atsparumo vystymuisi poveikis genetiniu lygmeniu yra didesnis, palyginti su didesnėmis, bet mažiau skirtingomis dozėmis.

Todėl, siekdamas sumažinti atsparumo albandazolui atsiradimo riziką ir užtikrinti didžiausią vaisto veiksmingumą, CVMP rekomendavo gydant avių VT nematodų infekcijas naudoti 7,5 mg albandazolo/kg KS dozę. Atliekant tokį dozės koregavimą, optimizuojamas vaisto veiksmingumas, nekeliant grėsmės saugumui, ir tai atitinka geriausią parazitologinę praktiką, taikytiną siekiant pristabdyti atsparumo antihelmintikams vystymąsi.

Be to, šie duomenys taip pat patvirtino, kad, siekiant kontroliuoti ilgalaikį atsparumą, vien dozės koregavimo nepakanka. Siekiant užtikrinti tvarią parazitų kontrolę, būtina taikyti papildomas strategijas, įskaitant nepakankamų dozių naudojimo prevenciją, refugiumų išsaugojimą, tikslinį selektyvų gydymą ir įprastinę parazitologinę stebėseną. Šios priemonės yra labai svarbios siekiant pristabdyti atsparių nematodų populiacijų selekciją ir plitimą. Taigi, CVMP taip pat pasiūlė atitinkamai iš dalies pakeisti į šios kreipimosi procedūros taikymo sritį patenkančių veterinarinių vaistų informacinius dokumentus (vaisto aprašą, ženklinį ir pakuotės lapelį), kad į juos būtų įtraukta informacija, vadovaujantis CVMP gairėmis dėl antiparazitinių veterinarinių vaistų aprašo (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Daugiau informacijos apie tai, ką CVMP pasiūlė keisti atitinkamuose veterinarinio vaisto aprašo skyriuose (3.4 „Specialieji įspėjimai“ (QRD forma v9.1) / 4.4 „Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams“ (QRD forma v8.2) ir 3.9 „Naudojimo būdai ir dozės“ (QRD forma v9.1) / 4.9 „Dozės ir naudojimo būdas“ (QRD forma v8.2)), pateikta III priede.

Išlauka

Pateikti su šia kreipimosi procedūra susijusių veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra albandazolo, liekanų mažėjimo tyrimai atskleidė didelį tyrimo kokybės, skiriamų dozių (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg albandazolo/kg KS), tyrimo modelio ir taikytų analizės tyrimų metodų heterogeniškumą. Be to, rezultatai ir išvados, pagrįstos su išlaukos laikotarpių nustatymu susijusiais duomenimis, yra nenuoseklūs. Dauguma pateiktų tyrimų, išskyrus tris liekanų mažėjimo valgomuose audiniuose tyrimus ir vieną pieno tyrimą (kurio santrauka buvo pateikta), neatitinka šiuo metu galiojančių teisės aktuose nustatytų gairių (pvz., VICH Nr. GL48 ir Nr. GL49). Visų pirma, buvo nustatyta nukrypimų, susijusių su pagrindiniais tyrimo modelio aspektais (gyvūnų skaičiumi, ėminių ėmimo laiko momentais, kūno svoriu

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

ir kt.) ir naudotais analizės tyrimų metodais. Be to, buvo pateikti ne visų susijusių veterinarinių vaistų išsamūs liekanų mažėjimo tyrimai, o kai kuriais atvejais buvo pateiktos tik santraukos ar leidiniai, kuriuose nebuvo vertinimui reikalingos esminės informacijos. Kai kuriais atvejais pateikti liekanų mažėjimo duomenys iš esmės nesiekė kiekybinio nustatymo arba aptikimo ribos (LOQ / LOD), todėl nebuvo galima atlikti statistinės išlaukos analizės.

Registruotojų pateiktų liekanų mažėjimo tyrimų duomenų vertinimas neatskleidė jokių papildomų įžvalgų dėl išlaukos laikotarpių, taikytinų pagal esamus registracijos pažymėjimus. Turimi duomenys neparodė, kad patvirtinti išlaukos laikotarpiai kelia grėsmę vartotojų saugumui.

Registruotojų buvo paprašyta pateikti liekanų mažėjimo tyrimų duomenis, kuriuos CVMP įvertino šios kreipimosi procedūros metu, laukdamas galimos rekomendacijos dėl naujo dozavimo režimo. Vis dėlto, kadangi CVMP pagal VT nematodų infekcijos gydymo indikaciją rekomenduojama dozė jau buvo patvirtinta registruojant visus susijusius veterinarinius vaistus pagal kitą indikaciją (t. y. nerekomenduota jokių anksčiau nepatvirtintų dozių), CVMP priėjo prie išvados, kad dėl rekomenduojamos dozės neturėtų kilti papildomų abejonių dėl saugumo vartotojams ir dėl jos nereikia keisti nustatytų išlaukų.

Saugumas paskirties gyvūnams

Susiję registruotojai pateikė didelį duomenų rinkinį, susijusį su vaisto saugumu paskirties gyvūnams avims. Vienas registruotojas pateikė savo bendrovės surinktus duomenis ir CVMP 2004 m. suvestinę ataskaitą „Albendazolas“ (ekstrapoliacija visiems atrajotojams), o kitas registruotojas rėmėsi paskelbtais moksliniais straipsniais ir pateikė išsamią santrauką, kurioje atsakyta į galimus susirūpinimą dėl vaisto saugumo paskirties gyvūnams keliančius klausimus.

Atliekant saugumo paskirties gyvūnams tyrimus, buvo vertinamos vienkartinės albendazolo dozės iki 500 mg/kg KS. Avys gerai toleravo vienkartinę iki 37,5 mg/kg KS albendazolo dozę. Net naudojant rekomenduojamą dozę viršijančią 100 mg/kg KS dozę, albendazolas buvo gerai toleruojamas ir nebuvo gauta pranešimų apie jokių didelių patologinius pakitimus arba histopatologinius pokyčius. Tačiau didesnės 200 arba 500 mg/kg KS dozės, atrodo, viršijo albendazolo saugumo ribą (nustatytas iki 100 proc. mirtingumas).

Saugumas reprodukcinei sistemai buvo tiriamas atliekant tris tyrimus (buvo pateiktos tik santraukos), kurių metu ėringos avys buvo gydomos iki 15 mg/kg KS dozėmis. Dviejuose iš šių tyrimų ėriukams nebuvo nustatyta jokių anomalijų ir nenustatyta jokių ėriavimosi rodiklių skirtumų, lyginant su negydyta kontroleline grupe. Tačiau atliekant vieną iš šių tyrimų, ėringoms avims, kurios buvo gydomos skirtingais gestacijos etapais, buvo nustatyti keli reti nepageidaujami reiškiniai, įskaitant apsigimimus ir didesnę negyvagimių skaičių.

Be to, atliekant poveikio avių vystymuisi tyrimus, taip pat buvo nustatyta apsigimimų atvejų, įskaitant visceralinius, kraniofacialinius ir kaulų defektus (CVMP suvestinė ataskaita, 2004 m.). Tačiau į veterinarinių vaistų su albendazolu informacinius dokumentus jau įtraukta atitinkama kontraindikacija, pagal kurią šio vaisto negalima naudoti vaikingoms patelėms, taigi į šį aspektą yra tinkamai atsižvelgta. Taip pat buvo tiriamas avinų vaisingumas, naudojant iki 15 mg/kg KS albendazolo dozę, ir nebuvo nustatyta jokio poveikio spermos kokybei (Avinų vaisingumo tyrimas, 1977 m.).

Atliekant papildomą saugumo paskirties gyvūnams tyrimą, dviem grupėms, sudarytoms iš šešių 9 mėnesių avių, buvo paskirta 3 kartus už rekomenduojamą 7,5 mg/kg KS dozę didesnė dozė, o kitai – 5 kartus už rekomenduojamą dozę didesnė veterinarinio vaisto, kurio sudėtyje yra albendazolo, dozė (atitinkamai 22,5 ir 37,5 mg/kg KS). Praėjus 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ir 120 valandų po gydymo, nenustatyta jokių šalutinių reiškinių ar nepageidaujamų reakcijų (pateikta tik santrauka).

Nors pateikti vaisto toleravimo tyrimai su paskirties gyvūnų rūšimis buvo atlikti seniai, jų metu buvo tiriamos eksponentiškai didesnės nei patvirtintosios dozės ir nebuvo nustatyta jokių netoleravimo požymių. Tai rodo aukštą saugumo ribą, kuri siejama su didesniu albendazolo selektyviniu afiniškumu su parazitų beta tubulinu, o ne žinduolių beta tubulinu.

Apskritai, CVMP priėjo prie išvados, kad rekomendacija tikslių rūšių gyvūnams avims naudoti 7,5 mg/kg KS dozę nekelia jokio susirūpinimo dėl šio vaisto saugumo paskirties gyvūnams. Šią išvadą patvirtina ir tai, kad 7,5 mg/kg KS dozė jau patvirtinta pagal visų su šia kreipimosi procedūra susijusių veterinarinių vaistų, skirtų gydyti *Fasciola hepatica* užsikrėtusias avis, gydymo indikaciją.

Saugumas naudotojams

Registruotojas nepateikė jokių toksikologinių tyrimų, kuriuose būtų aptartas vaisto saugumas naudotojams, ir nepateikė persvarstyto rizikos naudotojams vertinimo, nes klausimai, kuriuos CVMP pateikė šios kreipimosi procedūros metu, neapėmė šių aspektų. Vis dėlto saugumo aspektai, į kuriuos reikia atsižvelgti atliekant veterinarinių vaistų naudos ir rizikos vertinimą, apima vaisto saugumą naudotojams.

Atsižvelgiant į tai, kad rekomenduojama 7,5 mg albendazolo/kg KS dozė gydant avių VT nematodų infekcijas jau buvo patvirtinta registruojant visus su šia kreipimosi procedūra susijusius veterinarinius vaistus pagal kitą indikaciją (t. y. pagal avių kepeninių siurbikių infekcijos gydymo indikaciją), saugumas naudotojams jau buvo įvertintas ir ši informacija jau įtraukta į esamus registracijos pažymėjimus. Todėl manoma, kad neturėtų kilti jokių papildomų abejonių dėl saugumo naudotojams, VT nematodų infekcijas gydant didesne 7,5 mg/kg KS dozė.

Saugumas aplinkai

Buvo gauti trijų registruotojų atsakymai, kuriuose buvo pateiktas RAV su atitinkamais tyrimais bei nuorodomis. Vadovaudamasis dabartinėmis gairėmis, CVMP įvertino pateiktus duomenis dėl mokslinio pagrįstumo ir atitikties teisės aktų reikalavimams, susijusiems su tyrimais ir RAV. Todėl CVMP vertinime buvo naudojami tik patikimų ir pagrįstų šiuos kriterijus atitinkančių tyrimų duomenys.

Atsižvelgiant į registruotojų pateiktus duomenis, rizikos vandens aplinkai nenustatyta, tačiau rizika sausumos aplinkai ir būtent mėšlo faunai buvo nustatyta atsižvelgiant į albendazolo naudojimą avims pagal šios procedūros metu rekomenduotą dozavimo režimą (7,5 mg/kg KS, viena dozė).

CVMP įvertino registruotojų pateiktus RAV duomenis, nes jų buvo paprašyta šios kreipimosi procedūros metu tuo atveju, jeigu komitetas rekomenduotų naują vaisto dozę. Vis dėlto, kadangi CVMP pagal VT nematodų infekcijos gydymo indikaciją rekomenduojama dozė jau buvo patvirtinta registruojant visus susijusius veterinarinius vaistus pagal kitą indikaciją (t. y. nerekomenduota jokių anksčiau nepatvirtintų dozių), CVMP toliau nebesvarstė RAV duomenų šios kreipimosi procedūros metu ir priėjo prie išvados, kad nėra jokių naujų su siūloma doze susijusių pavojų aplinkai be tų, apie kuriuos jau žinoma.

Naudos ir rizikos santykis

Tiesioginė terapinė nauda

Albendazolas yra plačiai naudojamas plataus veikimo spektro benzimidazolų grupės antihelmintikas. Albendazolo veikimo būdas yra gerai ištirtas – jis selektyviai jungiasi prie β -tubulino jautrių helmintų ląstelėse, dėl to sutrinka mikrovamzdelių formavimasis, sutrikdomas gliukozės įsisavinimas, išsekvojama energija ir galiausiai parazitas žūsta.

Šiuo vaistu gydomos įvairios žarnyno parazitinės infekcijos, įskaitant apvaliųjų kirmėlių, plaučių kirmėlių, kaspinočių ir subrendusių kepeninių siurbikių virškinamojo trakto infekcijas.

Į šią kreipimosi procedūrą įtrauktais veterinariniais vaistais, kurių sudėtyje yra albendazolo, jau daugelį dešimtmečių veiksmingai gydomos labai įvairios avių virškinamojo trakto nematodų infekcijos.

Papildoma nauda

Veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra albendazolo, yra gerai toleruojami ir nesukelia jokių rimtų sisteminių nepageidaujamų reiškinių paskirties gyvūnų rūšiai avims.

Rizikos vertinimas

Kokybė nebuvo aptariama šios kreipimosi procedūros metu, todėl šis aspektas nebuvo specialiai vertinamas.

Rizika, siejama su veterinariniais vaistais, kurie įtraukti į šią kreipimosi procedūrą, susijusi su netinkamu dozavimu režimu, t. y. pernelyg mažomis dozėmis, kai šie vaistai naudojami pagal virškinamojo trakto nematodų infekcijos indikaciją.

Netinkamo dozavimo režimo keliama rizika yra siejama su didesne atsparumo antihelmintikams atsiradimo rizika. Atsparumas antihelmintikui albendazolui yra išsamiai ištirtas.

Apskritai, remiantis turimais duomenimis manoma, kad vaisto dozės pakoregavimas iki 7,5 mg albendazolo/kg KS gydant paskirties gyvūnų rūšies avių virškinamojo trakto nematodų infekcijas, kuri paskatino susirūpinimas dėl atsparumo vystymosi, neturės jokio poveikio saugumui paskirties gyvūnams, naudotojams, vartotojams ar nesukels naujų saugumo aplinkai problemų. Ši išvada taip pat yra grindžiama tuo, kad 7,5 mg albendazolo/kg KS dozė jau buvo patvirtinta registruojant visus atitinkamus veterinarinius vaistus pagal kitą, t. y. avių *Fasciola hepatica* infekcijos gydymo, indikaciją.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Manoma, kad pakoregavus dozę iki 7,5 mg albendazolo/kg KS, kai taikomas gydymas pagal avių virškinamojo trakto nematodų infekcijų indikaciją, sumažėja su nepakankamu veiksmingumu siejama rizika ir pristabdomas atsparumo antihelmintikams vystymasis.

Kitos rizikos valdymo priemonės apima įspėjimų įtraukimą į vaisto informacinius dokumentus, nurodant papildomas strategijas, kad nebūtų naudojamos per mažos vaistų dozės, būtų išsaugoti refugiumai, taikomas tikslinis selektyvus gydymas ir vykdoma parazitologinė stebėseną. Šios priemonės yra labai svarbios siekiant pristabdyti atsparių nematodų populiacijų selekciją ir plitimą.

Be to, atsižvelgiant į tai, kad rekomenduojama 7,5 mg albendazolo/kg KS dozė jau buvo patvirtinta registruojant visus atitinkamus veterinarinius vaistus pagal kitą indikaciją, nuspręsta, kad nereikia imtis jokių papildomų rizikos mažinimo priemonių, susijusių su saugumu vartotojams, paskirties gyvūnams, naudotojams ar aplinkai.

Visos rizikos mažinimo priemonės, kurios jau nurodytos atitinkamų veterinarinių vaistų informaciniuose dokumentuose, bus toliau taikomos.

Bendro naudos ir rizikos santykio įvertinimas

Laikomasi nuomonės, kad geriamosios suspensijos forma tiekiami veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos albendazolo, yra veiksmingi gydant įvairias paskirties gyvūnų rūšies avių parazitų infekcijas.

Albendazolas yra plataus veikimo spektro benzimidazolų grupės antihelmintikas. Kaip ir bet kuris kitas antihelmintikas, albendazolas turėtų būti naudojamas racionaliai ir tik tada, kai medicininis požiūris jis yra būtinas. Be to, reikėtų vengti naudoti vaistą nesant būtinybės, nenaudoti jo pernelyg ilgai ir reikėtų užtikrinti, kad vaisto dozė nebūtų per maža.

Apskritai, įvertinęs visus turimus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad, dabartinėmis Europos lauko sąlygomis, patvirtinta rekomenduojama 3,75–5,0 mg/kg KS dozė arba apatinė dozės riba gydant avių virškinamojo trakto nematodų infekcijas nebeužtikrina nuoseklaus ir patikimo veiksmingumo ir gali paskatinti tolesnį atsparumo albendazolui vystymąsi. Dėl šios priežasties manoma, kad, siekiant užtikrinti veiksmingą gydymą pagal pirmiau minėtą indikaciją ir padėti pristabdyti atsparumo antihelmintikams vystymąsi, būtina pakoreguoti vaisto dozę iki 7,5 mg albendazolo/kg KS.

Be to, į vaisto informacinius dokumentus rekomenduojama įtraukti atitinkamus įspėjimus, kaip papildomą rizikos valdymo priemonę, siekiant dar labiau sumažinti atsparių nematodų populiacijų atsiradimą ir plitimą.

Rekomenduojama 7,5 mg albendazolo/kg KS dozė jau buvo patvirtinta registruojant visus atitinkamus veterinarinius vaistus pagal kitą indikaciją, ir nenustatyta jokios rizikos, susijusios su saugumu paskirties gyvūnams, vartotojams, naudotojams ar aplinkos apsauga.

Išvados dėl naudos ir rizikos santykio

Apsvarstęs priežastis, dėl kurių buvo pradėta kreipimosi procedūra, ir turimus duomenis, įskaitant registruotojų pateiktus duomenis, CVMP priėjo prie išvados, kad bendras atitinkamų veterinarinių vaistų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti rekomenduojami vaisto informacinių dokumentų pakeitimai (žr. III priedą).

Pagrindas keisti vaisto informacinius dokumentus (vaisto aprašą, ženklinį ir pakuotės lapelį)

Kadangi

- CVMP apsvaustė Reglamento (ES) 2019/6 82 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą dėl geriamųjų suspensijų forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos albendazolo, kurių rekomenduojama dozė arba apatinė dozės riba yra 3,75–5 mg albendazolo/kg kūno svorio (KS), siekdamas užtikrinti pakankamą veiksmingumą gydant avių virškinamojo trakto nematodų infekcijas ir kartu apriboti atsparumo albendazolui išsivystymo riziką;
- CVMP peržiūrėjo turimus duomenis, kuriais pagrįstas dozavimo režimas, informacija apie liekanų mažėjimą, apie riziką aplinkai, apie saugumą paskirties gyvūnams ir apie su atsparumu antiparazitiniams vaistams susijusią riziką;
- CVMP atkreipė dėmesį į tai, kad geriamosios suspensijos avims forma tiekiami veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos albendazolo, įregistruoti jau kelis dešimtmečius;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad albendazolas yra plataus veikimo spektro benzimidazolų grupės antihelmintinė medžiaga. Veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra albendazolo, jau daugelį dešimtmečių plačiai naudojami galvijams, avims, ožkoms, kiaulėms, triušiams, paukščiams, šunims ir katėms. Atrajotojams, visų pirma avims, veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra albendazolo, naudojami gydant virškinamojo trakto nematodų, plaučių kirmėlių, kaspinuočių ir subrendusių kepeninių siurbikių infekcijas. Tačiau visoje Europoje gaunama pranešimų apie besivystantį avių VT nematodų atsparumą benzimidazolams;

- CVMP apsvaustė, koks dozavimo režimas (dozės dydis, dozavimo intervalas ir gydymo trukmė) būtų tinkamas naudojant veterinarinius vaistus, kurių rekomenduojama dozė arba apatinė dozė yra 3,75–5 mg albendazolo/kg kūno svorio (KS) arba ne mažesnėmis dozėmis, kad būtų užtikrinamas pakankamas veiksmingumas gydant avių virškinamojo trakto nematodų infekcijas, kartu apribojant atsparumo albendazolui išsivystymo riziką;
- atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, ir remdamasis turimais duomenimis, CVMP priėjo prie išvados, kad reikia peržiūrėti atitinkamų veterinarinių vaistų dozes;
- siekdamas sumažinti atsparumo albendazolui išsivystymo riziką ir užtikrinti kuo didesnę veiksmingumą, CVMP rekomendavo gydant avių virškinamojo trakto nematodų infekcijas naudoti 7,5 mg albendazolo/kg KS dozę. Taip pakoregavus vaisto dozę, optimizuojamas vaisto veiksmingumas, bet nesumažėja saugumas, o tai atitinka geriausią parazitologijos praktiką siekiant pristabdyti atsparumo antihelmin tikams vystymąsi;
- manoma, kad vaisto dozės pakoregavimas iki 7,5 mg albendazolo/kg KS gydant paskirties gyvūnų rūšies avių virškinamojo trakto nematodų infekcijas, kurį paskatino susirūpinimas dėl atsparumo vystymosi, neturės jokio poveikio saugumui paskirties gyvūnams, naudotojams, vartotojams ar nesukels naujų saugumo aplinkai problemų. Ši išvada taip pat yra grindžiama tuo, kad 7,5 mg albendazolo/kg KS dozė jau buvo patvirtinta registruojant visus atitinkamus veterinarinius vaistus pagal kitą, t. y. avių *Fasciola hepatica* infekcijos gydymo, indikaciją;
- CVMP nusprendė, kad būtų naudinga į vaisto informacinius dokumentus įtraukti papildomą informaciją, t. y. atitinkamus įspėjimus, kaip papildomą rizikos valdymo priemonę, siekiant dar labiau sumažinti atsparių nematodų populiacijų atsiradimą ir plitimą.

CVMP nuomonė

Dėl pirmiau nurodytų priežasčių CVMP laikosi nuomonės, kad geriamosios suspensijos avims forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos albendazolo, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti III priede nurodyti vaisto informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CVMP rekomenduoja keisti geriamosios suspensijos avims forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra vienos veikliosios medžiagos albendazolo, registracijos pažymėjimų sąlygas.

III priedas

Atitinkamų vaisto informacinių dokumentų skyrių pakeitimai

Pastaba.

Šie atitinkamų vaisto informacinių dokumentų skyrių pakeitimai – tai užbaigtos kreipimosi procedūros rezultatas.

Atitinkamų vaisto informacinių dokumentų skyrių pakeitimai

Esami vaisto informaciniai dokumentai turi būti iš dalies pakeisti (prireikus atitinkamą tekstą reikia įterpti, pakeisti kitu arba išbraukti), kad informacija juose būtų suformuluota taip, kaip susitarta.

A. Veterinarinio vaisto aprašas

3.4 Specialieji įspėjimai (QRD forma v9.1) / **4.4. Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams** (QRD forma v8.2)

Visų veterinarinių vaistų informacinius dokumentus reikia papildyti toliau nurodytomis rekomendacijomis, o esamą pasenusią formuluotę (kai taikytina) reikia pakeisti toliau išdėstytu tekstu.

Kai antiparazitiniai veterinariniai vaistai naudojami nesant būtinybės, gali padidėti selekcinis spaudimas atsparumui atsirasti ir gali sumažėti šių vaistų veiksmingumas. Veterinarinis vaistas turėtų būti naudojamas tik nustačius parazito rūšį ir įvertinus infekcijos sunkumą arba įvertinus infekcijos riziką pagal jos epidemiologinius požymius kiekvienoje bandoje / pulke.

Vaistus naudojant pakartotinai ir ilgą laiką, ypač kai naudojamos tos pačios grupės medžiagos, didėja atsparumo išsivystymo rizika. Siekiant sumažinti šią riziką, bandoje / pulke būtina išsaugoti jautrių refugiumų. Reikėtų vengti sistemingai taikyti intervalinį gydymą ar gydyti visą bandą / pulką. Geriau, jei tai įmanoma, taikyti gydymą tik atrinktiems pavieniams gyvūnams arba jų pogrupiams (tikslinį selektyvų gydymą). Tuo pat metu reikėtų taikyti atitinkamas gyvulininkystės ir ganyklų valdymo priemones. Rekomendacijų dėl kiekvienos (-o) konkrečios (-aus) bandos / pulko reikėtų kreiptis į atsakingą veterinarijos gydytoją.

Visoje Europoje gaunama pranešimų apie gydant smulkiuosius atrajotojus nustatytus *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* ir *Trichostrongylus* spp. atsparumo benzimidazolams (įskaitant albendazolą) atvejus. Gauta pranešimų apie *H. contortus* atsparumo daugeliui benzimidazolų, imidazotiazolų ir makrociklinių laktonų grupės vaistų atvejus, taip pat apie šalutinio atsparumo visiems benzimidazolams atvejus.

Naudojant šį veterinarinį vaistą, reikėtų atsižvelgti į vietos lygmeniu sukauptą informaciją apie tikslinių parazitų jautrumą, jei tokios informacijos yra.

Rekomenduojama išsamiau ištirti įtariamus atsparumo atvejus, taikant atitinkamą diagnostikos metodą (pvz., atliekant kiaušinėlių skaičiaus išmatose mažėjimo tyrimą).

Apie patvirtintus atsparumo atvejus reikia pranešti registruotojui arba kompetentingoms institucijoms.

3.9 Naudojimo būdai ir dozės (QRD forma v9.1) / **4.9 Dozės ir naudojimo būdas** (QRD forma v8.2)

Visų veterinarinių vaistų informaciniuose dokumentuose esamą informaciją apie vaisto dozavimo režimą gydant avių virškinamojo trakto nematodų infekcijas reikia pakeisti toliau išdėstyta formuluote.

Avys

Virškinamojo trakto nematodai: 7,5 mg albendazolo kilogramui kūno svorio, dozę sugirdant vieną kartą.

Jeigu tam tikrų veterinarinių vaistų informaciniuose dokumentuose išsamiai nurodytos konkrečios nematodų rūšys, jų nereikia išbraukti.

Kai taikytina, reikia toliau laikytis konkrečių rekomendacijų dėl vaisto dozavimo režimo gydant kepeninių siurbikių ir plaučių kirmėlių infekcijas.

Visų veterinarinių vaistų informacinius dokumentus reikia papildyti toliau nurodytomis rekomendacijomis, o esamą pasenusią formuluotę (kai taikytina) reikia pakeisti toliau išdėstytu tekstu.

Sugirdžius per mažą vaisto dozę, gydymas gali būti neveiksmingas ir tai gali paskatinti atsparumo išsivystymą.

Kad gyvūnas gautų tinkamą vaisto dozę, reikia kuo tiksliau nustatyti jo kūno svorį.

Reikia atidžiai patikrinti dozavimo priemonės tikslumą.

C. Pakuotės lapelis

6. Specialieji įspėjimai (QRD forma v9.0)/12. SPECIALUSIS (-IEJI) ĮSPĖJIMAS (-AI)(QRD forma v8.2)

Specialieji įspėjimai (QRD forma v9.0) / Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams: (QRD forma v8.2)

Visų veterinarinių vaistų informacinius dokumentus reikia papildyti toliau nurodytomis rekomendacijomis, o esamą pasenusią formuluotę (kai taikytina) reikia pakeisti toliau išdėstytu tekstu.

Kai antiparazitiniai veterinariniai vaistai naudojami nesant būtinybės, gali padidėti selekcinis spaudimas atsparumui atsirasti ir gali sumažėti šių vaistų veiksmingumas. Veterinarinis vaistas turėtų būti naudojamas tik nustatčius parazito rūšį ir įvertinus infekcijos sunkumą arba įvertinus infekcijos riziką pagal jos epidemiologinius požymius kiekvienoje bandoje / pulke.

Vaistus naudojant pakartotinai ir ilgą laiką, ypač kai naudojamos tos pačios grupės medžiagos, didėja atsparumo išsivystymo rizika. Siekiant sumažinti šią riziką, bandoje / pulke būtina išsaugoti jautrių refugiumų. Reikėtų vengti sistemingai taikyti intervalinį gydymą ar gydyti visą bandą / pulką. Geriau, jei tai įmanoma, taikyti gydymą tik atrinktiems pavieniams gyvūnams arba jų pogrupiams (tikslinį selektyvų gydymą). Tuo pat metu reikėtų taikyti atitinkamas gyvulininkystės ir ganyklų valdymo priemones. Rekomendacijų dėl kiekvienos (-o) konkrečios (-aus) bandos / pulko reikėtų kreiptis į atsakingą veterinarijos gydytoją.

Visoje Europoje gaunama pranešimų apie gydant smulkiuosius atrajotojus nustatytus *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* ir *Trichostrongylus* spp. atsparumo benzimidazolams (įskaitant albendazolą) atvejus. Gauta pranešimų apie *H. contortus* atsparumo daugeliui benzimidazolų, imidazotiazolų ir makrociklinių laktonų grupės vaistų atvejus, taip pat apie šalutinio atsparumo visiems benzimidazolams atvejus.

Naudojant šį veterinarinį vaistą, reikėtų atsižvelgti į vietos lygmeniu sukauptą informaciją apie tikslinių parazitų jautrumą, jei tokios informacijos yra.

Rekomenduojama išsamiau tirti įtariamus atsparumo atvejus, taikant atitinkamą diagnostikos metodą (pvz., atliekant kiaušinėlių skaičiaus išmatose mažėjimo tyrimą).

Apie patvirtintus atsparumo atvejus reikia pranešti registruotojui arba kompetentingoms institucijoms.

8. Dozės, naudojimo būdai ir metodas kiekvienai rūšiai (QRD forma v9.0) / 8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI (QRD forma v8.2)

Visų veterinarinių vaistų informaciniuose dokumentuose esamą informaciją apie vaisto dozavimo režimą gydant avių virškinamojo trakto nematodų infekcijas reikia pakeisti toliau išdėstyta formuluote.

Avys

Virškinamojo trakto nematodai: 7,5 mg albendazolo kilogramui kūno svorio, dozę sugirdant vieną kartą.

Jeigu tam tikrų veterinarinių vaistų informaciniuose dokumentuose išsamiai nurodytos konkrečios nematodų rūšys, jų nereikia išbraukti.

Kai taikytina, reikia toliau laikytis konkrečių rekomendacijų dėl vaisto dozavimo režimo gydant kepeninių siurbikių ir plaučių kirmėlių infekcijas.

Visų veterinarinių vaistų informacinius dokumentus reikia papildyti toliau nurodytomis rekomendacijomis, o esamą pasenusią formuluotę (kai taikytina) reikia pakeisti toliau išdėstytu tekstu.

Sugirdžius per mažą vaisto dozę, gydymas gali būti neveiksmingas ir tai gali paskatinti atsparumo išsivystymą.

Kad gyvūnas gautų tinkamą vaisto dozę, reikia kuo tiksliau nustatyti jo kūno svorį.

Reikia atidžiai patikrinti dozavimo priemonės tikslumą.