

I pielikums

Valsts līmenī reģistrētu veterināro zāļu saraksts

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Austrija	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita, kaza	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Bulgārija	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Horvātija	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspensija za goveda i ovce	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Horvātija	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspensija za goveda i ovce	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Horvātija	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspensija za goveda i ovce	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Kipra	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita, kaza	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Kipra	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Kipra	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Čehija	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Čehija	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai
Čehija	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai
Čehija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Čehija	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Čehija	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Dānija	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazols	19 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Dānija	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Igaunija	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Igaunija	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Francija	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Francija	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazols	19 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita, kaza	iekšķīgai lietošanai
Vācija	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Vācija	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Grieķija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazols	5 mg/100 ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops (calf), aita, kaza	iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Grieķija	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Grieķija	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazols	2.5 mg/100 ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops (calf), aita, kaza	iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita, kaza	iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazols	19 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops (calf), aita, kaza	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Grieķija	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita, kaza	iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita, kaza	iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Ungārija	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Ungārija	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazols	19 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai
Ungārija	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.	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homokosor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Īrija	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Īrija	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Īrija	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	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Īrija	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Īrija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Īrija	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Īrija	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Īrija	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	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Īrija	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Itālija	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
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	albendazols	50 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Itālija	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	albendazols	19 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
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	albendazols	19 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Itālija	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Latvija	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Lietuva	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	albendazols	19 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Polija	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Polija	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Polija	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Polija	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29, 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Portugāle	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	albendazols	19 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai
Portugāle	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	albendazols	28.5 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita, kaza	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Rumānija	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie oralā pentru ovine	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie oralā	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita, kaza, wild ruminants	iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita, kaza	iekšķīgai lietošanai
Rumānija	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Rumānija	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Rumānija	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita, kaza	iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita, kaza, kanielis	iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	albendazols	2.5 mg/100 ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita, kaza	iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Slovākija	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorāla suspenzia	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Slovākija	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Slovākija	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorāla suspenzia	albendazols	19 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai
Slovākija	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Slovākija	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorāla suspenzia	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai
Slovēnija	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Slovēnija	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml perorāla suspensija za govēdo in ovce	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Spānija	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Spānija	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai
Spānija	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazols	20 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai
Spānija	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	albendazols	28.5 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Spānija	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazols	19 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai
Spānija	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensi3n oral para ovino y caprino	albendazols	20 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita, kaza	iekšķīgai lietošanai
Spānija	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	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazols	19 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	aita	iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazols	25 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazols	10 % w/v	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	albendazols	2.5 % w/v	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	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	albendazols	10 % w/v	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	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	albendazols	2.5 % w/v	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazols	100 mg/ml	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste (Ziemeļīrija)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazols	2.5 % w/v	suspensija iekšķīgai lietošanai	liellops, aita	iekšķīgai lietošanai

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un zāļu informācijas grozījumu pamatojums

Vispārējs kopsavilkums zinātniskajam novērtējumam par veterinārajām zālēm, kas satur albendazolu kā vienīgo aktīvo vielu un ir pieejamas kā suspensija iekšķīgai lietošanai aitām (skatīt I pielikumu)

Ievads

Albendazols ir benzimidazola grupas plaša spektra prettārpu viela. Uz jutīgiem parazītiem benzimidazoli iedarbojas, bojājot intracelulāro mikrotubulu transporta sistēmu, selektīvi saistoties un bojājot tubulīnu, novēršot tubulīna polimerizāciju un inhibējot mikrotubulu veidošanos (*Plumb, 2005*)¹.

Albendazolu saturošas veterinārās zāles tiek plaši lietotas jau gadu desmitiem liellopiem, aitām, kazām, cūkām, trušiem, putniem, suņiem un kaķiem. Atgremotājiem un jo īpaši aitām, albendazolu saturošas VZ lieto kuņģa un zarnu trakta (KZT) nematožu, plaušu nematožu, plakantārpu un pieaugušu aknu plakantārpu invāziju ārstēšanai. Tomēr visā Eiropā ir ziņots par aitū KZT nematodēm, kurām attīstās rezistence pret benzimidazolu (*Borgstude et al., 2007*², *Cernanská et al., 2006*³, *Kaplan & Vidyashankar, 2012*⁴, *Scheuerle et al., 2009*⁵).

Nesen saskaņā ar Regulas (ES) 2019/6 18. pantu iesniegtajā decentralizētajā procedūrā (ES/V/0431/001/DC) ir novērots, ka tirgū ir vairākas VZ, tostarp "Valbazen 1,9 % Suspension zum Eingeben für Schafe", kas ir atsauces zāles iepriekš minētajā decentralizētajā procedūrā un ir indicētas KZT nematožu ārstēšanai aitām ar devām vai mazākas devas robežvērtībām 3,75-5 mg albendazola uz kg ķermeņa masas (ĶM). Faktiski vairākās zinātniskās publikācijās ir minēts, ka devas līdz 5 mg albendazola/kg ķermeņa masas var radīt nopietnu nepietiekama iedarbīguma pret KZT nematodēm risku aitām (*Borgsteede et al., 2007*², *Cernanská et al., 2006*³, *Claerebout et al., 2020*⁶, *Domke et al., 2012a*⁷, *Höglund et al., 2022*⁸, *Kowal et al., 2016*⁹, *Scheuerle et al., 2009*⁵, *Untersweg et al., 2021*¹⁰, *Vineer et al., 2020*¹¹, *Voigt et al., 2022*¹²) un turklāt, veicinot albendazola rezistences attīstību, ņemot vērā benzimidazola rezistenci, kas jau ir sastopama aitū gremošanas trakta nematodēs Eiropā.

Turklāt Vācija ir pamanījusi, ka albendazolu saturošo devas pret KZT nematodēm aitām Eiropas Savienībā ir nesaskaņotas — no 3,75 līdz 15 mg albendazola uz vienu kilogramu ķermeņa masas.

Iepriekš izklāstīto iemeslu dēļ Vācija uzskatīja par nepieciešamu pārskatīt VZ, kas satur albendazolu kā vienīgo aktīvo vielu, ir pieejamas iekšķīgi lietojamas suspensijas veidā un indicētas pret KZT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

nematodēm aitām, ar devām vai zemākām devas robežvērtībām no 3,75 mg līdz 5 mg albendazola/kg ķermeņa masas. Tāpēc Vācija Savienības interesēs saskaņā ar Regulas (ES) 2019/6 82. pantu nosūtīja lietu Aģentūras Veterināro zāļu komitejai (CVMP).

Šis pārvērtēšanas mērķis bija nodrošināt šo VZ drošu un efektīvu lietošanu un izvairīties no nevajadzīgiem riskiem, kas saistīti ar pretparazītu rezistences attīstību. Turklāt Vācija uzskatīja, ka ir jāizvērtē arī atlieku pētījumi, mērķa dzīvnieku drošuma pētījumi un vides drošuma pētījumi, jo iespējamā ieteicamās devas palielināšana var ietekmēt patērētāju, mērķa dzīvnieku un vides drošumu.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Šajā procedūrā komitejai bija jāapsver, kāda albendazola dozēšanas shēma (t. i., devas lielums, devu lietošanas intervāls un ārstēšanas ilgums) ir nepieciešams attiecīgajām VZ, lai nodrošinātu pienācīgu iedarbīgumu pret kuņģa un zarnu trakta nematodēm aitām, vienlaikus ierobežojot rezistences pret albendazolu attīstības risku. Ja tika uzskatīts par nepieciešamu mainīt dozēšanas shēmu, jāapsver arī atbilstoša ierobežojumu perioda noteikšana aitām un jaunās ieteicamās devas iespējamās ietekmes uz mērķa dzīvnieku drošumu novērtēšana, kā arī attiecīgo VZ vides riska novērtējums. Atbildot uz šo lūgumu, CVMP uzskatīja, ka ir jāizvērtē arī jebkādu ierosināto dozēšanas shēmas izmaiņu iespējamā ietekme uz lietotāju drošumu.

Desmit reģistrācijas apliecību īpašnieki (RAĪ) iesniedza atbildes uz CVMP jautājumu sarakstu saistībā ar šo pārvērtēšanas procedūru. Lai gan daži RAĪ iesniedza plašu dokumentāciju, zinātniskās literatūras paketes un kopsavilkumus, citi iesniedza tikai ierobežotu informāciju, kas attiecās galvenokārt uz viņu VZ kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu.

Ievērojama daļa no iesniegtajiem patentētajiem un publicētajiem pētījumiem tika sagatavota pirms vairāk nekā 15–20 gadiem un atspoguļoja zinātniskos standartus, parazītu jutības modeļus un rezistences situāciju, kāda pastāvēja sākotnējās reģistrācijas laikā. Turpretī bija pieejami salīdzinoši maz lauka pētījumu, kas īpaši attiektos uz albendazola pašreizējo iedarbīgumu reģistrētajās devās.

Lai atvieglotu kritisku novērtēšanu un pamatotu efektīvas devas atvasināšanu, CVMP identificēja papildu atsauces publicētajā literatūrā.

Tā kā pastāv bažas par vēsturisko datu ierobežoto nozīmi, pašreizējā situācijā iedarbīguma novērtējumā ir ņemti vērā tikai literatūras un lauka pētījumi (tostarp devas noteikšanas un devas apstiprināšanas lauka pētījumi), kas publicēti vai veikti, sākot no 2011. gada, kā arī CVMP identificētās papildu atsauces. Tā kā novērtējuma mērķis bija novērtēt albendazola pašreizējo iedarbīgumu devās vai mazākās devas robežās no 3,75 līdz 5 mg/kg ķermeņa masas, ņemot vērā pieaugošo rezistenci, CVMP savu novērtējumu ierobežoja, attiecinot to tikai uz datiem, kas iegūti pēdējo 15 gadu laikā. Lai gan pretparazītu veterinārajām zālēm nav noteikts oficiāls termiņš, atšķirībā no antibiotikām, kurām CVMP vadlīnijās par sabiedrības veselības riska novērtējumu saistībā ar antimikrobiālo rezistenci, ko izraisa antimikrobiālo veterināro zāļu lietošana produktīvo dzīvnieku sugām (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³, ir noteikts piecu gadu termiņš, CVMP centās panākt līdzsvaru starp pieejamo pierādījumu vecumu un zinātnisko nozīmīgumu, vienlaikus izvairoties no pārmērīga atsauču skaita izslēgšanas. Tā rezultātā tika pieņemts 15 gadu termiņš.

Vēsturiskos datus uzskatīja par tādiem, kas palīdz raksturot farmakokinētiku, drošumu un vispārējos iedarbīguma modeļus, bet tiem bija ierobežota nozīme, novērtējot pašreizējo iedarbīgumu un rezistenci.

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](#)

CVMP izvērtēja RAĪ iesniegtos datus un CVMP identificēto papildu literatūru par albendazolu saturošām VZ, kas pieejamas kā suspensijas iekšķīgai lietošanai, kas reģistrētas kuņģa un zarnu trakta nematožu invāziju ārstēšanai aitām devās vai mazākās devas robežās no 3,75 līdz 5 mg/kg ķermeņa masas.

Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Astoņi RAĪ iesniedza VZ kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu, un septiņi no tiem iesniedza arī attiecīgās zāļu specififikācijas.

Lai gan VZ formas atšķiras pēc palīgvielu sastāva un specififikācijām, visas VZ satur vienu un to pašu aktīvo vielu un tās ievada vienā un tās lieto vienā un tajā pašā veidā.

Lielākā daļa uzskaitīto palīgvielu parasti tika uzskatītas par farmakoloģiski neaktīvām, t. i., norādītajos sastāvos netika identificētas palīgvielas, kas ietekmē biopieejamību pēc iekšķīgas lietošanas. Pamatojoties uz to, nebija sagaidāms, ka šīs palīgvielas ietekmēs aktīvās vielas uzsūkšanos, izkliedi, metabolismu vai izdalīšanos, vai arī tām būs būtiska ar zāļu formu saistīta ietekme uz biopieejamību un farmakokinētiku.

Tomēr, ņemot vērā dažās zāļu formās esošo noteiktu palīgvielu zināmās īpašības, nevar pilnībā izslēgt iespējamo ietekmi uz farmakokinētisko profilu. Tomēr attiecīgās zāļu formas ir pieejamas tirgū jau daudzus gadus, un dažos gadījumos to lietošanu pamato zāļu specifiskie farmakokinētiskie dati (skatīt sadaļu par farmakokinētiku turpmāk).

Ņemot vērā šo VZ plašo pieejamību tirgū, nebija sagaidāms, ka jebkura ar palīgvielu saistīta hipotētiska ietekme uz farmakokinētiku radīs klīniski nozīmīgu ietekmi uz iedarbīgumu. Tāpēc netika uzskatīts, ka novērotajām palīgvielu sastāva atšķirībām piemīt klīniski nozīmīga ietekme uz sistēmisko iedarbību, un CVMP uzskatīja, ka ir zinātniski pamatoti noteikt un piemērot vienotu dozēšanas shēmu visām VZ formām. Lai gan ne visi RAĪ iesniedza savu VZ sastāvu un specififikācijas, netika paredzēts, ka šo datu trūkums ietekmēs vispārējo novērtējumu vai izdarītos secinājumus.

Farmakokinētiskās īpašības

Pieci RAĪ iesniedza informāciju par iekšķīgi lietotā albendazola farmakokinētiku, kas ietvēra pašu datus un atsauces uz publicēto zinātnisko literatūru. Kopumā ražotāju veiktie pētījumi bija salīdzinoši veci, kas atbilst faktam, ka albendazolu saturošas VZ ir reģistrētas kopš 20. gadsimta 60. gadiem. Tomēr pētījumu vecums parasti neietekmē vielas farmakokinētiku; laika gaitā var būt uzlabojušās tikai analītiskās metodes. Līdz ar to iesniegtie dati šīs pārvērtēšanas procedūras kontekstā tika uzskatīti par derīgiem.

Dažos iesniegtajos pētījumos vai publikācijās par farmakokinētiku kā aktīvā viela tika lietots tīrs albendazols vai dažādas apstiprinātas albendazolu saturošas VZ. Jāņem vērā, ka pētījumus un publikācijas dažādās vietās neatkarīgi veica dažādi pētnieki, izmantojot dažādu aprīkojumu. Tādējādi farmakokinētisko parametru mainīgums pēc lietošanas vienādā devā var būt saistīts ar dažādām zāļu formām.

Dati par bioekvivalenci liecināja, ka, lietojot identiskas devas, zāļu formas atšķirībām nav būtiskas ietekmes uz sistēmisko iedarbību. Tas tika pierādīts bioekvivalences pētījumos, kurus iesniedza divi RAĪ (kur tika attiecīgi novērtēti trīs zāļu stiprumi, lietojot devu 7,5 mg/kg ķermeņa masas, un divas VZ, lietojot devu 10 mg/kg ķermeņa masas). Citā pētījumā vērtēja divu apstiprinātu VZ farmakokinētiku un iedarbīgumu, lietojot devu 7,5 mg/kg ķermeņa masas, un tika pierādīts salīdzināms iedarbīgums pret *F. hepatica*, *O. columinca*, *T. collubiformis* un *N. battus*.

Turklāt ražotāju iegūtos datus papildināja četras publicētas literatūras atsauces (1991.–2004. g.). Divos pētījumos vērtēja tīra albendazola FK, nevis reģistrētās VZ. *Swarnkar et al.*, (1998)¹⁴ pētīja iekšķīgi un intrarumināli ievadīta albendazola farmakokinētiku 5 mg/kg ķermeņa masas devā, novērojot palielinātu albendazola biopieejamību, ievadot intraaruminālā ceļā. *Galtier et al.*, (1991)¹⁵ pētīja iekšķīgi, intravenozi vai intrarumināli ievadīta albendazola metabolizēšanos devās līdz 3,8 mg/kg ķermeņa masas, pierādot, ka albendazols galvenokārt tiek metabolizēts aknās neatkarīgi no ievadīšanas ceļa.

Vēl divās publikācijās tika pētīta saistība starp albendazola farmakokinētiku plazmā un albendazola klīnisko iedarbīgumu inficētiem dzīvniekiem. *Moreno et al.* (2004)¹⁶ izvērtēja divas dažādas devas – 3,8 mg/kg ķermeņa masas un 7,5 mg/kg ķermeņa masas – un novēroja proporcionālu sakarību starp ievadīto albendazola devu un izmērīto abu albendazola metabolītu koncentrāciju plazmā. Lietojot devu 7,5 mg/kg ķermeņa masas salīdzinājumā ar 3,8 mg/kg ķermeņa masas, tika novērots antihelmintiskā aktīvā metabolīta albendazola sulfoksīda plazmas AUC vērtību pieaugums par vairāk nekā 100 %. Augstāka un ilgstošāka zāļu koncentrācija plazmā, kas tika konstatēta pēc 7,5 mg/kg ķermeņa masas devas lietošanas, nodrošināja labākus iedarbīguma rādītājus (novērtējot gan pēc olu skaita izkārnījumos, gan pieaugušo tārpu skaita) pret lielāko daļu pētīto KZT nematožu salīdzinājumā ar rezultātiem, kas tika iegūti, lietojot mazāku devu. Zemā nematocīdīdā aktivitāte (<24 %), kas novērota pret pētītajām KZT nematodēm, liecina par augstu albendazola rezistences līmeni, lietojot to devā 3,8 mg/kg ķermeņa masas. Visbeidzot, lielākas devas ievadīšana var palielināt iedarbību un uzlabot iedarbīgumu (kas varētu būt svarīgi, lai zāles būtu efektīvas pret vismazāk jutīgiem tārpiem).

Otrajā pētījumā *Lanusse et al.* (1995)¹⁷ raksturoja albendazola, fenbendazola un oksfendazola plazmas dispoziācijas kinētiku pēc to iekšķīgas lietošanas (5 mg/kg ķermeņa masas) pieaugušām aitām. Kopumā tika pierādīts, ka albendazola sulfoksīds uzsūcas ātrāk un nodrošina augstāku C_{max} nekā oksfendazols, un tā koncentrācija plazmā pazeminājās salīdzinoši strauji, sasniedzot nenosakāmu koncentrāciju 60 stundas pēc albendazola ievadīšanas.

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem, var izdarīt svarīgus secinājumus. Ir zināms, ka albendazols ir priekšzāles, bet aktīvā forma ir metabolīts albendazola sulfoksīds, kas veidojas aknās. Albendazola devas palielināšana aitām ir saistīta ar pastiprinātu metabolītu iedarbību plazmā (*Moreno et al.*, 2004)¹⁶. Turklāt *Moreno et al.* darbā (2004) tika pierādīta tieša saistība starp zāļu farmakokinētiku un prettārpu iedarbīgumu pret benzimidazolu rezistentām nematodēm aitām.¹⁶ Lai gan šis nav klasisks farmakokinētikas pētījums, tomēr bija iespējams pierādīt, ka albendazola devas palielināšana aitām ir nepārprotami saistīta ar spēcīgāku metabolītu iedarbību plazmā un augstāku zāļu koncentrāciju, kas izraisīja iedarbīguma pieaugumu.

Reģistrēto VZ dozēšanas shēma

Attiecībā uz dozēšanas intervālu visas attiecīgās VZ ir reģistrētas vienreizējai lietošanai neatkarīgi no to devas. RAĪ iesniegtajā dokumentācijā nebija pierādījumu, kas liecinātu, ka šis dozēšanas intervāls varētu būt nepietiekams. Turklāt veiktajā zinātniskās literatūras pārskatā netika konstatēti dati, kas liecinātu, ka alternatīvs dozēšanas intervāls nodrošinātu labāku iedarbīgumu. Pamatojoties uz to, nav pierādījumu, ka vienreizēja zāļu ievadīšana nav pietiekama. Tāpēc albendazola vienreizēja lietošana

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

nav plašāk apspriesta, un dozēšanas shēmas turpmākā novērtēšana ir vērsta uz devas līmeņa piemērotību.

Devas noteikšana / devas apstiprināšana

Tika iesniegti vairāki zāļu ražotāju veikti preklīniskie pētījumi par devas noteikšanu un devas apstiprināšanu, no kuriem daži tika veikti lauka apstākļos aitām un, iespējams, izmantoti sākotnējām reģistrācijas procedūrām. Tā kā lielākā daļa VZ, uz kurām attiecas šī pārvērtēšanas procedūra, ir bijušas pieejamas tirgū daudzus gadus, neviens no iesniegtajiem zāļu ražotāju veiktajiem pētījumiem nebija jaunāks par 22 gadiem.

Pētījumos vērtēja albendazola devas 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 vai 7,6 mg uz kg ķermeņa masas un aptvēra dažādas KZT nematodes, tostarp visbiežāk sastopamās ģintis *Hemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teledorsamia*, *Neodyrus*, un *Cooperia*. Kopumā lielākā daļa pētījumu VZ reģistrācijas laikā liecināja par vairāk nekā 90 % iedarbīgumu pret lielāko daļu KZT nematožu. Tomēr pat šie vecie pētījumi parādīja, ka maza deva 2,5, 3,5 un 3,8 mg/kg ķermeņa masas nodrošināja mainīgu iedarbīgumu zem nepieciešamās robežvērtības 90 % pret *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, pieaudzis tārpis), kas, šķiet, ir pret albendazolu vismazāk jutīgā KZT nematode. Lai gan pētījumi netika veikti saskaņā ar spēkā esošajām vadlīnijām, lielākā daļa no tiem tika uzskatīti par pieņemamiem attiecībā uz pētījuma plānojumu.

Devas apstiprināšanas pētījums, ko veica Zoetis aptuveni 1991. gadā, parādīja, ka deva 7,6 mg albendazola uz kg ķermeņa masas bija pietiekami efektīva pret tiabendazolu rezistentiem celmiem (ar iedarbīguma vērtībām 100 % un 99,7 % attiecīgi pret *H. contortus* un *T. colubriformis*), savukārt deva 5,7 mg albendazola/kg ķermeņa masas nerasniedza pietiekamu iedarbību (iedarbīgums 91 % un 89,6 % attiecīgi pret *H. contortus* un *T. colubriformis*). Lai gan pētījuma plānojums ir novecojis un attiecās uz mazām dzīvnieku ārstēšanas grupām, rezultāti tiek uzskatīti par atbalstošiem.

Vēlākā publikācijā *Moreno et al.*, 2004¹⁶ pētīja divu albendazola devu (3,8 un 7,5 mg/kg ķermeņa masas) iedarbīgumu, izmantojot olu skaitu papildus albendazola metabolītu noteikšanai plazmā. Autori secināja, ka augstāks metabolītu līmenis plazmā ir saistīts ar augstāku iedarbīgumu. 7,5 mg/kg ķermeņa masas deva panāca lielāku samazinājumu par 49,1 % aitām, kas inficētas ar nematodēm, kas ir rezistentas pret benzimidazolu, salīdzinājumā ar 27 % samazinājumu pēc 3,8 mg/kg ķermeņa masas devas lietošanas. Neraugoties uz plašajām iedarbīguma vērtību atšķirībām ar līdzīgām C_{max} vērtībām, *Moreno et al.* 2004. gadā¹⁶ norāda, ka augstākas C_{max} vērtības palielina iedarbīgumu, ko var sasniegt, ievadot lielāku albendazola devu. Iedarbīguma atšķirības var būt saistītas ar dažādiem faktoriem, piemēram, mākslīgu vai dabisku inficēšanos, reģionu, kurā tika veikts pētījums, un parazīta rezistences līmeni.

Tā kā pētījumi tika veikti pirms vairāk nekā divām desmitgadēm un tādējādi nebija iespējams ņemt vērā faktisko rezistences situāciju, joprojām nav skaidrs, cik lielā mērā šo pētījumu datus par iedarbīgumu var piemērot pašreizējai situācijai. Lai gan iedarbīgums devās no 3,75 līdz 5 mg/kg ķermeņa masas reģistrācijas laikā tika apstiprināts vairāk nekā pirms 20 gadiem, šo devu iedarbīgums šajā laikā neietilpst šīs pārvērtēšanas tvērumā.

Kopumā secinājumi, kas izdarīti, pamatojoties uz iesniegtajiem devas noteikšanas un apstiprināšanas pētījumiem, vairs var nebūt spēkā, jo devas, kas lielākas par 5 mg/kg ķermeņa masas, netika pārbaudītas, pētījumi ir vecāki par 20 gadiem un no mūsdienu viedokļa tiem ir plānojuma ierobežojumi.

Iedarbīgums/rezistence

Rezistences mehānismi

Tika iesniegtas vairākas publikācijas par rezistences mehānismiem, jo īpaši par atsevišķa nukleotīdu polimorfisma (*single nucleotide polymorphisms*; SNP) noteikšanu uz kodoniem 167., 198. un 200. bēta tubulīna gēnā *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) un *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros et al., 2017¹⁹, Claerebout et al., 2020⁶). SNP, kas saistīti ar rezistenci pret benzimidazolu, ir labi raksturoti.

Nematožu rezistence pret benzimidazolu var būt saistīta ar mutāciju gēnā, kas kodē mērķa vietu; tomēr šķiet, ka šī pati mutācija neizraisa trematožu *Fasciola hepatica* rezistenci pret triklabendazolu (Wilkinson et al., 2012)²¹. Turklāt vienas tārpu sugas ietvaros dažādas mutācijas var izraisīt rezistenci pret vienu un to pašu pretparazītu līdzekli. Piemēram, *Haemonchus contortus* rezistenci pret benzimidazolu var izraisīt fenilalanīna mutācija uz tirozīnu 1β-tubulīna izotipa gēna 200. aminoskābes pozīcijā (Kwa et al., 1994)²². Tomēr šīs rezistences punkta mutācijas (viena nukleotīda polimorfisma, SNP) biežums ievērojami atšķiras, un tas var būt mazs pret benzimidazolu rezistentās populācijās (James et al., 2009²³, Gisi et al., 2007²⁴), kurām ir citas mutācijas (piemēram, 167.kodonā). Lai gan ģenētiskā atlase veicina rezistenci, zāļu transportēšanas mehānismu vai zāļu metabolisma izmaiņas tārpu sugās arī izraisa dažādus rezistences mehānismus pret vienu un to pašu prettārpu līdzekli (Blackhall et al., 2008²⁵, Vokral et al., 2013²⁶). P-glikoproteīns — šūnu membrānu transporta proteīns, kas spēj transportēt daudzas dažādas zāles (tostarp ivermektīnu, benzimidazolu un imidazotiazola atvasinājumus), var izraisīt multirezistenci pret vairākām zālēm, palielinot zāļu aktīvo transportu (James et al., 2009²³, Kerboeuf et al., 2003²⁷, Xu et al., 1998²⁸).

Barrère et al. (2012)¹⁸ dati liecināja, ka specifiski *H. contortus* genotipi, jo īpaši 200. genotipi, tiek selektīvi pavairoti ar pastiprinātu albendazola iedarbību un ka pastāv cieša saistība starp SNP 167. un 200. kodonā β-tubulīnā. Tomēr secinājums neatbilst Leathwick un Luo (2017)²⁹ konstatējumiem, kuri izvērtēja mainīgos, kas var ietekmēt rezistences veidošanos. Papildus ievadīšanas veidam un zāļu formai (abi neietilpst šīs pārvērtēšanas tvērumā) tika skaidri noteikts, ka mazāku devu lietošana izraisīja augstāku gēna izplatību pēc ārstēšanas un tādējādi lielāku rezistences attīstības varbūtību, kā

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.

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

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

²⁷ Kerboeuf D, Blackhall 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.

arī to, ka lielas devas svārstības rezistenci izraisa biežāk nekā nelielas svārstības. Turklāt tika secināts, ka agrīnajās rezistences attīstības stadijās, kad populācijā rezistences gēni joprojām ir reti sastopami, pārošanās varbūtības nosaka to, ka šie gēni gandrīz vienmēr ir klātesoši heterozigotā formā. Tāpēc, ja šie tārpji tiek nogalināti ar medikamentozu terapiju (t. i., tie faktiski ir recesīvi), rezistences attīstība tiek aizkavēta, bet, ja tie pārdzīvo ārstēšanu neefektīvas devas dēļ (t. i., tie faktiski ir dominanti), rezistence attīstās salīdzinoši strauji. Tāpēc var secināt, ka lielākas devas un neliela mainība kavē rezistences veidošanos.

Reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegtie dati par iedarbīgumu

Pieci RAĪ iesniedza datus par iedarbīgumu vai rezistenci, un no tiem četri iesniedza preklīniskos un klīniskos pētījumus, kuros tika vērtēts albendazola iedarbīgums pret dažādiem parazītiem, piemēram, KZT nematodēm, plaušu tārpiem, lenteņiem un aknu fasciolām devās no 2,5 līdz 15 mg/kg ķermeņa masas aitām. Šajos pētījumos tika iekļautas gan dabiski, gan mākslīgi inficētas aitas un albendazols tika lietots iekšķīgi suspensijas vai kapsulu veidā.

Visos pētījumos tika konsekventi pierādīts, ka atkarībā no mērķa parazītiem pienācīgam iedarbīgumam bija nepieciešamas dažādas albendazola devas. Pret KZT nematodēm efektīvas bija pat mazas devas, sākot ar 3,75 mg/kg ķermeņa masas. Tomēr, ņemot vērā atšķirīgo jutību, *Oesophagostomum columbianum* izrādījās vismazāk jutīgs pret albendazolu no visām pārbaudītajām KZT nematodēm, un, lai panāktu pietiekamu iedarbīgumu, bija nepieciešami vismaz 5 mg albendazola/kg ķermeņa masas. Tika pierādīts, ka 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas vai lielākas devas iedarbīgums pret KZT nematodēm ir tuvu 100 %, neatkarīgi no parazītu sugas. Lai panāktu pietiekamu iedarbīgumu (samazinājumu par ≥ 90 %), iedarbīgumam pret plaušu tārpiem, lenteņiem vai aknu fasciolām bija nepieciešamas lielākas devas (sākot no 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas).

Jāatzīmē, ka pētījuma plānojumi neatbilda VICH GL13 (Prettārpu līdzekļu iedarbīgums: īpaši ieteikumi attiecībā uz aitām) prasībām attiecībā uz infekciozo attīstības stadiju skaitu mākslīgās inficēšanas gadījumā, kā arī inficēšanas, ārstēšanas un sekcijas veikšanas laiku. Tomēr šīs pieejas atspoguļoja tajā laikā dominējošos zinātniskos standartus, ņemot vērā, ka CVMP VICH GL13 pieņēma 1999. gadā. Lai gan pašlaik joprojām netiek apšaubīts 3,75–5 mg albendazola/kg ķermeņa masas vēsturiskais iedarbīgums pret KZT nematodēm VZ reģistrācijas laikā (pirms vairāk nekā 20 gadiem), iepriekš minētais vēlreiz liecina, ka pētījumu novērojums ierobežo to nozīmīgumu šajā pārvērtēšanas procedūrā. Līdz ar to, ņemot vērā mērķi novērtēt šo devu pašreizējo iedarbīgumu pieaugošas rezistences kontekstā, CVMP ņēma vērā tikai datus, kas iegūti pēdējo 15 gadu laikā.

Pamatojoties uz iesniegtās informācijas novērtējumu, CVMP secināja, ka iesniegtie dati atspoguļo šo VZ vecumu un vēsturisko kontekstu, un tādēļ tajā laikā izdarītie secinājumi ne vienmēr ir spēkā arī šobrīd. Lai gan pētījumos tolaik tika pierādīts, ka dažādiem parazītiem efektīvās devas ir no 3,75 līdz 7,5 mg/kg ķermeņa masas, pašreizējā situācija ir mainījusies, jo KZT nematožu rezistences attīstība un izplatība ir būtiski ietekmējusi VZ iedarbīgumu, tādējādi ierobežojot šo secinājumu piemērojamību mūsdienu lauka apstākļos.

Dati par iedarbīgumu pēc ārstēšanas ar devām vai zemākām devu robežvērtībām 3,75–5 mg albendazola uz kg ķermeņa masas pret KZT nematodēm Eiropā kopš 2011. gada

Kopumā 15 publikācijas tika uzskatītas par būtiskām albendazola iedarbīguma novērtēšanai aitām un tika iekļautas novērtējumā. *Martinez-Valladares et al.* (2012)²⁰ un *Rinaldi et al.* (2014)³⁰ pierādīja pietiekamu iedarbīgumu virs 90 % robežvērtības pēc 3,8–5 mg albendazola/kg ķermeņa masas

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

perorālas lietošanas. Tomēr citos pētījumos³¹ devām no 3,75 līdz 5 mg albendazola uz kg ķermeņa masas tika novērots mainīgs iedarbīgums. Lai gan dažos gadījumos tika pierādīts pietiekams iedarbīgums pret KZT nematodēm, citos gadījumos tika dokumentēts suboptimāls iedarbīgums – 90 % vai mazāk.

Iesniegtie lauka pētījumi tika veikti visā Eiropā (Austrijā, Beļģijā, Igaunijā, Francijā, Vācijā, Grieķijā, Itālijā, Latvijā, Nīderlandē, Norvēģijā, Polijā, Slovākijā, Spānijā, Zviedrijā, Šveicē un Apvienotajā Karalistē). Pēc albendazola lietošanas reģistrētajās devās 3,75–3,8 mg/kg ķermeņa masas un 5 mg/kg ķermeņa masas visbiežāk novērotās rezistentās ģintis bija *Hemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. un *Teledorsamia* spp., pret kurām parasti vēršas ar albendazolu. Šajos pētījumos tika iekļautas attiecīgi dabiski un mākslīgi inficētas aitas. Iedarbīgumu aprēķināja, pamatojoties uz olu skaita izkārņījumos samazināšanās testu (*faecal egg count reduction test*; FECRT), un rezultātus dažos gadījumos papildus apstiprināja, veicot SNP pirosekvencēšanu β1 tubulīna gēna 167., 198. un 200. kodonā. Turklāt dažos gadījumos, kad tika pārbaudīti dažādi prettārpu līdzekļi, piemēram, levamizols, ivermektīns vai moksidektīns, tika novērota rezistence pret vairākām zālēm.

Vairākās publikācijās tika ziņots par nepietiekamu iedarbīgumu pēc albendazola iekšķīgas lietošanas 3,75–5 mg/kg ķermeņa masas devā aitām pēdējo 15 gadu laikā. Šie konstatējumi liecina par KZT netamožu rezistenci pret prettārpu līdzekļiem visā Eiropā, kas bieži ir konstatēta vietās, kur ir veikti pētījumi. Tomēr ir atzīts, ka pastāvēja tendence priekšroku dot atsevišķu saimniecību izlasei, kurās bija aizdomas par rezistenci pret prettārpu līdzekļiem, un pētniecības darbs bija vairāk vērsts uz Rietumeiropu. Šķiet, ka Austrumeiropas reģioni ir nepietiekami pārstāvēti, tomēr nevar secināt, ka šajos Eiropas reģionos nav iespējama problēmu saistībā ar nepietiekamu iedarbīgumu pret KZT nematodēm aitām, bet drīzāk to, ka tas saistīts ar datu trūkumu no šiem reģioniem. Tā kā nepārtrauktas uzraudzības dati ir reti pieejami, jo pētījumi ir dārgi un darbietilpīgi, kā arī lauksaimnieku atbilstība prasībām ir nevienmērīga, dati par rezistenci lauka apstākļos ir nepilnīgi un, iespējams, pilnībā neatspoguļo plašāko "reālo situāciju" attiecībā uz albendazola kā pretparazītu līdzekļa iedarbīgumu aitu ārstēšanā lauka apstākļos.

Novērtējot datus, jāņem vērā, ka iedarbīgums visos pētījumos galvenokārt tika aprēķināts, pamatojoties vienīgi uz FECRT. Lai gan FECRT ir piemērota metode, lai noteiktu zāļu neefektivitāti lauka apstākļos, rezistences konstatēšanu ideālā gadījumā vajadzētu apstiprināt ar tādām metodēm kā pirosekvencēšana, lai noteiktu atbildīgos SNP. Pētījumos, kuros pirosekvencēšana tika veikta pēc FECRT, tika apstiprināti *in vivo* dati. Rezistence pret benzimidazolu tika konstatēta *H. contortus* 1. izotipa bēta tubulīna gēna kodonu pozīcijās 167 (8 %) un 200 (92 %), *T. circumcincta* – kodonu pozīcijās 198 (47 %) un 200 (43 %), kā arī *T. colubriformis* – pozīcijā 200 (100 %) (Claerebout et al., 2020)⁶. Tomēr, kā minēts iepriekš, vairumā pētījumu iedarbīguma un rezistences novērtēšanai par pamatu tika ņemti vienīgi FECRT rezultāti. Pasaules Veterinārās parazitoloģijas attīstības asociācijas vadlīnijās (Kaplan et al., 2023)³² tika precizēti nosacījumi, kas jāizpilda, lai, pamatojoties uz

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, Kovalčuka L: Parasitofauna and current status of anthelmintic resistance in Latvian sheep farms. Veterinary World, 15(2), 414. 2022.

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

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

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.

nepietiekamu iedarbīgumu, kas aprēķināts pēc *FECRT*, varētu izdarīt secinājumus par rezistenci pret pretparazītu līdzekļiem. Šie nosacījumi ietver atbilstošu devu un lietošanas veidu, pareizi uzglabātu VZ lietošanu pirms derīguma termiņa beigām, paraugu ņemšanu no tiem pašiem dzīvniekiem gan pirms, gan pēc ārstēšanas atbilstošā intervālā, pareizi marķētus un uzglabātus svaigus izkārnījumu paraugus, olu skaita izkārnījumos noteikšanai izmantotu metodi, kas ir piemērota *FECR*, un atbilstošu laboratorijas metožu izmantošanu, kā arī to, ka pārbaudītajām zālēm iepriekš ir konstatēta efektivitāte pret mērķa parazītiem pārbaudītajā devā, bija pieejams pietiekams dzīvnieku un izdalīto olu skaits, tika izmantotas atbilstošas statistiskās metodes un var garantēt pretparazītu līdzekļa kvalitāti. Lielākā daļa šo standartu atbilst labai veterinārajai praksei, un, lai gan tas nav skaidri noteikts, tiek pieņemts, ka šie nosacījumi tika izpildīti pētījumos ar apstiprinātām VZ. Līdz ar to rezultāti, kuru pamatā ir *FECRT*, tiek uzskatīti par derīgiem un piemērotiem rezistences konstatēšanai lauka apstākļos (ja ir izpildīti nosacījumi). Lai gan saskaņā ar iepriekš minēto pētījumu rezultātiem, izmantojot *FECRT*, tika apstiprināta rezistence pret pretparazītu līdzekļiem, jāpatur prātā, ka, lai iegūtu ticamus rezultātus, vismaz 25 % parazītu populācijas ir jābūt rezistentai, tāpēc sākotnēji vāja rezistence var palikt neatklāta. Neraugoties uz *FECRT* ierobežojumiem, šī ir vispārārtizta diagnostikas metode, ko var izmantot lauka apstākļos.

Tomēr, ja dati bija pieejami, konstatējumi bija saistīti ar šīm slimībām. Kā sīkāk izklāstīts turpmāk, pēdējos 15 gados visā Eiropā ir novērota rezistences attīstības gadījumu skaita palielināšanās. Tas ir īpaši problemātiski, ņemot vērā ierobežoto skaitu prettārpu līdzekļu klašu, kas reģistrētas KZT nematožu ārstēšanai aitām (benzimidazoli, makrocikliskie laktoni, imidazotiazoli, aminoacetonitrila atvasinājumi, salicilanilīds). Turklāt vairākos pētījumos ir dokumentēta vairāku zāļu rezistence pret visām testētajām aktīvajām vielām (*Untersweg et al.*, 2021¹⁰, *Martinez-Valladares et al.*, 2015³³, *Geurden et al.*, 2014³⁴), kas būtiski ierobežo terapeitiskās alternatīvas. Tas tika pamatots Vācijas valsts mēroga apsekojumā, ko veica *Voigt et al.*, 2022¹² un kurā tika pierādīts, ka benzimidazolu vai makrociklisko laktonu lietošana pret KZT nematodēm aitām nodrošināja iedarbīguma līmeni, kas ir zemāks par nepieciešamo ≥ 90 % robežvērtību.

Kaplan un *Vidyashankar* (2012)⁴ sniedza pārskatu par rezistences pret prettārpu līdzekļiem izplatību dažādām mērķa sugām visā pasaulē. Lai gan šī pārvērtēšanas procedūra bija vērsta uz albendazola iedarbīgumu aitām Eiropā, bažas rada ļoti nepietiekamie iedarbīguma rezultāti un rezistence pret vairākām zālēm valstīs ārpus Eiropas. Lai gan rezistences izplatības līmeņi Eiropā tika raksturoti kā daudz zemāki nekā citos kontinentos un valstīs, rezistence pret benzimidazolu ir plaši izplatīta. Iespējamā nepietiekamas devas lietošana, vienas un tās pašas vielu grupas atkārtota izmantošana un nepietiekams jutīgo tārpu skaits drošās zonas populācijā ir izraisījis rezistences veidošanos. Tāpēc tiek norādīts, ka rezistences situācija pret benzimidazoliem visā pasaulē ir ļoti atšķirīga, tomēr šajā pārvērtēšanas procedūrā tika ņemti vērā tikai Eiropas dati.

Viens RAĪ iesniedza pārskatu par farmakovigilances ziņojumiem par iespējamu paredzētā iedarbīguma trūkumu (*lack of expected efficacy*; LEE) pret KZT nematodēm aitām, kas visā pasaulē laika posmā no 2015. gada 1. janvāra līdz 2024. gada 31. decembrim ārstētas ar albendazolu saturošām VZ. Tomēr, ņemot vērā šajos ziņojumos sniegtās ierobežotās ziņas (par apstiprinātiem inficēšanās gadījumiem pirms ārstēšanas, invāzijas apstiprināšanu, pamatojoties uz klīniskajiem simptomiem, nevis parazitoloģiskajām metodēm, informācijas trūkumu par papildu ārstēšanu, precīzu ārstēšanas panākumu laiku un tādējādi jautājumu par to, vai parazīti ir konstatēti pēc ārstēšanas nepietiekama iedarbīguma vai atkārtotas inficēšanās dēļ), saistību ar rezistenci pret pretparazītu līdzekļiem nevarēja apstiprināt, pamatojoties uz šī RAĪ iesniegtajiem farmakovigilances datiem. Turklāt, lai gan no

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.*

uzņēmumiem, kuri ziņo par samazinātu iedarbīgumu, netika saņemti nekādi citi farmakovigilances dati, jāatzīmē, ka farmakovigilances dati var sniegt tikai norādes par iespējamu rezistenci; patiesais apmērs lauka apstākļos var būt daudz lielāks, bet netiek pamanīts, jo netiek pietiekami ziņots par šādiem notikumiem.

Kopumā CVMP secināja, ka, lai gan pieejamie dati liecina par atšķirībām starp reģioniem, ārstēšanas veidiem un ziņojumiem par iedarbīguma trūkumu, kopējie dati norāda uz to, ka aitu gadījumā ieteicamajās devās (3,75–5 mg/kg ķermeņa masas) nav novērojams stabils iedarbīgums, kā arī liecina par iespējamu rezistenci pret pretparazītu līdzekļiem. Šajos pētījumos iegūtie dati ne vienmēr sasniedza ≥ 90 % iedarbīguma sliekšni, kas ieteicams rezistences novēršanai. Lai gan rezistences atklāšana ir metodiski sarežģīta, ir pierādījumi, ka, lietojot iepriekš minētās ieteicamās devas, rodas ārstēšanas neveiksmes, kā liecina zinātniskās publikācijas un farmakovigilances ziņojumi. Līdz ar to CVMP uzskatīja, ka, lai pašreizējos reālas lietošanas apstākļos panāktu vienmērīgu un noteiktu iedarbīguma līmeni, būtu nepieciešamas lielākas devas.

Dati par iedarbīgumu pēc ārstēšanas ar 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas vai lielākām devām pret KZT nematodēm Eiropā kopš 2011. gada

Ar KZT nematodēm inficētu aitu ārstēšanai Amerikas Savienotajās Valstīs (*Plumb* 6. izdevums) ieteicamā deva ir 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas. Eiropā pret KZT nematodēm aitām ir reģistrētas tikai dažas albendazola VZ 7,5 mg/kg ķermeņa masas vai lielākā devā. 2017. gada *Esteban-Ballesteros et al.*¹⁹ pētījumā tika apstiprināts pietiekams iedarbīgums pēc 7,5 mg albendazola lietošanas uz kg ķermeņa masas desmit dabiski inficētās aitu saimniecībās Spānijā. Turklāt pirms un pēc ārstēšanas *T. columbicola* un *T. colubriformis* tika konstatēti alēles biežums, kas atbilst rezistencei pret benzimidazolu. SNP200 tika konstatēts *T. colubriformis* vairākās saimniecībās ar lielu sastopamības biežumu gan pirms (no 48,5 līdz 87,8 %), gan pēc ārstēšanas ar albendazolu (vidējais rādītājs pozitīvajos ganāmpulkos = 95,1 %), izņemot vienu saimniecību, kurā tika sasniegts augsts iedarbīgums (98,5–100 %). Interesanti, ka saimniecībā ar viszemāko iedarbīgumu (91,4 %) gan pirms, gan pēc ārstēšanas tika novērots ļoti mazs SNP biežums, kas nekorelēja ar to saimniecību rezultātiem, kurās SNP izplatība bija lielāka un kurās iedarbīguma rādītāji bija augstāki. Visās pārējās saimniecībās, kurās tika novērots lielisks iedarbīgums, SNP izplatība palielinājās starp atsevišķiem izdzīvojušajiem kāpuriem. Rezultāti liecināja, ka ļoti augsts iedarbīgums, tuvu 100 %, tika panākta ar devu 7,5 mg/kg ķermeņa masas neatkarīgi no SNP izplatības pakāpes pirms ārstēšanas.

Dărbuş et al. (2021)³⁵ publicēja pētījumu, kurā, pēc tam, kad šajā ģeogrāfiskajā reģionā tika ziņots par pieaugušo rezistenci, 40 Rumānijas aitām salīdzinoši tika pārbaudīta 7,5 mg albendazola uz kg ķermeņa masas perorālas lietošanas vai 0,2 mg ivermektīna uz kg ķermeņa masas subkutānas lietošanas terapeitiskā efektivitāte pret KZT nematodēm. Lai gan rezistences risks saimniecības līmenī nebija detalizēti aprakstīts, grupas līmenī tika sasniegts pietiekams iedarbīguma līmenis 99,84 % pēc albendazola terapijas un 99,73 % pēc ivermektīna terapijas.

Babják et al. (2023)³⁶ publicēja datus par zāļu neefektivitāti pēc 5 mg/kg ķermeņa masas albendazola devas lietošanas vienā reizē vai sadalot divās daļās un lietojot ar 6 stundu starplaiku, 10 mg albendazola/kg ķermeņa masas vienreizējas devas lietošanas vai 0,2 mg/kg ķermeņa masas ivermektīna lietošanas aitu saimniecībā Slovēnijā, kurā novērota augsta rezistence. Šajā pētījumā aitām tika konstatēta arī KZT nematožu multirezistence. Pētījuma otrajā fāzē tika panākts 100 %

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

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

iedarbīgums pēc levamizola lietošanas, kas nebija nekāds pārsteigums, jo levamizols jau ilgu laiku nebija pieejams vietējā tirgū un līdz ar to nematodes nebija pakļautas šīs aktīvās vielas iedarbībai.

Lai gan ir pieejamas tikai dažas publikācijas, *Esteban-Ballesteros*¹⁹, *Dărăbuș*³⁵ un *Babják*³⁶ pētījumos ir parādīts, kādos gadījumos albendazola devas palielināšana būtu lietderīga un kādos gadījumos devas pielāgošana vairs neietekmētu iedarbīgumu. *Esteban-Ballesteros et al.* (2017)¹⁹ parādīja, ka, neraugoties uz to, ka pirms ārstēšanas *T. colubriformis* SNP200 biežums bija 48,5–87,8 %, deva 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas gandrīz visās grupās sasniedza ļoti augstu iedarbīgumu gandrīz 100 % apmērā. Tiek norādīts, ka rezistentu nematožu biežums pēc ārstēšanas bija lielāks nekā pirms ārstēšanas, ko apliecina *Barrère et al.* (2012)¹⁸. Tas ir pārļiecināšs pierādījums, jo, lietojot mazākas devas, izdzīvos rezistentās nematodes, kuras ir mazāk jutīgas, savukārt, lietojot lielākas devas, šīs nematodes tiks iznīcinātas un ārstēšanu pārdzīvos tikai gandrīz rezistentās nematodes (ja tās vispār ir sastopamas). Tādēļ rezistentu nematožu biežums pēc ārstēšanas būs lielāks nekā pirms ārstēšanas, jo paliks tikai rezistentās nematodes. Lai pēc šādas ārstēšanas novērstu rezistentas populācijas veidošanos, galvenā nozīme ir atšķaidīšanai ar jutīgu populāciju. Tāpēc, lai panāktu patiesu atšķaidīšanas efektu, kad pēc ārstēšanas rezistentās nematodes tiek atdalītas no jutīgajām nematodēm, tiek izmantotas stratēģijas jutīgo parazītu saglabāšanai drošības zonās, piemēram, mērķtiecīga selektīvā ārstēšana (*targeted selective treatment; TST*) vai ganību apsaimniekošanas stratēģijas (piemēram, pārvietošana un pēc tam ārstēšana), un tās tiek uzskatītas par galveno pasākumu rezistences attīstības palēnināšanai. Drošības zonas populācija ir kopējā populācijas daļa, kas nav pakļauta ārstēšanai ar prettārpu līdzekļiem. Tie var būt kāpuri ganībās un/vai tārpi neārstētos dzīvniekos. Tāpēc, ja pastāv paaugstināts rezistences risks, lai nodrošinātu vislabāko ārstēšanas rezultātu ārstētajiem dzīvniekiem, jālieto iespējami lielākā deva, vienlaikus izmantojot tādas stratēģijas kā *TST* un ganību apsaimniekošana. To pierādīja arī *Dărăbuș et al.* (2021)³⁵ Rietumrumānijā, kur tika ziņots par paaugstinātu rezistenci ģeogrāfiskajā apgabalā. Lai gan rezistence saimniecību līmenī netika aprakstīta sīkāk, palielinātā deva (7,5 mg albendazola uz 1 kg ķermeņa masas) bija pietiekami efektīva. *Babják et al.* (2023)³⁶ pierādīja, ka, ja rezistence ir sasniegusi noteiktu līmeni, devas pielāgošana bija bez jebkādas ietekmes. Šajā pētījumā augstais rezistences līmenis tika apstiprināts ar *in vitro* datiem, kas iegūti olu perēšanas testā un kāpuru attīstības testā, kad, lietojot visas pārbaudītās tiabendazola devas, gan olas izšķīlās (vidējā izšķīlšanās vairāk nekā 90 % pie tiabendazola robežkoncentrācijas 0,05 µg/ml), gan kāpuri attīstījās līdz L3 kāpuru stadijai (aptuveni 50 % kāpuru pie tiabendazola robežkoncentrācijas 0,08 µg/ml). Turklāt tika apstiprināta rezistence pret vairākām zālēm, kā arī konstatēts nepietiekams ivermektīna iedarbīgums. Šajā konkrētajā gadījumā, lietojot levamizolu, kas iepriekš nekad nav lietots, iedarbīguma rādītājs bija 100 %. Šis scenārijs, no vienas puses, parāda sekas, ko rada noteiktas prettārpu līdzekļu klases pārāk bieža izmantošana gadu desmitiem, un, no otras puses, to, ka vienīgais risinājums rezistences pārvarēšanai ir tādas klases aktīvās vielas lietošana, kurai ir atšķirīgs darbības mehānisms un kura ideālā gadījumā vēl nav lietota.

CVMP vispārējais kopsavilkums par iedarbīgumu/rezistenci un ieteicamo devu

Rezistences veidošanās ir sarežģīts process, ko ietekmē daudzi faktori. Šī iemesla dēļ rezistences riska pārvaldība ietver virkni savstarpēji saistītu pasākumu, un ir saprotams, kāpēc ir maz ticams, ka tikai viena pasākuma īstenošana būs sekmīga.

Starp vispārēji zināmajiem kontroles pasākumiem galvenie faktori, kas palīdz aizkavēt rezistences veidošanos, ir nepietiekamas devas lietošanas novēršana, jutīgo populāciju saglabāšana drošības zonās, parazitoloģiskā uzraudzība, ja nepieciešama ārstēšana, ārstēšanas rezultātu novērtēšana un ļoti efektīvu pretparazītu līdzekļu lietošana. Ņemot vērā labi zināmo globālo problēmu saistībā ar rezistenci pret benzimidazoliem mazajiem atgremotājiem, tika uzsākta šī pārvērtēšanas procedūra, lai novērtētu, vai reģistrētās devas vai zemākas devu robežas (3,75–5 mg albendazola uz kg ķermeņa masas) joprojām nodrošina pietiekamu iedarbīgumu pret kuņģa un zarnu trakta nematodēm aitu lauka

populācijās Eiropā, vai arī, lai nodrošinātu atbilstošu iedarbīgumu, varētu būt nepieciešama lielāka deva.

Vairāki visā Eiropā publicēti ziņojumi liecina par nepietiekamu iedarbīgumu pret KZT nematozēm pēc 3,75–3,8 mg vai 5 mg albendazola uz kg ķermeņa masas lietošanas aitām, kā arī norāda uz rezistentu lauka populāciju esamību. Šajā pārvērtēšanas procedūrā tika novērtētas RAĪ sniegtās atsauces, un CVMP veica neatkarīgu informācijas meklēšanu literatūrā, lai identificētu pieejamos pierādījumus par to, vai lielākas albendazola devas varētu uzlabot zāļu iedarbīgumu pašreizējos lietošanas apstākļos, neietekmējot to panesamību aitām.

Visbeidzot, pamatojoties uz pieejamo datu novērtējumu, pierādījumi apstiprināja nepieciešamību pielāgot albendazola devu kuņģa un zarnu trakta nematožu invāzijas ārstēšanai aitām. Tā kā ziņojumi pēc 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas vai lielākas devas lietošanas ir reti, no publicētajiem ziņojumiem nevar gūt skaidru priekšstatu. Tomēr varēja novērot, ka 3,75–5 mg albendazola/kg ķermeņa masas devu lietošana daudzos gadījumos nav bijusi pietiekami iedarbīga. Rezistence pret albendazolu var būt viens no faktoriem, kas veicina iedarbīguma samazināšanos. Vairāki ziņojumi liecina par samazinātu iedarbīgumu, lietojot šīs mazākās devas, un apstiprina, ka daudzos reģionos rezistence ir kļuvusi par nozīmīgu un noturīgu problēmu.

Turklāt, lietojot lielākas albendazola devas, paaugstinās C_{max} , kā arī palielinās KZT nematožu daudzuma samazināšanās ātrums. Devas apstiprināšanas pētījumā, ko veica viens no iesaistītajiem RAĪ, tika pierādīts, ka lielākas devas (7,6 mg albendazola/kg ķermeņa masas) ir pietiekami efektīvas pret rezistentiem celmiem, savukārt parastā deva nav sasniegusi pietiekamu iedarbību. Izņemot gadījumus, kas saistīti ar ļoti izteiktu multirezistenci, piemēram, tos, ko aprakstījis *Babják et al.* (2023)³⁶, nebija pierādījumu par ārstēšanas neveiksmēm pēc 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas lietošanas. 7,5 mg/kg ķermeņa masas ir arī ASV noteiktā deva KZT nematožu invāzijas ārstēšanai aitām, un *Esteban-Ballesteros* (2017)¹⁹ un *Dārbauş* (2021)³⁵ pētījumos Eiropā šai devai tika pierādīts gandrīz 100 % iedarbīgums, neraugoties uz to, ka iepriekšējā pētījumā tika ziņots par rezistentu nematožu klātbūtni. Netika konstatēti ziņojumi, kas liecinātu par iedarbīguma trūkumu pēc 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas vai lielākas devas lietošanas, un pašlaik nav citu bažu, piemēram, par sliktāku panesamību mērķa dzīvniekiem, kas liegtu lietot devu 7,5 mg/kg ķermeņa masas. Tāpēc saskaņā ar parazitoloģijas principiem, lai pārvaldītu rezistences pret prettārpu līdzekļiem attīstības risku, jālieto maksimālā efektīvā deva, ko definē kā devu, pārsniedzot kuru, nav sagaidāms un/vai novērots iedarbīguma uzlabojums. Lai gan *Barrère et al.* (2012) dati¹⁸ liecināja, ka palielinātas albendazola devas, ko ievada intrarumināli, selektīvi veicina rezistentu *H. contortus* genotipu izplatību, šie dati jāinterpretē ar piesardzību, ņemot vērā 94 % iedarbīgumu pēc ārstēšanas ar 45 mg albendazola uz kg ķermeņa masas un tādējādi ierobežoto genotipizācijai pieejamo nematožu skaitu, ko norāda paši autori. Turklāt *Leathwick* un *Luo* (2017)²⁹ iegūtie rezultāti liecināja, ka mazāku devu lietošana ar lielu mainīgumu rezistences attīstību ģenētiskā līmenī ietekmē vairāk nekā lielāku devu lietošana ar mazu mainīgumu.

Tāpēc, lai samazinātu rezistences pret albendazolu veidošanās risku un nodrošinātu maksimālu iedarbīgumu, CVMP ieteica lietot devu 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas KZT nematožu invāzijas ārstēšanai aitām. Šis pielāgojums optimizē iedarbīgumu, nemazinot drošumu, un tas atbilst labākajai parazitoloģijas praksei, lai aizkavētu rezistences pret prettārpu līdzekļiem attīstību.

Turklāt dati vēlreiz akcentēja, ka ar devas pielāgošanu vien nepietiek, lai kontrolētu rezistenci ilgtermiņā. Ilgtspējīgai parazītu kontrolei ir jāietver papildu stratēģijas, tostarp nepietiekamas devas lietošanas novēršana, drošības zonas uzturēšana, mērķtiecīga selektīvā ārstēšana un regulāra parazitoloģiska uzraudzība. Šie pasākumi ir būtiski, lai palēninātu rezistentu nematožu populāciju veidošanos un izplatīšanos. Tāpēc CVMP arī ierosināja attiecīgi grozīt to VZ zāļu informāciju (zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju), uz kurām attiecas šī pārvērtēšanas procedūra,

lai iekļautu informāciju saskaņā ar CVMP vadlīnijām par pretparazītu VZ zāļu aprakstu (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Papildu informāciju par CVMP ierosinātajām izmaiņām zāļu apraksta 3.4. *apakšpunktā "Īpaši brīdinājumi"* (QRD veidne v9.1) / 4.4. *apakšpunktā "Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai"* (QRD veidne v8.2) un zāļu apraksta 3.9. *apakšpunktā "Lietošanas veids un devas"* (QRD veidne v9.1) / 4.9. *apakšpunktā "Devas un lietošanas veids"* (QRD veidne v8.2)" skatīt III pielikumā.

Ierobežojumu periods

Pētījumi par atlieku izdalīšanos, kas iesniegti attiecībā uz albendazolu saturošajām VZ, uz kurām attiecas šī pārvērtēšanas procedūra, liecināja par ievērojamu nevienveidību pētījumu kvalitātes, lietoto devu (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg albendazola/kg ķermeņa masas), pētījumu plānojuma un izmantoto analītisko testēšanas metožu ziņā. Turklāt rezultāti un secinājumi, kas iegūti no datiem par ierobežojumu periodu noteikšanu, ir nevienmērīgi. Izņemot trīs atlieku izdalīšanās pētījumus ar uzturā lietojamiem audiem un vienu pētījumu ar pienu (par kuru tika iesniegts tikai kopsavilkums), lielākā daļa iesniegto pētījumu neatbilst spēkā esošajām regulatīvajām vadlīnijām (piemēram, VICH GL48 un 49). Jo īpaši tika novērotas neatbilstības saistībā ar pētījuma plānojuma galvenajiem aspektiem (dzīvnieku skaits, paraugu ņemšanas laiki, ķermeņa masa utt.) un izmantotajām analītiskajām testēšanas metodēm. Turklāt netika iesniegti detalizēti atlieku izdalīšanas pētījumi par visām attiecīgajām VZ, un dažos gadījumos tika iesniegti tikai kopsavilkumi vai publikācijas, kurās nebija novērtēšanai nepieciešamās būtiskās informācijas. Dažos gadījumos sniegtie atlieku dati galvenokārt bija zem kvantitatīvās noteikšanas vai atklāšanas robežas (*limit of quantification or detection; LOQ/LOD*), kā dēļ nav iespējams veikt ierobežojumu periodu statistisko analīzi.

RAĪ iesniegto atlieku datu novērtējumā netika gūtas papildu atziņas par ierobežojumu periodiem esošo reģistrācijas apliecību ietvaros. Pieejamie dati neliecināja, ka apstiprinātie ierobežojumu periodi rada risku patērētāju drošumam.

Saistībā ar šo pārvērtēšanu CVMP pieprasīja un izvērtēja RAĪ iesniegtos datus par atliekām, paredzot iespējamu ieteikumu par jaunu dozēšanas shēmu. Tomēr, tā kā CVMP ieteiktā deva KZT nematožu invāziju ārstēšanai jau ir reģistrēta citai indikācijai visām attiecīgajām VZ (t. i., netiek ieteikta iepriekš neregistrēta deva), CVMP secināja, ka tādēļ nav sagaidāms, ka ieteiktā deva radīs papildu bažas par patērētāju drošumu vai tās dēļ būs jāmaina apstiprinātie ierobežojumu periodi.

Drošums mērķa dzīvniekiem

Ieinteresētie RAĪ iesniedza plašu datu kopumu par mērķa dzīvnieku drošumu aitām. Viens RAĪ iesniedza paša rīcībā esošos datus un CVMP 2004. gada kopsavilkuma ziņojumu par albendazolu (ekstrapolējot uz visiem atgremotājiem), bet cits RAĪ atsaucās uz publicēto literatūru un iesniedza visaptverošu kopsavilkumu par iespējamo drošuma apdraudējumu mērķa dzīvniekiem.

Pieejamie mērķa dzīvnieku drošuma pētījumi attiecas uz albendazola vienreizēju lietošanu devās līdz 500 mg/kg ķermeņa masas. Vienreizēja albendazola lietošana devās līdz 37,5 mg/kg ķermeņa masas aitām bija labi panesama. Pat pārdozēšanas līmenī 100 mg/kg ķermeņa masas albendazola panesamība bija laba, un netika ziņots par nopietnām patoloģiskām novirzēm vai histopatoloģiskām izmaiņām. Tomēr šķiet, ka lielākas devas (200 vai 500 mg/kg ķermeņa masas) pārsniedz albendazola drošuma robežu (novērotā mirstība līdz 100 %).

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

Drošums reproduktīvajai sistēmai tika pētīts trijos pētījumos (iesniegti tikai kopsavilkumi), kuros aitas tika ārstētas ar devām līdz 15 mg/kg ķermeņa masas. Divos no šiem pētījumiem jēriem netika novērotas nekādas novirzes, un netika aprakstītas atnešanās rādītāju atšķirības salīdzinājumā ar neārstēto kontroles grupu. Tomēr vienā no šiem pētījumiem aitas tika ārstētas dažādās grūsnības stadijās un tajā reti radās daži nevēlami notikumi, tostarp iedzimtas anomālijas, un bija lielāka nedzīvi dzimušu jēru sastopamība.

Turklāt attīstības pētījumos ar aitām tika novērotas arī anomālijas, tostarp viscerāli, kraniofaciāli un kaulu defekti (CVMP kopsavilkuma ziņojums, 2004. gads). Tomēr albendazola VZ ir iekļauta atbilstoša kontrindikācija, kurā norādīts, ka albendazolu nedrīkst lietot grūsnēm dzīvniekiem, tāpēc šis aspekts ir pienācīgi risināts. Arī aunu auglība tika pētīta, izmantojot albendazola devu līdz 15 mg/kg ķermeņa masas, un netika novērota ietekme uz spermas kvalitāti (fertilitātes pētījums auniem, 1977. gads).

Papildu mērķa dzīvnieku drošuma pētījumā divas grupas (katrā bija sešas 9 mēnešus vecas aitas) saņēma 3 reizes lielāku albendazolu saturošu VZ devu par ieteicamo devu 7,5 mg/kg ķermeņa masas, bet pārējās saņēma 5 reizes lielāku devu par ieteicamo devu (attiecīgi 22,5 mg/kg ķermeņa masas un 37,5 mg/kg ķermeņa masas). Pēc 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 un 120 stundu ilgas ārstēšanas netika ziņots par blakusparādībām vai nevēlamiem notikumiem (sniegts tikai kopsavilkums).

Lai gan pieejamie panesamības pētījumi ar mērķa sugu ir datēti, eksponenciāli lielākas devas nekā reģistrētās ir pētītas un tām nav novērotas nepanesamības pazīmes. Tas liecina par plašu drošuma rezervi, kas saistāma ar lielāku albendazola selektīvo afinitāti pret parazītu bēta tubulīnu nekā pret zīdītāju bēta tubulīnu.

Kopumā CVMP secināja, ka ieteikums lietot devu 7,5 mg/kg ķermeņa masas mērķa dzīvnieku sugai aitām nerada bažas par mērķa dzīvnieku drošumu. Šo secinājumu apstiprina arī fakts, ka visām šajā pārvērtēšanas procedūrā ietvertajām VZ jau ir reģistrēta deva 7,5 mg/kg ķermeņa masas *Fasciola hepatica* invāzijas ārstēšanai aitām.

Lietotāju drošums

RAĪ neiesniedza nekādus toksikoloģiskus pētījumus par lietotāju drošumu, kā arī pārskatītu lietotāja riska novērtējumu, jo tas neietilpa CVMP uzdotajos jautājumos šajā pārvērtēšanas procedūrā. Tomēr drošuma aspekti, kas jāņem vērā, novērtējot veterināro zāļu ieguvumu un risku, ietver arī lietotāju drošumu.

Ņemot vērā to, ka ieteicamā deva (7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas) aitām KZT nematožu invāzijas ārstēšanai jau ir reģistrēta citai indikācijai (t. i., aknu fasciolu invāzijas ārstēšanai aitām) visām VZ, uz kurām attiecas šī pārvērtēšanas procedūra, lietotāju drošums jau ir novērtēts un ir nodrošināts ar esošajām zāļu reģistrācijas apliecībām. Tāpēc nav sagaidāmas papildu bažas par lietotāju drošumu saistībā ar devas palielināšanu līdz 7,5 mg/kg ķermeņa masas KZT nematožu invāzijas ārstēšanai.

Nekaitīgums videi

Tika saņemtas atbildes no trim RAĪ, kas iesniedza vides riska novērtējumu (VRN) ar attiecīgiem pētījumiem un atsaucēm. CVMP izvērtēja iesniegtos datus, pārbaudot to zinātnisko pamatotību un atbilstību regulatīvajām prasībām attiecībā uz pētījumu un VRN prasībām saskaņā ar spēkā esošajām vadlīnijām. Tāpēc CVMP novērtējumā tika izmantoti tikai dati no ticamiem un derīgiem pētījumiem, kas atbilst šiem kritērijiem.

Ņemot vērā RAĪ sniegtos datus, risks ūdens videi netika konstatēts, tomēr, pamatojoties uz albendazola lietošanu aitām saskaņā ar šajā procedūrā ieteikto dozēšanas shēmu (7,5 mg/kg ķermeņa masas, vienreizēja deva), varēja konstatēt risku sauszemes videi un jo īpaši kūtsmēsļu faunai.

CVMP izvērtēja RAĪ iesniegtos VRN datus, jo tie tika pieprasīti saistībā ar šo pārvērtēšanu gadījumā, ja komitejai bija jāiesaka jauna deva. Tomēr, tā kā CVMP ieteiktā deva KZT indikācijām jau ir reģistrēta visām attiecīgajām VZ citai indikācijai (t. i., netiek ieteikta iepriekš neregistrēta deva), CVMP šajā pārvērtēšanas procedūrā sīkāk neizskatīja VRN datus un secināja, ka ierosinātajai devai nav konstatēti jauni vides riski, kas pārsniegtu jau zināmos.

Ieguvumu un riska attiecība

Tiešs terapeitiskais ieguvums

Albendazols ir vispāratzīts, plaša spektra prettārpu līdzeklis, kas pieder pie benzimidazoliem. Tā darbības mehānisms ir labi izpētīts un ietver selektīvu saistīšanos ar β -tubulīnu jutīgos parazītus, kas izraisa mikrotubulu veidošanās traucējumus, glikozes uzsūkšanās traucējumus, enerģijas izsīkšanu un parazīta nāvi.

To lieto, lai ārstētu dažādas zarnu parazītu invāzijas, tostarp apaļtārpu invāzijas kuņģa un zarnu traktā, plaušu tārpu, lenteņu un pieaugušu aknu fasciolu invāzijas.

Šajā pārvērtēšanas procedūrā ietvertās albendazolu saturošās veterinārās zāles aitām tiek lietotas gadu desmitiem, lai efektīvi ārstētu dažādas kuņģa un zarnu trakta nematožu invāzijas.

Papildu ieguvumi

Albendazolu saturošās veterinārās zāles ir labi panesamas, un tās neizraisa nopietnus sistēmiskus nevēlamus notikumus mērķa dzīvnieku sugai aitām.

Riska novērtēšana

Kvalitāte neietilpa šīs pārvērtēšanas procedūras tvērumā un tāpēc netika īpaši vērtēta.

Šajā pārvērtēšanas procedūrā iekļautajām veterinārajām zālēm ir konstatēts risks, kas liecina par nepiemērotu dozēšanas shēmu, t. i., pārāk mazas devas saistībā ar to indikāciju pret kuņģa un zarnu trakta nematodēm.

Neatbilstošas dozēšanas shēmas risks ir savstarpēji saistīts ar paaugstinātu rezistences pret pretparazītu līdzekļiem attīstības risku. Antihelmintiskā rezistence pret albendazolu ir labi aprakstīta.

Kopumā, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nav sagaidāms, ka devas pielāgošana līdz 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas mērķa dzīvnieku sugai aitām kuņģa un zarnu trakta nematožu invāzijas ārstēšanai, ņemot vērā bažas par rezistenci, ietekmētu mērķa dzīvnieku drošumu, lietotāju drošumu vai patērētāju drošumu, kā arī radītu jaunas bažas par vides drošumu. Šo secinājumu apstiprina arī fakts, ka 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas deva jau ir reģistrēta visām attiecīgajām VZ citai indikācijai, t. i., *Fasciola hepatica* invāzijas ārstēšanai aitām.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Pielāgojot devu līdz 7,5 mg albendazola uz kg ķermeņa masas aitām kuņģa un zarnu trakta nematožu invāzijas ārstēšanai, tiek pazemināti riski, kas saistīti ar iedarbīguma trūkumu, un tiek uzskatīts, ka tiek aizkavēta rezistences pret pretparazītu līdzekļiem attīstība.

Turpmākie riska pārvaldības pasākumi ir brīdinājumu iekļaušana zāļu informācijā, lai norādītu papildu stratēģijas, tostarp nepietiekamas devas novēršanu, drošības zonas uzturēšanu, mērķtiecīgu selektīvu ārstēšanu un regulāru parazitoloģisko uzraudzību. Šie pasākumi ir būtiski, lai palēninātu rezistentu nematožu populāciju veidošanos un izplatīšanos.

Turklāt, ņemot vērā to, ka ieteicamā deva 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas jau ir reģistrēta visām attiecīgajām VZ citai indikācijai, netika uzskatīts, ka ir nepieciešami papildu riska mazināšanas pasākumi attiecībā uz patērētāju drošumu, mērķa dzīvnieku drošumu, lietotāju drošumu vai vides drošumu.

Visi riska mazināšanas pasākumi, kas jau ir norādīti attiecīgo veterināro zāļu informācijā, paliks spēkā.

Vispārējās ieguvuma un riska attiecības novērtējums

Veterinārās zāles, kas satur albendazolu kā vienīgo aktīvo vielu un ir pieejamas iekšķīgi lietojamas suspensijas veidā, tiek uzskatītas par efektīvām pret dažādiem parazitāriem mērķa dzīvnieku sugai aitām.

Albendazols ir plaša spektra prettārpu līdzeklis, kas pieder pie benzimidazoliem. Tāpat kā citi prettārpu līdzekļi, albendazols jālieto piesardzīgi un tikai tad, kad tas ir medicīniski nepieciešams. Turklāt jāizvairās no nevajadzīgas lietošanas, pārāk ilgiem ārstēšanas periodiem un nepietiekamām devām.

Kopumā pēc visu pieejamo datu izvērtēšanas CVMP secināja, ka pašreizējos Eiropas lauka apstākļos reģistrētās albendazola devas vai mazākas devas 3,75–5,0 mg/kg ķermeņa masas kuņģa un zarnu trakta nematožu invāzijas ārstēšanai aitām vairs nenodrošina konsekvētu un uzticamu iedarbīgumu un var veicināt rezistences pret albendazolu turpmāku attīstību. Līdz ar to tiek uzskatīts, ka deva ir jāpielāgo līdz 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas, lai nodrošinātu efektīvu ārstēšanu iepriekš minētās indikācijas gadījumā un palīdzētu aizkavēt rezistences pret prettārpu līdzekļiem attīstību.

Turklāt kā papildu riska pārvaldības pasākumu ieteicams zāļu informācijā iekļaut atbilstošus brīdinājumus, lai vēl vairāk mazinātu rezistentu nematožu populāciju rašanos un izplatīšanos.

Visām attiecīgajām VZ ieteicamā deva 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas jau ir reģistrēta citai indikācijai, un netika konstatēti jauni riski attiecībā uz mērķa dzīvnieku drošumu, patērētāju drošumu, lietotāju drošumu vai vides aizsardzību.

Secinājums par ieguvuma un riska attiecību

Ņemot vērā pārvērtēšanas procedūras pamatojumu un pieejamos datus, tostarp RAĪ sniegtos datus, CVMP secināja, ka attiecīgajām veterinārajām zālēm vispārējā ieguvuma un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā (skatīt III pielikumu).

Zāļu informācijas (zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas) grozījumu pamatojums

Tā kā:

- CVMP ņēma vērā saskaņā ar Regulas (ES) 2019/6 82. pantu veikto pārvērtēšanas procedūru attiecībā uz veterinārajām zālēm, kas satur albendazolu kā vienīgo aktīvo vielu un ir pieejamas kā suspensija iekšķīgai lietošanai ar devām vai zemākām devas robežām 3,75–5 mg albendazola uz kg ķermeņa masas, lai nodrošinātu pienācīgu iedarbīgumu pret kuņģa-zarnu trakta nematodēm aitām, vienlaikus ierobežojot rezistences pret albendazolu attīstības risku.
- CVMP izvērtēja pieejamos datus par dozēšanas shēmu, atlieku izdalīšanos, risku videi, mērķa dzīvnieku drošumu un risku attīstīties rezistencei pret pretparazītu līdzekļiem.

- *CVMP* norādīja, ka veterinārās zāles, kas satur albendazolu kā vienīgo aktīvo vielu un ir pieejamas iekšķīgi lietojamas suspensijas veidā aitām, ir reģistrētas vairākus gadu desmitus.
- *CVMP* uzskatīja, ka albendazols ir benzimidazola klases plaša spektra prettārpu līdzeklis. Albendazolu saturošas veterinārās zāles jau gadu desmitiem tiek plaši lietotas liellopiem, aitām, kazām, cūkām, trušiem, putniem, suņiem un kaķiem. Atgremotājiem un jo īpaši aitām albendazolu saturošas VZ lieto kuņģa un zarnu trakta (KZT) nematožu, plaušu tārpu, lenteņu un pieaugušo aknu fasciolu invāzijas ārstēšanai. Tomēr visā Eiropā ir ziņots par aitū KZT nematodēm, kurām attīstās rezistence pret benzimidazoliem.
- *CVMP* izvērtēja, kāda dozēšanas shēma (devas lielums, devu lietošanas intervāls un ārstēšanas ilgums) būtu piemērots veterinārajām zālēm, kuru devas vai zemākās devu robežas ir 3,75–5 mg albendazola/kg ķermeņa masas, lai nodrošinātu pietiekamu iedarbīgumu pret kuņģa un zarnu trakta nematodēm aitām, vienlaikus ierobežojot rezistences pret albendazolu attīstības risku.
- Ņemot vērā iepriekš minētos apsvērumus un pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *CVMP* secināja, ka ir jāpārskata attiecīgo veterināro zāļu devas.
- Lai mazinātu rezistences pret albendazolu veidošanās risku un nodrošinātu maksimālu iedarbīgumu, *CVMP* ieteica lietot devu 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas kuņģa un zarnu trakta nematožu invāzijas ārstēšanai aitām. Šis pielāgojums optimizē iedarbīgumu, nemazinot drošumu, un tas atbilst labākajai parazitoloģijas praksei, lai aizkavētu rezistences pret prettārpu līdzekļiem attīstību.
- Nav sagaidāms, ka devas pielāgošana līdz 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas mērķa dzīvnieku sugai aitām kuņģa un zarnu trakta nematožu invāzijas ārstēšanai, ņemot vērā bažas par rezistenci, ietekmētu mērķa dzīvnieku, lietotāju vai patērētāju drošumu, kā arī radītu jaunas bažas par vides drošumu. Šo secinājumu apstiprina arī fakts, ka 7,5 mg albendazola/kg ķermeņa masas deva jau ir reģistrēta visām attiecīgajām VZ citai indikācijai, t. i., *Fasciola hepatica* invāzijas ārstēšanai aitām.
- *CVMP* uzskatīja, ka ir lietderīgi zāļu aprakstā iekļaut papildu informāciju, t. i., attiecīgus brīdinājumus kā papildu riska pārvaldības pasākumu, lai vēl vairāk mazinātu rezistentu nematožu populāciju rašanos un izplatīšanos.

Veterināro zāļu komitejas atzinums

Līdz ar to *CVMP* uzskata, ka albendazolu kā vienīgo aktīvo vielu saturošo veterināro zāļu, kas pieejamas kā suspensija iekšķīgai lietošanai aitām, ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ja tiek veikti III pielikumā aprakstītie grozījumi zāļu informācijā.

Tāpēc *CVMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus veterinārajām zālēm, kas kā vienīgo aktīvo vielu satur albendazolu un ir pieejamas kā suspensija iekšķīgai lietošanai aitām.

III pielikums

Grozījumi attiecīgajos zāļu informācijas apakšpunktos

Piezīme.

Šie grozījumi, kas izdarīti attiecīgajos zāļu informācijas apakšpunktos, ir sagatavoti pārvērtēšanas procedūras rezultātā.

Grozījumi attiecīgajos zāļu informācijas apakšpunktos

Esošais zāļu apraksts tiek grozīts (attiecīgi teksta ievietošana, aizstāšana vai dzēšana) tā, lai atspoguļotu saskaņoto formulējumu, kas sniegts turpmāk.

A. Zāļu apraksts

3.4 Īpaši brīdinājumi (QRD veidne v9.1) / **4.4. Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai** (QRD veidne v8.2)

Visām veterinārajām zālēm pievienojiet šādus ieteikumus un aizstājiet esošo novecojušo formulējumu (ja piemērojams) ar šo tekstu:

Nepamatota pretparazītu veterināro zāļu lietošana var palielināt rezistences attīstības risku un samazināt to iedarbīgumu. Lēmums par veterināro zāļu lietošanu katrā ganāmpulkā jāpieņem, pamatojoties uz apstiprināto parazītu sugu un inficētības pakāpi vai uz inficēšanās risku, kas novērtēts, ņemot vērā epidemioloģiskās īpatnības.

Atkārtota lietošana ilgāku laiku, jo īpaši, ja tiek lietotas vienas un tās pašas klases vielas, palielina rezistences veidošanās risku. Lai samazinātu šo risku, ir svarīgi, lai ganāmpulkā(-os) tiktu saglabāta drošības zona. Jāizvairās no sistemātiski piemērotas ārstēšanas ar intervālu starp devām un no visa ganāmpulka ārstēšanas. Tā vietā, ja iespējams, jāārstē tikai atsevišķi dzīvnieki vai apakšgrupas (mērķtiecīga selektīva ārstēšana). Tas jāapvieno ar atbilstošiem lopkopības un ganību pārvaldības pasākumiem. Par katru konkrētu ganāmpulku jākonsultējas ar atbildīgo veterinārārstu.

Visā Eiropā ir ziņots par *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* un *Trichostrongylus* sugu rezistenci pret benzimidazoliem (tostarp albendazolu) mazajiem atgremotājiem. Ir ziņots par *H. contortus* multirezistenci pret benzimidazoliem, imidazotiazoliem un makrocikliskajiem laktoniem, kā arī par blakusrezistenci pret visiem benzimidazoliem.

Lietojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā vietējā informācija par mērķa parazītu jutību, ja šāda informācija ir pieejama.

Ieteicams turpināt iespējamās rezistences gadījumu izpēti, izmantojot piemērotu diagnostikas metodi (piemēram, olu skaita izkārņījumos samazināšanās testu).

Par apstiprinātu rezistenci jāziņo reģistrācijas apliecības īpašniekam vai kompetentajām iestādēm.

3.9 Lietošanas veids un deva (QRD veidne v9.1) / **4.9. Deva un lietošanas veids** (QRD veidne v8.2)

Visām veterinārajām zālēm pašreizējo dozēšanas shēmu kuņģa un zarnu trakta nematožu invāzijas ārstēšanai aitām aizstājiet ar šādu formulējumu:

Aitas:

Kuņģa un zarnu trakta nematodes: 7,5 mg albendazola uz kg ķermeņa masas vienā ārstēšanas reizē.

Ja dažu veterināro zāļu informācijā ir minēti konkrēti nematožu veidi, tie ir jā saglabā.

Ja nepieciešams, jā saglabā specifiski dozēšanas shēmas ieteikumi attiecībā uz aknu fasciolām un plaušu tārpiem.

Visām veterinārajām zālēm pievienojiet šādus ieteikumus un aizstājiet esošo novecojušo formulējumu (ja piemērojams) ar šo tekstu:

Nepietiekama deva var būt par iemeslu neefektīvai lietošanai un var veicināt rezistences veidošanos.

Lai nodrošinātu pareizu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk.

Rūpīgi jāpārbauda dozēšanas ierīces precizitāte.

C. Lietošanas instrukcija

6. Īpaši brīdinājumi (QRD veidne v9.0)/12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI (QRD veidne v8.2)

Īpaši brīdinājumi: (QRD veidne v9.0) / Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai: (QRD veidne v8.2)

Visām veterinārajām zālēm pievienojiet šādus ieteikumus un aizstājiet esošo novecojušo formulējumu (ja piemērojams) ar šo tekstu:

Nepamatota pretparazītu veterināro zāļu lietošana var palielināt rezistences attīstības risku un samazināt to iedarbīgumu. Lēmums par veterināro zāļu lietošanu katrā ganāmpulkā jāpieņem, pamatojoties uz apstiprināto parazītu sugu un inficētības pakāpi vai uz inficēšanās risku, kas novērtēts, ņemot vērā epidemioloģiskās īpatnības.

Atkārtota lietošana ilgāku laiku, jo īpaši, ja tiek lietotas vienas un tās pašas klases vielas, palielina rezistences veidošanās risku. Lai samazinātu šo risku, ir svarīgi, lai ganāmpulkā(-os) tiktu saglabāta drošības zona. Jāizvairās no sistemātiski piemērotas ārstēšanas ar intervālu starp devām un no visa ganāmpulka ārstēšanas. Tā vietā, ja iespējams, jāārstē tikai atsevišķi dzīvnieki vai apakšgrupas (mērķtiecīga selektīva ārstēšana). Tas jāapvieno ar atbilstošiem lopkopības un ganību pārvaldības pasākumiem. Par katru konkrētu ganāmpulku jākonsultējas ar atbildīgo veterinārārstu.

Visā Eiropā ir ziņots par *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* un *Trichostrongylus* sugu rezistenci pret benzimidazoliem (tostarp albendazolu) mazajiem atgremotājiem. Ir ziņots par *H. contortus* multirezistenci pret benzimidazoliem, imidazotiazoliem un makrocikliskajiem laktoniem, kā arī par blakusrezistenci pret visiem benzimidazoliem.

Lietojot šīs veterinārās zāles, jāņem vērā vietējā informācija par mērķa parazītu jutību, ja šāda informācija ir pieejama.

Ieteicams turpināt iespējamās rezistences gadījumu izpēti, izmantojot piemērotu diagnostikas metodi (piemēram, olu skaita izkārnījumos samazināšanās testu).

Par apstiprinātu rezistenci jāziņo reģistrācijas apliecības īpašniekam vai kompetentajām iestādēm.

8. Deva katrai dzīvnieku sugai, lietošanas veids un metode (QRD veidne v9.0)/ 8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES (QRD veidne v8.2)

Visām veterinārajām zālēm pašreizējo dozēšanas shēmu kuņģa un zarnu trakta nematožu invāzijas ārstēšanai aitām aizstājiet ar šādu formulējumu:

Aitas:

Kuņģa un zarnu trakta nematodes: 7,5 mg albendazola uz kg ķermeņa masas vienā ārstēšanas reizē.

Ja dažu veterināro zāļu informācijā ir minēti konkrēti nematožu veidi, tie ir jā saglabā.

Ja nepieciešams, jāsaglabā specifiski dozēšanas shēmas ieteikumi attiecībā uz aknu fasciolām un plaušu tārpiem.

Visām veterinārajām zālēm pievienojiet šādus ieteikumus un aizstājiet esošo novecojušo formulējumu (ja piemērojams) ar šo tekstu:

Nepietiekama deva var būt par iemeslu neefektīvai lietošanai un var veicināt rezistences veidošanos.

Lai nodrošinātu pareizu devu, ķermeņa svars jānosaka pēc iespējas precīzāk.

Rūpīgi jāpārbauda dozēšanas ierīces precizitāte.