

Anness I

Lista ta' prodotti mediċinali veterinarji awtorizzati fuq livell nazzjonali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
L-Awstrija	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Awstrija	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Bulgarija	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Bulgarija	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Bulgarija	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Bulgarija	Sudachim Ltd.,	Албендазол 2,5 %	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ, mogħoż	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
	Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria						
Il-Bulgarija	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Bulgarija	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Kroazja	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspenzija za goveda i ovce	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Kroazja	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspenzija za goveda i ovce	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Kroazja	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspenzija za goveda i ovce	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Ċipru	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ, mogħoż	użu orali
Ċipru	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Ċipru	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Ir-Repubblika Ċeka	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Id-Danimarka	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	Albendazole	19 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Id-Danimarka	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
L-Estonja	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Estonja	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Franza	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Franza	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	Albendazole	19 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ, mogħoż	użu orali
Il-Ġermanja	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Il-Ġermanja	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Greċja	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	Albendazole	5 mg/100 ml	suspensjoni orali	frat (calf), nagħaġ, mogħoż	użu orali
Il-Greċja	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Greċja	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Il-Greċja	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Greċja	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Greċja	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	Albendazole	2.5 mg/100 ml	suspensjoni orali	frat (calf), nagħaġ, mogħoż	użu orali
Il-Greċja	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ, mogħoż	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Il-Greċja	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	Albendazole	19 mg/ml	suspensjoni orali	frat (calf), nagħaġ, mogħoż	użu orali
Il-Greċja	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ, mogħoż	użu orali
Il-Greċja	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ, mogħoż	użu orali
L-Ungerija	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
L-Ungerija	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Ungerija	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Ungerija	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	Albendazole	19 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali
L-Ungerija	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.	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali
L-Ungerija	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homokosor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
L-Irlanda	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Irlanda	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Endospec 100 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Irlanda	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	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Irlanda	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road,	Albex 100 mg/ml oral suspension	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
	Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland						
L-Irlanda	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Flexiben 100 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Irlanda	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	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
L-Irlanda	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Italja	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali
L-Italja	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	Albendazole	50 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Italja	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	Albendazole	19 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Italja	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
L-Italja	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	Albendazole	19 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Italja	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Italja	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Italja	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Latvja	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Il-Latvja	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Litwanja	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Litwanja	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
In-Norveġja	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	Albendazole	19 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Il-Polonja	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Polonja	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Polonja	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Polonja	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Portugall	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29, 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Il-Portugall	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Il-Portugall	Divasa Farmavic S.A. Avenida del Párroco Pablo Díez 49-57 San Andrés del Rabanado 24010 Leon Spain	Albendavet 19mg/ml suspensão oral para ovinos	Albendazole	19 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali
Il-Portugall	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	Albendazole	28.5 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ, mogħoż	użu orali
Ir-Rumanija	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Ir-Rumanija	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali
Ir-Rumanija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ, mogħoż, wild ruminants	użu orali
Ir-Rumanija	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ, mogħoż	użu orali
Ir-Rumanija	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Ir-Rumanija	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
	Barcelona Spain						
Ir-Rumanija	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ, mogħoż	użu orali
Ir-Rumanija	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ, mogħoż, camel	użu orali
Ir-Rumanija	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	Albendazole	2.5 mg/100 ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ, mogħoż	użu orali
Ir-Rumanija	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Is-Slovakkja	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Is-Slovakkja	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Is-Slovakkja	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	Albendazole	19 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali
Is-Slovakkja	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Is-Slovakkja	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali
Slovenja	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Slovenja	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenszija za govedo in ovce	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Spanja	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Spanja	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali
Spanja	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	Albendazole	20 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali
Spanja	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	Albendazole	28.5 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Spanja	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	Albendazole	19 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali
Spanja	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensi3n oral para ovino y caprino	Albendazole	20 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ, mogħoŹ	użu orali
Spanja	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	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
L-Isvezja	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	Albendazole	19 mg/ml	suspensjoni orali	nagħaġ	użu orali
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	Albendazole	25 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	Albendazole	10 % w/v	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	Albendazole	2.5 % w/v	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)	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	Albendazole	10 % w/v	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)	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	Albendazole	2.5 % w/v	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazole	100 mg/ml	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	Albendazole	2.5 % w/v	suspensjoni orali	frat, nagħaġ	użu orali

Anness II

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emenda tal-informazzjoni dwar
il-prodott**

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom albendazole bħala sustanza attiva unika ppreżentata bħala sospensjoni orali għan-nagħaġ (ara Anness I)

Introduzzjoni

Albendazole huwa sustanza antelmintika bi spettru wiesa' tal-klassi tal-benzimidazoles. Fil-parassiti suxxettibbli, il-benzimidazoles jaġixxu billi jfixxlu s-sistema tat-trasport mikrotubulari intraċellulari billi jintrabtu b'mod selettiv u jaġhmlu ħsara lit-tubulin, jipprevjenu l-polimerizzazzjoni tat-tubulin, u jinibixxu l-formazzjoni ta' mikrotubuli (Plumb, 2005)¹.

Prodotti mediċinali veterinarji li fihom l-albendazole ilhom jintużaw b'mod wiesa' għal deċenni fil-frat, fin-nagħaġ, fil-mogħoż, fil-ħnieżer, fil-fniek, fl-għasafar, fil-klieb u fil-qtates. Fir-ruminanti, u b'mod partikolari fin-nagħaġ, VMPs li fihom albendazole jintużaw għat-trattament tan-nematodi gastrointestinali (GIT), lungworms, tapeworms (duda), u t-trematodi tal-fwied. Madankollu, ġiet irrappurtata reżistenza emergenti għall-benzimidazoles fl-Ewropa kollha għan-nematodi tal-GIT fin-nagħaġ (Borgsteede *et al.* 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Waqt proċedura deċentralizzata reċenti (ES/V/0431/001/DC) ippreżentata skont l-Artikolu 18 tar-Regolament (UE) 2019/6, ġie nnotat li hemm diversi VMPs fis-suq, inkluż "Valbazen 1,9 % Suspension zum Eingeben für Schafe", il-prodott ta' referenza fil-proċedura deċentralizzata msemija hawn fuq, li huwa indikat għat-trattament ta' nematodi tal-GIT fin-nagħaġ b'dożi jew b'limiti ta' dożi aktar baxxi ta' 3.75 mg-5 mg albendazole/kg piż tal-ġisem (bw). Fil-fatt, għadd ta' pubblikazzjonijiet xjentifiċi jissuġġerixxu li dożi sa 5 mg albendazole/kg bw jistghu joħolqu riskju serju ta' effikaċja insuffiċjenti kontra n-nematodi tal-GIT fin-nagħaġ (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Claerebut *et al.*, 2020⁶, Domke *et al.*, 2012a⁷, Höglund *et al.*, 2022⁸, Kowal *et al.*, 2016⁹, Scheuerle *et al.*, 2009⁵, Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Vineer *et al.*, 2020¹¹, Voigt *et al.*, 2022¹²), u, addizzjonalment, l-għażla

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

² Borgseeide 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 u 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. Edizzjoni: 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.

għar-reżistenza ta' albendazole fil-kuntest tar-reżistenza għall-benzimidazoles diġà preżenti fin-nematodi tal-GIT tan-nagħaġ tal-Ewropa.

Barra minn hekk, il-Ġermanja nnotat li d-dożi ta' VMPs ta' albendazole kontra nematodi tal-GIT fin-nagħaġ mhumiex armonizzati madwar l-Unjoni Ewropea, u jvarjaw bejn 3.75 – 15 mg ta' albendazole għal kull kg bw.

Għar-raġunijiet deskritti hawn fuq, il-Ġermanja qieset li kien meħtieġ li l-VMPs li fihom albendazole bħala sustanza attiva unika jiġu rieżaminati, ippreżentati bħala sospensjonijiet orali u indikati kontra n-nematodi tal-GIT fin-nagħaġ, b'dożi ta' 3.75 mg - 5 mg albendazole/kg bw jew b'limiti aktar baxxi minn 3.75 mg - 5 mg albendazole/kg bw. Għalhekk, il-Ġermanja rreferiet il-kwistjoni lill-Kumitat għall-Prodotti Mediciċinali għall-Użu Veterinarju (CVMP) tal-Aġenzija skont l-Artikolu 82 tar-Regolament (UE) 2019/6 fl-interess tal-Unjoni.

L-għan ta' dan ir-rieżami kien li jiġi żgurat l-użu sigur u effettiv ta' dawn il-VMPs u li jiġu evitati riskji mhux meħtieġa relatati mal-iżvilupp tar-reżistenza antiparassitika. Lil hinn minn dan, il-Ġermanja qieset li huwa wkoll meħtieġ li jiġu evalwati l-istudji dwar ir-residwi, l-istudji dwar is-sigurtà tal-annimali fil-mira u l-istudji dwar is-sigurtà ambjentali, peress li żieda potenzjali fid-dożaġġ rakkomandat jista' jkollha implikazzjonijiet għas-sigurtà tal-konsumatur, tal-annimali fil-mira u għas-sigurtà ambjentali.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

F'din il-proċedura, il-Kumitat kellu jikkunsidra liema reġim tad-dożaġġ (jiġifieri r-rata tad-doża, l-intervall tad-dożaġġ u d-durata tat-trattament) ta' albendazole huwa meħtieġ għall-VMPs ikkonċernati sabiex tiġi żgurata effikaċja adegwata kontra n-nematodi gastrointestinali fin-nagħaġ filwaqt li jiġi limitat ir-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza għal albendazole. Jekk bidla fir-reġim tad-dożaġġ tqieset meħtieġa, kien meħtieġ ukoll li jiġi kkunsidrat l-istabbiliment ta' perjodu tal-irtirar adegwat għan-nagħaġ u li jiġi vvalutat l-impatt potenzjali tad-doża rakkomandata l-ġdida fuq is-sigurtà tal-annimali fil-mira kif ukoll il-valutazzjoni tar-riskju ambjentali tal-VMPs ikkonċernati. Wara din it-talba, is-CVMP ikkunsidra li huwa neċessarju li jiġi evalwat ukoll l-impatt potenzjali ta' kwalunkwe tibdil propost fir-reġim tad-dożaġġ fuq is-sigurtà tal-utenti.

Għaxar detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) ippreżentaw tveġibiet għal-lista tal-mistoqsijiet tas-CVMP għal din il-proċedura ta' referenza. Filwaqt li xi MAHs ipprovdew dokumentazzjoni estensiva, pakketti ta' letteratura u sommarji, oħrajn ipprovdew biss informazzjoni limitata, ristretta prinċipalment għall-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-VMPs tagħhom.

Proporzjon sostanzjali tal-istudji sottomessi proprjetarji u ppubblikati ġie ġġenerat aktar minn 15-20 sena ilu u rrifletta l-istandards xjentifiċi, ix-xejriet ta' suxxettibbiltà għal parassiti, u s-sitwazzjoni ta' reżistenza prevalenti fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni oriġinali. B'kuntrast, relattivament ftit studji fuq il-post li jindirizzaw speċifikament l-effikaċja kurrenti ta' albendazole bid-dożi awtorizzati kienu disponibbli.

Sabiex tkun iffaċilitata l-valutazzjoni kritika u sabiex ikun iffaċilitat l-appoġġ tad-derivazzjoni tad-doża effettiva, is-CVMP identifika referenzi addizzjonali mil-letteratura ppubblikata.

Minhabba tħassib fir-rigward tar-rilevanza limitata tad-*data* storika, tqiesu biss studji tal-letteratura u ta' fuq il-post (inklużi studji dwar id-determinazzjoni tad-doża u ta' konferma tad-doża fuq il-post) ippubblikati jew imwettqa mill-2011 'il quddiem għall-valutazzjoni tal-effikaċja tas-sitwazzjoni attwali, inkluż ir-referenzi addizzjonali identifikati mis-CVMP. Minhabba li l-valutazzjoni kellha l-għan li tevalwa

L-effikaċja fil-preżent ta' albendazole f'dożi jew f'limiti tad-dożi aktar baxxi ta' 3.75–5 mg/kg bw fil-kuntest ta' reżistenza emerġenti, is-CVMP illimita l-evalwazzjoni tiegħu għad-*data* ġġenerata fl-aħħar 15-il sena. Għalkemm ma ġie definit l-ebda perġodu ta' qtugħ formali għal prodotti mediċinali veterinarji antiparassitiċi, għall-kuntrarju tal-antibijotiċi li għalihom ġie speċifikat limitu ta' 5 snin fil-linja gwida tas-CVMP dwar il-valutazzjoni tar-riskju għas-saħħa pubblika minn reżistenza antimikrobika minħabba l-użu ta' prodott mediċinali veterinarju antimikrobiku fi speċi ta' annimali li jipproduċu l-ikel (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³, is-CVMP fittex li jikseb bilanċ bejn l-età u r-rilevanza xjentifika tal-evidenza disponibbli filwaqt li jevita l-esklużjoni ta' numru eċċessiv ta' referenzi. Dan irriżulta fl-aċċettazzjoni ta' perġodu ta' żmien ta' 15-il sena.

Id-*data* storika tqieset li tappoġġa l-karatterizzazzjoni tal-farmakokinetika, is-sigurtà u x-xejriet tal-effikaċja ġenerali, iżda kienet ta' rilevanza limitata għall-valutazzjoni tal-effikaċja u tar-reżistenza tal-preżent.

Is-CVMP evalwa d-*data* sottomessa mill-MAHs u mil-letteratura addizzjonali identifikata mis-CVMP għal VMPs li fihom albendazole, ippreżentati bħala sospensjonijiet orali awtorizzati għat-trattament tan-nematodi gastrointestinali fin-nagħaġ f'dożi jew f'limiti ta' dożi aktar baxxi ta' 3.75–5 mg/kg bw.

Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva

Tmien MAHs ipprovdew il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-VMPs tagħhom, u sebgha minn dawn ippreżentaw ukoll l-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott korrispondenti.

Għalkemm il-formulazzjonijiet tal-VMPs ivarjaw f'termini ta' kompożizzjoni u speċifikazzjonijiet tal-eċċipjenti, il-VMPs kollha fihom l-istess sustanza attiva u jingħataw permezz tal-istess rotta ta' għoti.

Il-maġġoranza tal-eċċipjenti elenkati kienu ġeneralment meqjusa bħala farmakoloġikament inattivi, jiġifieri l-ebda eċċipjent li jaffettwa l-bijodisponibbiltà wara l-għoti orali ma ġie identifikat fil-kompożizzjonijiet ipprovduti. Fuq din il-bażi, dawn l-eċċipjenti ma kinux mistennija li jinfluenzaw l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metabolizmu, jew l-eskrezzjoni tas-sustanza attiva jew jeżerċitaw effetti sostanzjali relatati mal-formulazzjoni fuq il-bijodisponibbiltà u l-farmakokinetika.

Madankollu, meta jiġu kkunsidrati l-proprjetajiet magħrufa ta' ċerti eċċipjenti preżenti f'xi formulazzjonijiet, effett potenzjali fuq il-profil farmakokinetiku ma setax jiġi eskluż kompletament. Madankollu, il-formulazzjonijiet ikkonċernati ilhom fis-suq għal ħafna snin u, f'xi każijiet, huma appoġġati minn *data* farmakokinetika speċifika għall-prodott (ara s-sezzjoni dwar il-farmakokinetika hawn taht).

Meta titqies il-preżenza estensiva fis-suq ta' dawn il-VMPs, kwalunkwe influwenza ipotetika relatata mal-eċċipjent fuq il-farmakokinetika ma kinitx mistennija li tirriżulta f'impatt klinikament rilevanti fuq l-effikaċja. Għalhekk, id-differenzi osservati fil-kompożizzjoni tal-eċċipjenti ma kinux ikkunsidrati li għandhom impatt klinikament rilevanti fuq l-esponiment sistemiku, u s-CVMP ikkunsidra li huwa xjentifikament ġustifikat li jiġi derivat u applikat reġim tad-dożaġġ uniformi għall-formulazzjonijiet kollha tal-VMPs. Minkejja li mhux l-MAHs kollha pprovdew il-kompożizzjoni u l-ispeċifikazzjonijiet tal-VMPs tagħhom, in-nuqqas ta' din id-*data* ma kienx mistenni li jinfluwenza l-valutazzjoni ġenerali jew il-konkluzjonijiet milħuqa.

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

Farmakokinetika

Flames MAHs ippreżentaw informazzjoni dwar il-farmakokinetika ta' albendazole mogħti oralment, li tikkonsisti f'*data* proprjetarja u referenzi ppubblikati mil-letteratura xjentifika. B'mod ġenerali, l-istudji proprjetarji kienu relattivament antikwi, u dan huwa konsistenti mal-fatt li l-VMPs li fihom albendazole ilhom awtorizzati mis-sittinijiet. Madankollu, l-età tal-istudji ġeneralment ma għandha l-ebda influwenza fuq il-farmakokinetika ta' sustanza; il-metodi analitiċi setgħu tjiebu biss maż-żmien. Bħala tali, id-*data* pprovduta tqieset valida fil-kuntest ta' din il-proċedura ta' riferiment.

Xi wħud mill-istudji jew pubblikazzjonijiet ippreżentati dwar il-farmakokinetika użaw albendazole pur jew VMPs approvati differenti li fihom albendazole bħala s-sustanza attiva. Għandu jiġi nnotat li l-istudji u l-pubblikazzjonijiet twettqu b'mod indipendenti minn xulxin f'postijiet differenti minn riċerkaturi differenti bl-użu ta' tagħmir differenti. Għalhekk, il-varjabbiltà tal-parametri farmakokinetiċi fl-istess dożaġġ tista' tkun dovuta għall-formulazzjonijiet differenti.

Id-*data* dwar il-bijoeqwivalenza ma indikat l-ebda impatt sinifikanti tad-differenzi fil-formulazzjoni fuq l-esponiment sistemiku meta ngħataw dożi identiċi. Dan intwera fi studji ta' bijoeqwivalenza pprovduti minn żewġ MAHs (fejn ġew iġvalutati tliet qawwiet b'7.5 mg/kg bw u żewġ VMPs b'10 mg/kg bw, rispettivament). Studju ieħor evalwa l-farmakokinetika u l-effikaċja ta' żewġ VMPs approvati b'doża ta' 7.5 mg/kg bw, li wera effikaċja komparabbli kontra *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis*, u *N. battus*.

Barra minn hekk, erba' referenzi tal-letteratura ppubblikati (1991–2004) ikkumplementaw id-*data* proprjetarja. Żewġ studji evalwaw il-PK ta' albendazole pur aktar milli l-VMPs awtorizzati. Swarnkar *et al.*, (1998)¹⁴ investiga l-farmakokinetika ta' albendazole amministrat b'mod orali u intraruminali f'doża ta' 5 mg/kg bw, billi osserva żieda fil-bijodisponibbiltà ta' albendazole mogħti minn rotta intraruminali. Galtier *et al.*, (1991)¹⁵ eżamina l-metabolizzazzjoni ta' albendazole mogħti oralment, f'vina jew f'muskolu f'doži sa 3.8 mg/kg bw, fejn wera li albendazole kien metabolizzat prinċipalment fil-fwied, irrispettivament mir-rotta ta' amministrazzjoni.

Żewġ pubblikazzjonijiet oħra investigaw ir-relazzjoni bejn il-farmakokinetika tal-plażma u l-effikaċja klinika ta' albendazole f'annimali infettati. Moreno *et al.*, (2004)¹⁶ eżamina żewġ rati tad-doża differenti, 3.8 mg/kg bw u 7.5 mg/kg bw u osserva relazzjoni proporzjonali bejn id-doża ta' albendazole mogħtija u l-koncentrazzjonijiet tal-plażma mkejla fiż-żewġ metaboliti ta' albendazole. Żieda ta' aktar minn 100 % fuq il-valuri tal-AUC fil-plażma għall-metabolit attiv antelmintiku, albendazole sulfoxide kienet osservata fid-doża ta' 7.5 mg/kg bw meta mqabbla ma' 3.8 mg/kg bw. Il-koncentrazzjoni oġhla u fit-tul tal-medicina fil-plażma mkejla wara t-trattament b'7.5 mg/kg bw irriżultat f'mudell imtejjeb tal-effikaċja (stmat kemm mill-għadd tal-bajd fir-rawt kif ukoll mill-għadd ta' dud adult) kontra l-biċċa l-kbira tan-nematodi GI studjati meta mqabbla ma' dak miksub bir-rata ta' doża aktar baxxa. L-attività nematoċidali baxxa (<24 %) osservata kontra n-nematodi GI investigati tindika livell għoli ta' reżistenza għal albendazole mogħti f'3.8 mg/kg bw. Bħala konklużjoni, l-għoti ta' doża oġhla tista' tirriżulta f'esponiment oġhla u f'titjib fl-effikaċja (li jista' jkun ta' importanza biex dan ikun effettiv kontra l-elminti l-inqas suxxettibbli).

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 Dic;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.

Fit-tieni studju, Lanusse *et al.*, (1995)¹⁷ ikkaratterizza l-kinetiki tad-dispożizzjoni tal-plażma ta' albendazole, fenbendazole, u oxfendazole wara l-għoti orali tagħhom (5 mg/kg bw) lil nagħaġ adulti. B'mod ġenerali, intwera li albendazole sulfoxide wera assorbiment aktar mgħaġġel u C_{max} ogħla minn oxfendazole u naqas relattivament malajr fil-plażma, u lahaq konċentrazzjonijiet li ma jistgħux jiġu osservati f'60 siegħa wara l-għoti ta' albendazole.

Konklużjonijiet importanti jistgħu jiġu estratti mid-*data* farmakokinetika. Huwa magħruf li albendazole huwa pro-medicina u l-forma attiva hija l-metabolit albendazole sulfoxide, li jiġi ffurmat fil-fwied. Żieda fid-doża ta' albendazole fin-nagħaġ hija assoċjata ma' esponiment imtejjeb tal-metaboliti fil-plażma (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Barra minn hekk, relazzjoni diretta bejn l-imġiba farmakokinetika tal-medicina u l-effikaċja antelmintika kontra n-nematodi rezistenti għall-benzimidazole fin-nagħaġ intweriet fil-ħidma ta' Moreno *et al.* (2004)¹⁶. Għalkemm dan mhuwiex studju farmakokinetiku klassiku, madankollu kien possibbli li jintwera li żieda fid-doża ta' albendazole fin-nagħaġ hija assoċjata b'mod ċar ma' esponiment imtejjeb tal-metaboliti fil-plażma u f'konċentrazzjoni ogħla ta' medicini, li rriżulta f'żieda fl-effikaċja.

Reġim tad-dożaġġ tal-VMPs awtorizzati

Fir-rigward tal-intervall tad-dożaġġ, il-VMPs kollha kkonċernati huma awtorizzati għal doża singola, irrispettivament mid-doża tagħhom. Id-dokumentazzjoni pprezentata mill-MAHs ma inkludietx evidenza li tissuggerixxi li dan l-intervall tad-dożaġġ jista' ma jkunx adegwat. Barra minn hekk, ir-riċerka fil-letteratura xjentifika mwettqa ma identifikatx *data* li tindika li intervall ta' dożaġġ alternattiv jipprovdni effikaċja mtejjba. Fuq din il-bażi, m'hemm l-ebda evidenza li doża singola mhijiex adegwata. Għalhekk, l-amministrazzjoni f'doża waħda ta' albendazole mhijiex diskussa ulterjorment, u l-evalwazzjoni sussegwenti tar-reġim tad-dożaġġ tiffoka fuq l-adegwatezza tal-livell tad-doża.

Determinazzjoni tad-doża / Konferma tad-doża

Ġew ipprovduti diversi studji pre-kliniċi proprjetarji dwar id-determinazzjoni tad-doża u l-konferma tad-doża, li xi wħud minnhom twettqu f'kundizzjonijiet fuq il-post fin-nagħaġ u x'aktarx joriġinaw mill-proċeduri oriġinali tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Peress li l-biċċa l-kbira tal-VMPs fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din ir-referenza ilhom fis-suq għal ħafna snin, l-ebda wieħed mill-istudji proprjetarji pprovduti ma kellu inqas minn 22 sena.

L-istudji vvalutaw id-doži ta' albendazole ta' 2.5, 3.75, 3.8, 5, 5.7, jew 7.6 mg għal kull kg bw u koprew varjetà ta' nematodi tal-GIT, inklużi l-ġeneri l-aktar komuni *Hapionchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nemaodirus*, u *Cooperia*. B'mod ġenerali, il-maġġoranza tal-istudji wrew rati ta' effikaċja ta' aktar minn 90 % għall-maġġoranza tan-nematodi tal-GIT fil-mument tal-awtorizzazzjoni tal-VMPs. Madankollu, anki dawn l-istudji l-antiki wrew li doži baxxi ta' 2.5, 3.5 u 3.8 mg/kg bw kisbu effikaċja varjabbli taħt il-limitu meħtieġ ta' 90 % kontra *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, adult), li jidher li huwa n-nematodu tal-GIT l-inqas suxxettibbli għal albendazole. Għalkemm l-istudji ma twettqux skont il-linji gwida attwali, il-biċċa l-kbira kienu kkunsidrati aċċettabbli f'termini tad-disinn tal-istudju.

Studju ta' konferma tad-doża mwettaq minn Zoetis madwar l-1991 wera li d-doża ta' 7.6 mg albendazole għal kull kg bw kienet effettiva biżżejjed kontra razez rezistenti għat-thiabendazole (b'valuri tal-effikaċja ta' 100 % u 99.7 % kontra *H. contortus* u *T. colubriformis*, rispettivament),

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

filwaqt li doża ta' 5.7 mg albendazole/kg bw ma kisbitx effett biżżejjed (effikaċja ta' 91 % u 89.6 % kontra *H. contortus* u *T. colubriformis*, rispettivament). Għalkemm id-disinn tal-istudju huwa skadut u involva trattament ta' gruppi żgħar tal-annimali, ir-riżultati huma kkunsidrati ta' appoġġ.

F'pubblikazzjoni aktar tard, Moreno *et al.*, 2004¹⁶ eżamina l-effikaċja ta' żewġ dożi ta' albendazole (3.8 u 7.5 mg/kg bw) permezz tal-għadd tal-bajd flimkien mal-kejl tal-metaboliti ta' albendazole fil-plażma. L-awturi kkonkludew li livelli oġhla ta' metaboliti fil-plażma kienu assoċjati ma' effikaċja oġhla. Id-doża ta' 7.5 mg/kg bw kisbet tnaqqis akbar ta' 49.1 % fin-nagħaġ infettati b'nematodi reżistenti għall-benzimidazole, meta mqabbla mat-tnaqqis ta' 27 % wara l-ġhotja ta' doża ta' 3.8 mg/kg bw. Minkejja l-varjazzjoni wiesgħa fil-valuri tal-effikaċja b'valuri C_{max} simili, id-*data* minn Moreno *et al.*, 2004¹⁶ tindika li valuri oġhla ta' C_{max} iwasslu għal żieda fl-effikaċja, li tista' tinkiseb billi tingħata doża oġhla ta' albendazole. Id-differenzi fl-effikaċja jistgħu jiġu attribwiti għal diversi fatturi, bħal infezzjoni artifiċjali jew naturali, ir-regjun fejn sar l-istudju, u l-livell ta' reżistenza tal-parassita.

Peress li l-istudji twettqu aktar minn għoxrin sena ilu, u konsegwentement is-sitwazzjoni attwali ta' reżistenza ma setgħetx tiġi kkunsidrata, għad hemm incertezza dwar sa liema punt id-*data* dwar l-effikaċja minn dawn l-istudji tista' tiġi applikata għas-sitwazzjoni attwali. Filwaqt li l-effikaċja ta' dożi li jvarjaw minn 3.75 sa 5 mg/kg piż tal-ġisem għet ikkonfermata aktar minn għoxrin sena ilu fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni, l-effikaċja ta' dawn id-dożi f'dak iż-żmien ma taqax fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din ir-referenza.

B'mod ġenerali, il-konkluzjonijiet li ntlaħqu mill-istudji pprovduti dwar id-determinazzjoni u l-konferma tad-doża jistgħu ma jibqgħux validi, peress li dożi oġhla minn 5 mg/kg piż tal-ġisem ma ġewx ittestjati, l-istudji għandhom aktar minn 20 sena, u jista' jkun għandhom limitazzjonijiet tad-disinn mill-perspettiva attwali.

Effikaċja / Reżistenza

Mekkaniżmi ta' reżistenza

Ġew ipprovduti diversi publikazzjonijiet dwar il-mekkaniżmi tar-reżistenza, speċjalment tad-detezzjoni tal-polimorfiżmi ta' nukleotid wieħed (SNPs, single nucleotide polymorphisms) dwar kodon 167, 198 u 200 tal-gene beta-tubulin f'*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) u *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Claerebout *et al.*, 2020⁶). SNPs relatati mar-reżistenza għal benzimidazole huma kkaratterizzati sew.

Ir-reżistenza għal benzimidazoles fin-nematodi tista' tkun dovuta għal mutazzjoni fil-kodifikazzjoni tal-ġeni għas-sit fil-mira; madankollu, l-istess mutazzjoni ma tidhirx li tikkawża reżistenza għat-triclabendazole fit-trematodu *Fasciola hepatica* (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. Barra minn hekk, fi ħdan speċi waħda ta' dud, mutazzjonijiet differenti jistgħu jwasslu għal reżistenza tal-istess antelmintiku.

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.

Pereżempju, ir-reżistenza għall-benzimidazole f'*Haemonchus contortus* tista' tiġi kkawżata minn mutazzjoni ta' fenilalanina għal tirożina f'pożizzjoni ta' amminuacidu 200 tal-gene isotip 1 β -tubulin (Kwa *et al.*, 1994)²². Madankollu, il-frekwenza ta' din il-mutazzjoni fil-punt ta' reżistenza (polimorfiżmu ta' nukleotidi wieħed, SNP) tvarja b'mod konsiderevoli u tista' tkun baxxa fil-popolazzjonijiet reżistenti għall-benzimidazoles (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴) li jgħorru mutazzjonijiet oħrajn (eż. codon 167). Għalkemm l-għażla ġenetika tikkontribwixxi għar-reżistenza, tibdiliet fil-mekkaniżmi tat-trasport tal-medicina jew fil-metaboliżmu tal-medicina fi hndan speċi ta' dud jirrapprezentaw ukoll mekkaniżmi ta' reżistenza differenti għall-istess antelmintiku (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). Il-glikoproteina P, membrana taċ-ċelloli bi proteina tat-trasport li kapaċi tittrasporta ħafna medicini differenti (inkluż ivermectin, benzimidazoles u derivattivi ta' imidazothiazole), tista' twassal għal reżistenza ta' diversi medicini billi żżid it-trasport attiv tal-medicini (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Data ta' Barrère *et al.*, 2012¹⁸ uriet li ġenotipi speċifiċi ta' *H. contortus*, b'mod partikolari l-ġenotipi 200, huma arrikkiti b'mod selettiv b'esponiment miżjud ta' albendazole u li hemm assoċjazzjoni qawwija bejn SNPs fil-kodon 167 u 200 f' β -tubulin. Madankollu, il-konklużjoni ma tikkorrispondix mas-sejbiet ta' Leathwick u Luo (2017)²⁹ li vvalutaw il-varjabbli li jistgħu jinfluwenzaw l-għażla tar-reżistenza. Minbarra r-rotta ta' amministrazzjoni u l-formulazzjoni nnifisha (it-tnejn li huma mhux fil-kamp ta' applikazzjoni ta' dan ir-riferiment), ġie stabbilit b'mod ċar li l-użu ta' dozi aktar baxxi rriżulta fi frekwenza tal-ġeni oġhla wara t-trattament u għalhekk, fi probabbiltà oġhla ta' żvilupp tar-reżistenza u li varjabbiltà għolja fid-doża hija aktar probabbli li twassal għar-reżistenza minn varjabbiltà baxxa. Barra minn hekk, ġie konkluż li, fl-istadji bikrija tal-iżvilupp tar-reżistenza, meta ġeni tar-reżistenza jkun għadhom rari f'popolazzjoni, il-probabbiltajiet ta' tgħammir jiddeterminaw li dawn il-ġeni huma kważi kompletament preżenti fil-forma eterożigota. Għalhekk, jekk dan id-dud jinqatel bit-trattament bil-medicina (jiġifieri huma effettivament recessivi), l-iżvilupp tar-reżistenza jiddewwem filwaqt li jekk jissopravvivu t-trattament minħabba doża ineffettiva (jiġifieri huma effettivament dominanti), jiżviluppaw reżistenza relattivament rapida. Għalhekk, jista' jiġi konkluż li dozi oġhla u varjabbiltà baxxa wasslu għal dewmien fl-iżvilupp tar-reżistenza.

Data dwar l-effikaċja pprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Ħames MAHs ipprovdew *data* dwar l-effikaċja jew dwar ir-reżistenza, li minnhom erbgħa pprezentaw studji pre-kliniċi u kliniċi li jevalwaw l-effikaċja ta' albendazole kontra diversi parassiti bħan-nematodi tal-GIT, il-lungworms, it-tapeworms u t-trematodi tal-fwied f'dozi li jvarjaw minn 2.5 sa 15 mg/kg bw

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;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, Blackhalls W, Kaminskyc R u von Samson-Himalstjerna 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 u 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.

fin-nagħaġ. F'dawn l-istudji, ġew inklużi kemm nagħaġ infettati b'mod naturali kif ukoll nagħaġ infettati b'mod artifiċjali u albendazole ngħata oralment, jew bħala sospensjoni jew f'kapsuli.

Fl-istudji kollha, intwera b'mod konsistenti li skont il-parassiti fil-mira, kienu meħtieġa dożi differenti ta' albendazole għall-effikaċja adegwata. Kontra n-nematodi tal-GIT, anki dożi baxxi li bdew b'3.75 mg/kg bw kienu effettivi. Madankollu, minħabba suxxettibilitajiet varjati, *Oesophagostomum columbianum* wera l-aktar suxxettibbiltà baxxa min-nematodi tal-GIT ittestjati għal albendazole, li jeħtieġu tal-inqas 5 mg albendazole/kg bw sabiex jiksbu effikaċja suffiċjenti. Dożi ta' 7.5 mg albendazole/kg bw jew effikaċja murija oġhla qrib 100 % kontra n-nematodi tal-GIT, indipendentament mill-ispeċi ta' parassita. L-effikaċja kontra l-lungworms, it-tapeworms jew it-trematodi tal-fwied ħtieġet dożi oġhla (li jibdew minn 7.5 mg ta' albendazole/kg bw) sabiex tintlaħaq effikaċja suffiċjenti ta' tnaqqis ta' ≥90 %.

Għandu jiġi nnutat li d-disinji tal-istudju ma kinux konformi ma' VICH GL13 (Effikaċja tal-antelmintici: Rakkomandazzjonijiet speċifiċi għall-ovini) fir-rigward tan-numru ta' stadji infettivi għall-infezzjoni artifiċjali u punti ta' żmien tal-infezzjoni, trattament u awtopsja. Madankollu, dawn l-approċċi rriflettw l-istandards xjentifiċi prevalenti f'dak iż-żmien, meta wiehed iqis li VICH GL13 ġie adottat mis-CVMP fl-1999. Filwaqt li llum għad m'hemmx dubju dwar l-effikaċja storika ta' 3.75–5 mg albendazole/kg bw kontra n-nematodi tal-GIT fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni tal-VMP (aktar minn 20 sena ilu), dan ta' hawn fuq jerġa' jenfasizza li l-età tal-istudji tillimita r-rilevanza tagħhom għal din il-proċedura ta' riferiment. Konsegwentement, minħabba l-oġettiv ta' evalwazzjoni tal-effikaċja tal-lum ta' dawn id-dożi fil-kuntest ta' reżistenza emergenti, is-CVMP ikkunsidra biss *data* ġġenerata f'dawn l-aħħar 15-il sena.

Abbażi tal-evalwazzjoni tal-informazzjoni ppreżentata, is-CVMP ikkonkluda li d-*data* ppreżentata tirrifletti iż-żmien u l-kuntest storiku ta' dawn il-VMPs, u għalhekk, il-konklużjonijiet li ntlahqu f'dak iż-żmien mhumix neċessarjament validi issa. Għalkemm l-istudji wrew meded ta' dożi effettivi bejn 3.75 u 7.5 mg/kg bw għal parassiti differenti f'dak iż-żmien, is-sitwazzjoni attwali hija differenti, peress li l-iżvilupp u t-tixrid tar-reżistenza fost in-nematodi GIT ħalla impatt sinifikanti fuq l-effikaċja tal-VMPs, u b'hekk illimita r-rilevanza tal-konklużjonijiet għall-kundizzjonijiet prattiċi kontemporanji.

Data dwar l-effikaċja wara t-trattament b'dożi jew b'limiti ta' doża aktar baxxa ta' 3.75–5 mg albendazole għal kull kg bw kontra n-nematodi tal-GIT fl-Ewropa mill-2011

B'kollox, 15-il pubblikazzjoni ġew ikkunsidrati rilevanti għall-evalwazzjoni tal-effikaċja ta' albendazole fin-nagħaġ u dawn ġew inklużi fil-valutazzjoni. Effikaċja adegwata 'l fuq mil-limitu ta' 90 % intweriet minn Martinez-Valladares *et al.* 2012²⁰ u Rinaldi *et al.* 2014³⁰ wara l-amministrazzjoni orali ta' 3.8 - 5 mg albendazole/kg bw. Madankollu, effikaċja varjabbli kienet osservata fl-istudji l-oħrajn³¹ f'dożi

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 Frar 17

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

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

Höglund J, Gustafsson K, Ljungström BL, Skarin M, Varady M, Engström F: Failure of ivermectin treatment in *Haemonchus contortus* infected-Swedish sheep flocks. *Parassitoloġija Veterinarja: 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 Ott 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

minn 3.75 sa 5 mg albendazole għal kull kg bw. Filwaqt li f'xi każijiet intweriet effikaċja suffiċjenti kontra n-nematodi tal-GIT, oħrajn iddokumentaw effikaċja subottimali ta' 90 % jew inqas.

L-istudji fuq il-post ipprovduti twettqu fl-Ewropa kollha (l-Awstrija, il-Belġju, l-Estonja, Franza, il-Ġermanja, il-Greċja, l-Italja, il-Latvja, in-Netherlands, in-Norveġja, il-Polonja, is-Slovakkja, Spanja, l-Iżvezja, l-Iżvizzera u r-Renju Unit). Wara l-amministrazzjoni ta' albendazole bid-dożi awtorizzati ta' 3.75 - 3.8 mg/kg bw u 5 mg/kg bw, l-aktar ġeneri abbundanti u reżistenti osservati kienu *Haemonchusspp.*, *Trichostrongylus spp.* u *Teladorsagia spp.*, li normalment ikunu fil-mira tat-trattamentii b'albendazole. F'dawn l-istudji, ġew inkluzi nagħaġ infettati b'mod naturali u artifiċjali, rispettivament. L-effikaċja ġiet ikkalkolata abbażi tat-test tat-tnaqqis tal-għadd tal-bajd fir-rawt (FECRT, faecal egg count reduction test) u r-riżultati kienu, f'xi każijiet, ikkonfermati ulterjorment permezz tal-pirosekwenzjar tal-SNPs fil-kodon 167, 198 u 200 fuq il-gene $\beta 1$ tubulin. Barra minn hekk, ġiet osservata reżistenza għal hafna mediċini f'xi każijiet fejn ġew ittestjati antelmintiki differenti bħal levamisole, ivermectin, jew moxidectin.

Diversi pubblikazzjonijiet irrapportaw effikaċja insuffiċjenti wara l-amministrazzjoni orali ta' albendazole f'doża ta' 3.75 – 5 mg/kg bw fin-nagħaġ f'dawn l-aħħar 15-il sena. Dawn is-sejbiet jindikaw il-preżenza ta' reżistenza antelmintika fin-nematodi tal-GIT madwar l-Ewropa, li ġiet identifikata b'mod frekwenti f'oqsma fejn twettqu l-istudji. Madankollu, huwa rikonoxxut, li kien hemm preġudizzju lejn kampjunar preferenzjali ta' farms individwali suspettati b'reżistenza antelmintika, u l-isforzi ta' riċerka kienu preġudikati lejn l-Ewropa tal-Punent. Ir-reġjuni fl-Ewropa tal-Lvant jidhru li mhumex irrappreżentati biżżejjed; madankollu, ma setax jiġi inferit li ma hemm l-ebda problema potenzjali b'effikaċja insuffiċjenti kontra n-nematodi tal-GIT fin-nagħaġ f'dawn ir-reġjuni tal-Ewropa, iżda pjuttost li dan huwa minhabba nuqqas ta' *data* li toriġina minn dawn iż-żoni. Peress li *d-data* ta' monitoraġġ kontinwu hija rari minhabba investigazzjonijiet intensivi fl-ispejjeż u fix-xogħol, konformità varjabbli tal-bdiewa u *d-data* dwar ir-reżistenza fil-qasam hija skarsa u tista' ma tirriflettix għalkollox is-"sitwazzjoni fid-dinja reali" usa' fir-rigward tal-effikaċja tat-trattamenti antelmintiki b'albendazole fin-nagħaġ fil-qasam.

Għall-valutazzjoni tad-*data*, għandu jiġi nnutat li l-effikaċja ġiet ikkalkulata primarjament fuq il-baži ta' FECRT waħdu fl-istudji kollha. Għalkemm l-FECRT huwa adegwat biex jiddetermina n-nuqqas ta' effikaċja fil-kundizzjonijiet proprji tal-użu, id-determinazzjoni tar-reżistenza għandha idealment tiġi kkonfermata b'investigazzjonijiet bħal pirosekwenzjar biex jiġu identifikati l-SNPs responsabbli. Fi studji fejn il-pirosekwenzjar twettaq wara FECRT, ġiet ikkonfermata *d-data in vivo*. Ir-reżistenza għall-benzimidazole ġiet identifikata fil-pożizzjonijiet tal-kodon 167 (8 %) u 200 (92 %) tal-gene isotype-1 beta tubulin f'*H. contortus*, fil-pożizzjonijiet tal-kodon 198 (47 %) u 200 (43 %) f'*T. circumcincta*, u fil-pożizzjoni 200 (100 %) f'*T. colubriformis* (Claerebout *et al.*, 2020)⁶. Madankollu, kif iddikjarat hawn fuq, fil-biċċa l-kbira tal-istudji, ir-riżultati ta' FECRT biss kienu l-baži għall-valutazzjoni tal-effikaċja u tar-reżistenza. L-Assoċjazzjoni Dinjija għall-Avvanz tal-Linja Gwida dwar il-Parassitoloġija Veterinarja (Kaplan *et al.*, 2023)³² speċifikat il-kundizzjonijiet li jeħtieġ li jiġu ssodisfati għal konklużjonijiet dwar ir-reżistenza antelmintika abbażi ta' effikaċja insuffiċjenti kkalkulata mill-FECRT. Dawn il-kundizzjonijiet jinkludu dożaġġ u amministrazzjoni xierqa, l-użu ta' VMP maħżun kif suppost fid-data ta' skadenza, il-kampjunar tal-istess annimali kemm qabel kif ukoll wara t-trattament f'intervall xieraq, kampjuni tar-rawt friski ttikkettati u maħżuna b'mod korrett, il-metodu użat biex jiġi ddeterminat li l-għadd ta' bajd ippurgat huwa adatt għall-FECR u ntużaw tekniki tal-laboratorju xierqa, ingħatat prova

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.

preċedentament li l-medicina ttestjata kienet effettiva kontra l-parassiti fil-mira fid-dożaġġ ittestjat, intuża għadd suffiċjenti ta' annimali u ta' bajd ippurgat, u ntużaw metodi statistiċi xierqa, u l-kwalità tal-antelmintika tista' tiġi ggarantita. Il-biċċa l-kbira ta' dawn l-istandards huma konsistenti ma' prattika veterinarja tajba, u għalkemm dan mhuwiex iddikjarat b'mod espliċitu, huwa preżunt li dawn il-kundizzjonijiet għalhekk ġew issodisfati fi studji b'VMP approvat. Konsegwentement, ir-riżultati bbażati fuq l-FECRT huma kkunsidrati validi u xierqa għad-detezzjoni ta' reżistenza f'kundizzjonijiet fuq il-post (sakemm il-kundizzjonijiet ikunu ġew issodisfati). Għalkemm ir-reżistenza antelmintika ġiet ikkonfermata bl-użu ta' FECRT skont ir-riżultati tal-istudju ta' hawn fuq, wieħed għandu jżomm f'moħħu li mill-inqas 25 % tal-popolazzjoni tad-dud għandhom ikunu reżistenti sabiex jinkisbu riżultati affidabbli, sabiex ir-reżistenza dgħajfa inizjali tkun tista' tibqa' mhux identifikata. Minkejja l-limitazzjonijiet tal-FECRT, dan huwa metodu dijanjostiku stabbilit, li huwa prattikabbli f'kundizzjonijiet fuq il-post.

Madankollu, fejn id-*data* kienet disponibbli, is-sejbiet kienu ta' tħassib. Madwar l-Ewropa, ġiet osservata żieda fl-okkorrenza tal-iżvilupp ta' reżistenza matul l-aħħar 15-il sena, kif diskuss f'aktar dettall hawn taħt. Dan huwa partikolarment problematiku minħabba n-numru limitat ta' klassijiet antelmintiki awtorizzati għat-trattament tan-nematodi tal-GIT fin-nagħaġ (benzimidazoles, lattoni makroċikliċi, imidazothiazoles, derivati amino-acetonitrile, salicylanilide). Barra minn hekk, diversi studji ddokumentaw reżistenza għal diversi medicini għas-sustanzi attivi ttestjati kollha (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martinez-Valladares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), li rrestringew b'mod sinifikanti l-alternattivi terapewtiċi. Dan ġie sostanzjat fl-istħarriġ nazzjonali Ġermaniż imwettaq minn Voigt *et al.*, 2022¹² li fih intwera li l-użu tal-benzimidazoles jew ta' lattoni makroċikliċi kontra n-nematodi GIT fin-nagħaġ irriżulta f'livell tal-effikaċja taħt il-limitu meħtieġ ta' ≥ 90 %.

Kaplan & Vidyashankar (2012)⁴ taw ħarsa ġenerali lejn il-prevalenza madwar id-dinja tar-reżistenza antelmintika fi speċijiet fil-mira differenti. Għalkemm din il-proċedura ta' riferiment iffokat fuq l-effikaċja ta' albendazole fin-nagħaġ fl-Ewropa, ir-riżultati ta' effikaċja ferm insuffiċjenti u r-reżistenza għal ħafna medicini fil-pajjiżi mhux Ewropej huma ta' tħassib. Filwaqt li l-livelli ta' prevalenza tar-reżistenza fl-Ewropa ġew deskritti bħala ferm aktar baxxi meta mqabbla ma' kontinenti u pajjiżi oħra, ir-reżistenza għal benzimidazole hija prevalenti ħafna. Potenzjal ta' sottodożaġġ, użu ripetut tal-istess klassi ta' sustanzi u numru inadegwat ta' dud suxxettibbli miżmum f'popolazzjoni "*in refugia*", wasslu għall-iżvilupp ta' reżistenza. Għalhekk, ta' min jinnota li s-sitwazzjoni ta' reżistenza kontra benzimidazoles hija differenti ħafna madwar id-dinja; madankollu, f'din il-proċedura ta' riferiment ġiet ikkunsidrata biss *data* Ewropea.

Barra minn hekk, MAH wieħed ipprova ħarsa ġenerali lejn ir-rapporti ta' farmakovigilanza ta' każijiet suspettati ta' nuqqas ta' effikaċja mistennija (LEE, lack of expected efficacy) kontra n-nematodi tal-GIT fin-nagħaġ ittrattati b'VMP ta' albendazole madwar id-dinja matul il-perjodu mill-1 ta' Jannar 2015 sal-31 ta' Diċembru 2024. Madankollu, minħabba informazzjoni limitata pprovduta f'dawn ir-rapporti (dwar infezzjonijiet ikkonfermati qabel it-trattament, il-konferma ta' infestazzjoni abbażi ta' sintomi kliniċi aktar milli metodi parassitoloġiċi, in-nuqqas ta' informazzjoni rigward trattamenti addizzjonali, iż-żmien eżatt tas-suċċess tat-trattament, u għalhekk il-kwistjoni ta' jekk il-parassiti ġewx identifikati wara t-trattament minħabba effikaċja jew infezzjoni mill-ġdid insuffiċjenti), assoċjazzjoni ma' reżistenza antelmintika ma setgħetx tiġi kkonfermata abbażi tad-*data* ta' farmakovigilanza sottomessa minn dan

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

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

il-MAH. Barra minn hekk, għalkemm ma kien hemm l-ebda *data* ulterjuri dwar il-farmakovigilanza minn kumpaniji li rrapportaw effikaċja mnaqqsa, għandu jigi nnutat li d-*data* dwar il-farmakovigilanza tista' tipprovdni biss indikazzjonijiet ta' rezistenza potenzjali; il-firxa vera fil-qasam tista' tkun ħafna akbar iżda tibqa' mhux rilevata minħabba nuqqas ta' rappurtar ta' avvenimenti bħal dawn.

B'mod ġenerali, is-CVMP ikkonkluda li filwaqt li l-evidenza disponibbli turi varjabbiltà fir-reġjuni, fit-trattamenti u fir-rapporti ta' nuqqas ta' effikaċja, id-*data* kollettiva tindika nuqqas ta' effikaċja konsistenti fid-dożi rakkomandati ta' 3.75 – 5 mg/kg bw fin-nagħaġ, flimkien ma' indikazzjonijiet ta' rezistenza antelmintika potenzjali. Id-*data* miksuba f'dawk l-istudji mhux dejjem lahqet il-limitu ta' effikaċja ta' ≥90 % rakkomandat sabiex tigi evitata r-rezistenza. Għalkemm id-detezzjoni tar-rezistenza hija metodoloġikament ta' sfida, hemm evidenza li fid-dożi rakkomandati msemija hawn fuq hemm fallimenti tat-trattament, kif muri mill-pubblikazzjonijiet xjentifiċi u mir-rapporti ta' farmakovigilanza. Għalhekk, is-CVMP ikkunsidra li jkunu meħtieġa dożi oġhla sabiex jintlaħaq livell uniformi u ċertu livell ta' effikaċja f'kundizzjonijiet prattiċi attwali.

Data dwar l-effikaċja wara t-trattament b'dożi ta' 7.5 mg albendazole /kg bw jew oġhla kontra n-nematodi tal-GIT fl-Ewropa mill-2011

Hija rakkomandata doża ta' 7.5 mg albendazole/kg bw għat-trattament ta' infezzjonijiet b'nematodi tal-GIT fin-nagħaġ fl-Istati Uniti (Plumb 6 edizzjoni). Fl-Ewropa, huma awtorizzati biss ftit VMPs ta' albendazole b'dożi ta' 7.5 mg/kg bw jew oġhla kontra n-nematodi tal-GIT fin-nagħaġ. Fl-istudju ta' Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, ġiet ikkonfermata effikaċja adegwata wara l-amministrazzjoni ta' 7.5 mg albendazole għal kull kg tal-piż tal-ġisem f'għaxar irziezet tan-nagħaġ infettati b'mod naturali fi Spanja. Barra minn hekk, il-frekwenzi tal-allele, li jikkorrispondu għar-rezistenza tal-benzimidazole, ġew skoperti qabel u wara t-trattament f'*T. circumcincta* u *T. colubriformis*. SNP200 kien preżenti f'*T. colubriformis* f'diversi azjendi agrikoli u fi frekwenza għolja qabel (bejn 48.5 u 87.8 %) u wara t-trattament b'albendazole (medja f'qatgħat pożittivi=95.1 %), ħlief għal razzett wiehed fejn inkisbet effikaċja għolja ta' bejn 98.5–100 %. Huwa interessanti li l-farm bl-effikaċja l-aktar baxxa (91.4 %) kellu frekwenza baxxa ħafna ta' SNPs qabel u wara t-trattament, u dan ma kkorrelatax mar-riżultati tal-farms bi prevalenza oġhla ta' SNPs li kellhom rati ta' effikaċja oġhla. Fl-irziezet l-oħra kollha b'effikaċja eċċellenti, il-prevalenza tal-SNPs żdiedet fost il-larvi individwali li baqgħu ħajjin. Ir-riżultati wrew li effikaċja għolja ħafna ta' kważi 100 % inkisbet b'doża ta' 7.5 mg/kg bw, irrispettivament mill-grad tal-prevalenza ta' SNP qabel it-trattament.

Dărbăuş *et al.*, 2021³⁵ ippubblika studju li fih l-effett terapewtiku kontra n-nematodi tal-GIT ta' 7.5 mg albendazole għal kull kg bw, p.o. jew 0.2 mg ivermectin għal kull kg bw, s.c. ġew ittestjati b'mod komparattiv f'40 nagħga Rumena wara li ġiet irrappurtata żieda fir-rezistenza fiż-żona ġeografika. Anki jekk ir-riskju ta' rezistenza fil-livell tar-razzett ma ġiex deskritt fid-dettall, fil-livell ta' grupp inkisbu effiċjenzi adegwati ta' 99.84 % wara t-trattament b'albendazole u 99.73 % wara t-trattament b'ivermectin.

Babják *et al.*, 2023³⁶ ippubblika evidenza ta' nuqqas ta' effikaċja wara dożi ta' 5 mg/kg bw albendazole bħala doża singola jew nofs doża u mogħtija f'intervalli ta' 6 sigħat, 10 mg albendazole/kg bw bħala doża singola, jew 0.2 mg/kg bw ivermectin f'razzett tan-nagħaġ rezistenti ħafna fis-Slovakkja. Barra minn hekk, dan l-istudju identifika rezistenza għal aktar minn medicina waħda fin-nematodi tal-GIT fin-

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

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

nagħaġ. Fit-tieni fażi tal-istudju, inkisbet effikaċja ta' 100 % wara l-amministrazzjoni ta' levamisole, u dan ma kienx sorprendenti minħabba n-nuqqas ta' disponibbiltà ta' levamisole fis-suq lokali għal żmien twil u, għalhekk, minħabba n-nuqqas ta' esponiment tan-nematodi għal din is-sustanza attiva.

Għalkemm hemm biss ftit pubblikazzjonijiet disponibbli, l-istudji minn Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărăbuș³⁵, u Babják³⁶ juru f'liema każijiet zieda fid-doża ta' albendazole tkun ta' benefiċċju u f'liema każijiet aġġustament tad-doża ma jibqax ikollu aktar effett fuq l-effikaċja. Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹ wera li minkejja frekwenza ta' 48.5–87.8 % ta' SNP200 f'*T. colubriformis* qabel it-trattament, doża ta' 7.5 mg albendazole/kg bw kisbet effikaċja għolja ħafna ta' kważi 100 % fi kważi l-gruppi kollha. Qiegħed jiġi nnotat li l-frekwenzi tan-nematodi reżistenti kienu oġġla wara t-trattament meta mqabbla mal-frekwenzi ta' qabel it-trattament, u dan huwa ssostanzjat minn Barrère *et al.*, 2012¹⁸. Dan huwa konklużiv peress li f'doži aktar baxxi, in-nematodi reżistenti huma inqas suxxettibbli li jibqgħu jeżistu, filwaqt li f'doži oġġla dawn in-nematodi jinqatlu u kważi n-nematodi reżistenti biss jissopravvivu t-trattament (jekk ikunu preżenti). Bħala tali, il-frekwenza tan-nematodi reżistenti se tkun oġġla wara t-trattament milli qabel, minħabba li jiġihallaw in-nematodi reżistenti biss. Sabiex jiġi evitat l-iżvilupp ta' popolazzjoni reżistenti wara trattament bħal dan, id-dilwizzjoni b'popolazzjoni suxxettibbli hija kruċjali. Għalhekk, strateġiji għall-preservazzjoni ta' parassiti suxxettibbli *in refugia*, eż. permezz ta' trattament selettiv immirat (TST, targeted selective treatment) jew strateġiji ta' ġestjoni tal-mergħat (eż. moviment u mbagħad doża), jintużaw biex jinkiseb effett ta' dilwizzjoni veritier b'nematodi reżistenti wara t-trattament u b'nematodi suxxettibbli mill-mergħa u jitqiesu bħala miżura ewlenija biex jitnaqqas l-iżvilupp tar-reżistenza. Il-popolazzjoni tar-*refugia* hija l-proporzjon tal-popolazzjoni totali li mhijiex esposta għat-trattament antelmintiku. Dawn jistgħu jkunu larva fuq il-mergħa u/jew dud f'annimali mhux itrattati. Għalhekk, jekk ikun hemm riskju akbar ta' reżistenza, għandha tintuża l-oġġla doża possibbli biex jinkiseb l-aktar trattament effettiv għall-annimali li jkunu qed jiġu trattati, flimkien ma' strateġiji bħall-ġestjoni tat-TST u tal-mergħa. Dan intwera wkoll minn Dărăbuș *et al.*, 2021³⁵ fil-Punent tar-Rumanija, fejn ġiet irrappurtata reżistenza akbar fiż-żona ġeografika. Għalkemm ir-reżistenza fil-livell tar-razzett ma kinitx deskritta fid-dettall, id-doża miżjuda ta' 7.5 mg ta' albendazole/kg bw kienet effettiva biżżejjed. Babják *et al.*, 2023³⁶ wera li jekk ir-reżistenza tkun laqet ċertu livell, aġġustament fid-doża jkun bla effett. Fl-istudju tiegħu, il-livell għoli ta' reżistenza kien ikkonfermat minn *data in vitro* mit-test tal-bajd imfaqqas u mit-test tal-iżvilupp tal-larva, fejn fid-doži ttestjati kollha ta' thiabendazole, il-bajd faqqas (aktar minn medja ta' 90 % ta' tfaqqis fil-konċentrazzjoni ta' limitu ta' 0.05 µg/ml thiabendazole) u l-larva żviluppat għall-istadju tal-larva L3 (madwar 50 % tal-larva fil-konċentrazzjoni ta' limitu ta' 0.08 µg/ml thiabendazole). Barra minn hekk, ġiet ikkonfermata u murija wkoll effikaċja insuffiċjenti kontra ivermectin. F'dan il-każ speċjali, l-użu ta' levamisole, li qatt ma ngħata qabel, wera effikaċja ta' 100 %. Dan ix-xenarju juri, minn naħa waħda, il-konsegwenzi ta' deċenni ta' użu wisq frekwenti ta' ċerta klassi ta' antelmintiki u, min-naħa l-oħra, li l-unika soluzzjoni biex tingħeleb ir-reżistenza hija l-amministrazzjoni ta' sustanza attiva ta' klassi li għandha mod ta' azzjoni differenti u li idealment għadha ma ntuzatx.

Sommarju ġenerali tas-CVMP dwar l-effikaċja/ir-reżistenza u d-dożaġġ rakkomandat

L-iżvilupp tar-reżistenza huwa proċess kumpless influwenzat minn ħafna fatturi. Għal din ir-raġuni, il-ġestjoni tar-riskju tar-reżistenza tinvolvi firxa ta' miżuri interrelatati u huwa komprensibbli għaliex l-implimentazzjoni ta' miżura waħda biss x'aktarx ma tkunx ta' suċċess.

Fost il-miżuri ta' kontroll ġeneralment magħrufa, il-fatturi ewlenin fl-ittardjar tal-iżvilupp tar-reżistenza jinkludu l-prevenzjoni ta' sottodożaġġ, iż-żamma ta' popolazzjonijiet suxxettibbli *in refugia*, il-monitoraġġ parasitologiku jekk it-trattament ikun meħtieġ, il-valutazzjoni tas-suċċess tat-trattament, u

I-użu ta' trattament antelmintiku effettiv ħafna. Minħabba l-problema globali magħrufa sew ta' reżistenza għall-benzimidazoles f'ruminanti żgħar, din il-proċedura ta' riferiment inbdiet biex tivvaluta jekk id-dożi awtorizzati jew il-limiti tad-doża aktar baxxi ta' 3.75 – 5 mg ta' albendazole għal kull kg bw ikomplex jiksbu effikaċja suffiċjenti fil-popolazzjonijiet tal-kamp tan-nematodi gastrointestinali fin-nagħaġ fl-Ewropa, jew jekk tistax tkun meħtieġa doża miżjuda biex ttipprovi effikaċja adegwata.

Diversi rapporti ppubblikati madwar l-Ewropa wrew effikaċja insuffiċjenti kontra n-nematodi tal-GIT wara l-amministrazzjoni ta' 3.75 – 3.8 jew 5 mg albendazole/kg bw fin-nagħaġ, u indikaw popolazzjonijiet reżistenti fuq il-post. Fi ħdan din il-proċedura ta' referenza, ir-referenzi pprovduti mill-MAHs ġew ivvalutati, u saret tfittxija indipendenti fil-letteratura mis-CVMP sabiex tiġi ddeterminata l-evidenza disponibbli dwar jekk dożi oġġla ta' albendazole jistgħux ikunu ta' benefiċċju f'termini ta' effikaċja f'kundizzjonijiet tal-qasam attwali mingħajr ma tiġi kompromessa t-tollerabilità fin-nagħaġ.

Bħala konklużjoni, abbażi tal-valutazzjoni tad-*data* disponibbli, l-evidenza appoġġat il-ħtieġa għal aġġustament tad-doża ta' albendazole għat-trattament tan-nematodi gastrointestinali fin-nagħaġ. Peress li rapporti wara l-amministrazzjoni ta' dożi ta' 7.5 mg albendazole/kg bw jew oġġla huma rari, ma tista' tinstiet l-ebda stampa definita mir-rapporti ppubblikati. Madankollu, jista' jiġi osservat li l-amministrazzjoni ta' dożi ta' 3.75 – 5 mg albendazole/kg bw wasslet għal effikaċja insuffiċjenti f'bosta każijiet. Ir-reżistenza għal albendazole tista' tkun kawża kontribwenti għal effikaċja mnaqqsa. Diversi rapporti juru effikaċja mnaqqsa f'dawn id-dożi aktar baxxi, u jikkonfermaw li r-reżistenza saret kwistjoni sinifikanti u persistenti f'ħafna reġjuni.

Barra minn hekk, l-ġħoti ta' dożi oġġla ta' albendazole jirriżulta f' C_{max} oġġla u wkoll f'rata ta' tnaqqis oġġla tan-nematodi tal-GIT. Studju ta' konferma tad-doża mwettaq minn wieħed mill-MAHs ikkonċernati wera li dożi oġġla (7.6 mg albendazole/kg bw) kienu effettivi biżżejjed kontra razez reżistenti filwaqt li d-doża konvenzjonali ma kisbitx effett suffiċjenti. Hlief għal każijiet li jinvolvu reżistenza għal aktar minn medicina waħda avvanzata ħafna, bħal dawk deskritti minn Babják *et al.*, (2023)³⁶, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' fallimenti tat-trattament wara l-amministrazzjoni ta' 7.5 mg albendazole/kg bw. Barra minn hekk, 7.5 mg/kg bw hija wkoll id-doża stabbilita fl-Istati Uniti għat-trattament tan-nematodi tal-GIT fin-nagħaġ u l-istudji ta' Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ u Dărăbuș (2021)³⁵ urew effikaċja qrib il-100 % fl-Ewropa b'din id-doża, minkejja l-preżenza rrapportata tan-nematodi reżistenti fl-istudju preċedenti. Ma ġie identifikat l-ebda rapport li juri nuqqas ta' effikaċja wara l-ġħoti ta' 7.5 mg albendazole/kg bw jew dożi oġġla u attwalment l-ebda tħassib ieħor, bħal tnaqqis fit-tolleranza tal-annimal fil-mira, ma jipprekludi l-użu ta' doża ta' 7.5 mg/kg bw. Għalhekk, skont il-prinċipji parassitoloġiċi għall-ġestjoni tar-riskju li tiġi żviluppata reżistenza antelmintika, għandha tintuża d-doża effettiva massima, li hija definita bħala d-doża li 'l fuq minnha ma jkunx hemm suspett ta' u/jew ma jinkiseb l-ebda titjib fl-effikaċja. Għalkemm id-*data* ta' Barrère *et al.*, 2012¹⁸ uriet li dożi miżjuda ta' albendazole mogħtija intraruminalment b'mod selettiv jarrikkixxu ġenotipi reżistenti għal *H. contortus*, din id-*data* għandha tiġi interpretata b'kawtela minħabba effikaċja ta' 94 % wara t-trattament b'45 mg albendazole għal kull kg bw u għalhekk numru limitat ta' nematodi għall-ġenotipar, u dan huwa ddikjarat mill-awturi nfushom. Barra minn hekk, ir-riżultati ta' Leathwick u Luo (2017)²⁹ urew li l-użu ta' dożi aktar baxxi b'varjabbiltà għolja għandhom impatt akbar fuq l-iżvilupp tar-reżistenza fuq il-livell ġenetiku meta mqabbla ma' dożi oġġla b'varjabbiltà baxxa.

Għalhekk, sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju li tiġi żviluppata reżistenza għal albendazole u sabiex tiġi żgurata effikaċja massima, is-CVMP irrakkomanda doża ta' 7.5 mg ta' albendazole/kg bw għat-trattament tan-nematodi tal-GIT fin-nagħaġ. Dan l-aġġustament jottimizza l-effikaċja mingħajr ma jikkomprometti s-sigurtà, u jallinja mal-aħjar Prattiki Parasitoloġiċi għad-dewmien tal-iżvilupp tar-reżistenza antelmintika.

Barra minn hekk, id-*data* enfasizzat ukoll li l-aġġustament tad-doża waħdu mhuwiex biżżejjed biex jikkontrolla r-reżistenza fit-tul. Il-ġestjoni sostenibbli tal-parassiti trid tinkorpora strateġiji addizzjonali, inkluż il-prevenzjoni ta' sottodożaġġ, manutenzjoni tar-*refugia*, it-trattament selettiv fil-mira, u r-rotta tal-monitoraġġ parasitologiku. Dawn il-miżuri huma essenzjali biex inaqqsu r-ritmu tal-għażla u t-tixrid ta' popolazzjonijiet ta' nematodi reżistenti. Għalhekk, is-CVMP ippropona wkoll li l-informazzjoni tal-prodott (Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif) tal-VMPs li jaqgħu fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' referenza tiġi emendata bix-xieraq, biex tinkludi informazzjoni f'konformità mal-linja gwida tas-CVMP dwar is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għal VMPs antiparassitiċi (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Għal aktar dettalji dwar il-bidliet proposti mis-CVMP fis-sezzjoni tal-SPC 3.4 *Twissijiet speċjali (mudell tal-QRD v9.1)* / 4.4 *Twissijiet speċjali għal kull speċi fil-mira (mudell tal-QRD v8.2)* u s-sezzjoni tal-SPC 3.9 *Metodi ta' amministrazzjoni u dożaġġ (mudell tal-QRD v9.1)* / 4.9 *Ammonti li għandhom jingħataw u r-rotta ta' amministrazzjoni (mudell tal-QRD v8.2)*, ara l-Anness III.

Perjodu ta' rtirar

L-istudji dwar it-tnaqqis tar-residwi sottomessi għall-VMPs li fihom albendazole kkonċernati minn din il-proċedura ta' riferiment urew eterogeneità konsiderevoli f'termini tal-kwalità tal-istudju, dożi amministrati (7.5, 10, 15, 16, 16.2 mg albendazole/kg bw), disinn tal-istudju, u l-metodi analitiċi ta' ttestjar użati. Barra minn hekk, ir-riżultati u l-konklużjonijiet misluta mid-*data* rigward l-istabbiliment tal-perjodi ta' rtirar huma eteroġeni. Bl-eċċezzjoni ta' tliet studji dwar it-tnaqqis tar-residwi f'tessuti li jittiekl u studju wieħed fil-ħalib (li għalih ġie pprovdut sommarju biss), il-maġġoranza tal-istudji ppreżentati ma jikkonformawx mal-linji gwida regolatorji attwali (eż. VICH GL48 u 49). B'mod partikolari, ġew osservati devjazzjonijiet f'aspetti ewlenin tad-disinn tal-istudju (l-għadd ta' annimali, punti ta' żmien ta' kampjunar, piżijiet tal-ġisem, eċċ.) u l-metodi analitiċi ta' ttestjar użati. Barra minn hekk, ma ġewx sottomessi studji dettaljati dwar it-tnaqqis tar-residwi għall-VMPs kollha kkonċernati u, f'xi każijiet, ġew ipprovduti biss sommarji jew pubblikazzjonijiet mingħajr l-informazzjoni essenzjali għall-valutazzjoni. F'xi wħud mill-każijiet, id-*data* dwar ir-residwi pprovduta kienet b'mod predominanti taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni jew detezzjoni (LOQ/LOD), u dan jipprekludi l-analiżi statistika tal-perjodi ta' stennija.

Il-valutazzjoni tad-*data* dwar ir-residwi ppreżentata mill-MAHs ma tat l-ebda għarfien addizzjonali dwar il-perjodi ta' stennija fl-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq eżistenti. Id-*data* disponibbli ma tissuggerix li l-perjodi ta' stennija awtorizzati huma ta' riskju għas-sigurtà tal-konsumatur.

Id-*data* dwar ir-residwi pprovduta mill-MAHs intalbet u ġiet iavalutata mis-CVMP fil-kuntest ta' din ir-referenza, b'antiċipazzjoni ta' rakkomandazzjoni potenzjali ta' reġim tad-dożaġġ ġdid. Madankollu, peress li d-doża rakkomandata mis-CVMP għat-trattament tan-nematodi tal-GIT diġà hija awtorizzata għal indikazzjoni differenti fil-VMPs kollha kkonċernati (jiġifieri ma ġiet rakkomandata l-ebda doża preċedentement mhux awtorizzata), is-CVMP għalhekk ikkonkluda li d-doża rakkomandata mhijiex mistennija li twassal għal tħassib addizzjonali dwar is-sigurtà tal-konsumatur jew li teħtieġ bidliet fil-perjodi ta' rtirar stabbiliti.

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

Sigurtà tal-annimal fil-mira

L-MAHs ikkonċernati pprezentaw sett kbir ta' *data* dwar is-sigurtà tal-annimali fil-mira fin-nagħaġ. MAH wieħed ipprova *data* proprjetarja u r-rapport sommarju tas-CVMP 2004 – Albendazole (estrapolazzjoni għar-ruminanti kollha), u MAH ieħor irrefera għal-letteratura ppubblikata u pprova sommarju komprensiv li jindirizza t-tħassib potenzjali dwar is-sigurtà tal-annimali fil-mira.

L-istudji disponibbli dwar is-sigurtà fl-annimali fil-mira jkopru l-amministrazzjonijiet singoli ta' albendazole f'dożi sa 500 mg/kg bw. Amministrazzjoni singola ta' albendazole f'dożi sa 37.5 mg/kg bw fin-nagħaġ kienet ittollerata sew. Anki f'livelli ta' doża eċċessiva ta' 100 mg/kg bw, albendazole kien ittollerat sew, mingħajr ebda anormalità patoloġika kbira jew mingħajr bidliet istopatoloġiċi rrapportati. Madankollu, dożi oġġla ta' 200 jew 500 mg/kg bw dehru li qabżu l-marġni tas-sigurtà ta' albendazole (mortalitajiet osservati sa 100 %).

Is-sigurtà riproduttiva giet investigata fi tliet studji (sommarij pprovduti biss), li fihom in-nagħaġ ġew ittrattati b'dożi sa 15 mg/kg bw. Fi tnejn minn dawn l-istudji, ma seħħet l-ebda anormalità fil-ħrief u ma giet deskritta l-ebda differenza fir-rati tat-twelid tal-ħrief meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll mhux trattat. Madankollu, f'wieħed minn dawn l-istudji, in-nagħaġ ġew ittrattati fi stadji differenti waqt it-tqala b'xi avvenimenti avversi rari inklużi malformazzjonijiet konġenitali u inċidenza oġġla ta' ħrief li twieldu mejta.

Barra minn hekk, studji tal-iżvilupp fin-nagħaġ osservaw ukoll malformazzjonijiet, inklużi difetti, vixxerali, tal-kranju u tal-wiċċ u tal-ġhadam (rapport sommarju tas-CVMP, 2004). Madankollu, VMPs ta' albendazole jinkludu kontraindikazzjoni korrispondenti li tgħid li albendazole m'għandux jintuża f'annimali tqal, għalhekk dan l-aspett ġie indirizzat b'mod adegwat. Il-fertilità tal-imtaten giet investigata wkoll b'doża ta' albendazole sa 15 mg/kg bw, mingħajr ebda effett fuq il-kwalità tas-semen osservat (studju dwar il-fertilità fl-imtaten, 1977).

Fi studju addizzjonali dwar is-sigurtà tal-annimali fil-mira, żewġ gruppi ta' sitt nagħġiet ta' 9 xhur irċewew 3 darbiet id-doża rakkomandata ta' 7.5 mg/kg bw u l-oħrajn irċewew 5 darbiet id-doża rakkomandata (22.5 u 37.5 mg/kg bw, rispettivament) ta' VMP li fih albendazole. Ma ġie rrapportat l-ebda effett sekondarju u l-ebda reazzjoni avversa wara eżaminazzjoni wara 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 u 120 siegħa wara t-trattament (is-sommarju pprovdut biss).

Għalkemm l-istudji ta' tolleranza disponibbli fl-ispeċi fil-mira huma datati, dożi oġġla b'mod esponenzjali minn daww awtorizzati ġew investigati u ma wrewx sinjali ta' intolleranza. Dan juri marġni wiesi ta' sigurtà, li huwa attribwit għall-affinità selettiva akbar ta' albendazole għal beta tubulin parassitiku milli għal beta tubulin mammalian.

B'mod ġenerali, is-CVMP ikkonkluda li r-rakkomandazzjoni ta' doża ta' 7.5 mg/kg bw għall-użu fl-ispeċi ta' annimali fil-mira n-nagħaġ ma toħloq l-ebda tħassib fir-rigward tas-sigurtà tal-annimali fil-mira. Din il-konklużjoni hija appoġġata wkoll mill-fatt li doża ta' 7.5 mg/kg bw diġà hija awtorizzata għat-trattament ta' *Fasciola hepatica* fin-nagħaġ għall-VMPs kollha kkonċernati minn din il-proċedura ta' referenza.

Sigurtà tal-Utent

Ma ġie pprezentat l-ebda studju tossikoloġiku li jindirizza s-sigurtà tal-utent u lanqas valutazzjoni riveduta tar-riskju għall-utent mill-MAH, peress li dan ma kienx fi hdan il-kamp ta' applikazzjoni tal-mistoqsijiet li saru mis-CVMP f'din il-proċedura ta' referenza. Madankollu, l-aspetti ta' sigurtà li

għandhom jiġu kkunsidrati bħala parti mill-valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju għal prodotti mediċinali veterinarji jinkludu s-sigurtà tal-utent.

Minhabba li d-doża rakkomandata ta' 7.5 mg albendazole/kg bw fin-nagħaġ għan-nematodi tal-GIT hija diġà awtorizzata għall-VMPs kollha kkonċernati minn din il-proċedura ta' referenza għal indikazzjoni differenti (jiġifieri għat-trattament ta' trematodi tal-fwied fin-nagħaġ), is-sigurtà tal-utent diġà giet evalwata u hija koperta mill-awtorizzazzjonijiet eżistenti tal-prodott. Għalhekk, mhuwa mistenni l-ebda tħassib addizzjonali dwar is-sigurtà tal-utent b'rabta ma' żieda fid-doża għal 7.5 mg/kg bw għat-trattament tan-nematodi tal-GIT.

Sigurtà ambjentali

Waslu twegibiet mingħand tliet MAHs li pprezentaw ERA bi studji u b'referenzi rispettivi. Id-*data* sottomessa giet evalwata mis-CVMP f'termini ta' validità xjentifika u adegwatezza regolatorja fir-rigward tar-rekwiżiti tal-istudju u tal-ERA skont il-linji gwida attwali. Għalhekk, fil-valutazzjoni tas-CVMP, intużat biss *data* minn studji affidabbli u validi li jissodisfaw dawk il-kriterji.

Fid-dawl tad-*data* pprovduta mill-MAHs, ma ġie identifikat l-ebda riskju għall-ambjent akwatiku, madankollu, riskju għall-ambjent terrestri u speċifikament għall-fawna tar-rawt seta' jiġi identifikat abbażi tal-użu ta' albendazole fin-nagħaġ skont l-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata f'din il-proċedura (7.5 mg/kg bw, doża waħda).

Id-*data* tal-ERA pprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq giet ivvalutata mis-CVMP minhabba li din intalbet fil-kuntest ta' din ir-referenza f'każ li kellha tiġi rrakkomandata doża ġdida mill-Kumitat. Madankollu, peress li d-doża rakkomandata mis-CVMP għal indikazzjonijiet tal-GIT hija diġà awtorizzata fil-VMPs kollha kkonċernati għal indikazzjoni differenti (jiġifieri ma giet rakkomandata l-ebda doża li preċedentement ma kinitx awtorizzata), is-CVMP ma kkunsidrax ulterjorment *data* tal-ERA f'din il-proċedura ta' referenza u kkonkluda li ma ġie identifikat l-ebda riskju ambjentali ġdid, lil hinn minn dawk ir-riskji diġà magħrufa, għad-doża proposta.

Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Benefiċċju terapewtiku dirett

Albendazole huwa aġent antelmintiku stabbilit sew, bi spettru wiesa' li jappartjeni għall-benzimidazoles. Il-mod ta' azzjoni tiegħu huwa kkaratterizzat sew u jinvolvi sit ta' rbit selettiv ta' β -tubulin f'elminti suxxettibbli, li jwassal għal tfixkil fil-formazzjoni tal-mikrotubuli, assorbiment indebolit tal-glukożju, tnaqqis tal-enerġija, u mewt tal-parassita.

Jintuża għat-trattament ta' varjetà ta' infezzjonijiet ta' parassitiċi intestinali, inklużi infezzjonijiet gastrointestinali b'dud tond (roundworms), lungworms, it-tapeworms u għat-trattament ta' trematodi tal-fwied.

Il-prodotti mediċinali veterinarji li fihom albendazole fi hdn il-kamp ta' applikazzjoni ta' din ir-referenza ilhom jintużaw għal deċenni fin-nagħaġ biex jitrattaw b'mod effettiv firxa wiesgħa ta' infezzjonijiet tan-nematodi gastrointestinali.

Benefiċċji addizzjonali

Prodotti mediċinali veterinarji li fihom albendazole huma ttollerati sew, u ma jikkawżaw l-ebda avveniment sistemiku avvers serju fl-ispeċi tal-annimali fil-mira n-nagħaġ.

Valutazzjoni tar-riskju

Il-kwalità ma kinitx fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' referenza u għalhekk ma gietx ivvalutata speċifikament.

Għall-prodotti mediċinali veterinarji involuti f'din il-proċedura ta' referenza, għe identifikat riskju li jindika reġim tad-dożaġġ mhux xieraq, jiġifieri doži baxxi wisq relatati mal-indikazzjoni tagħhom kontra n-nematodi gastrointestinali.

Ir-riskju tar-reġim tad-dożaġġ mhux xieraq huwa interkonness ma' riskju miżjud ta' żvilupp ta' reżistenza antelmintika. Ir-reżistenza antelmintika għal albendazole hija deskritta sew.

B'mod ġenerali, abbażi tad-*data* disponibbli, l-aġġustament tad-doża għal 7.5 mg albendazole/kg bw fl-ispeċi tal-annimali fil-mira, in-nagħaġ, għat-trattament tan-nematodi gastrointestinali minhabba tħassib dwar ir-reżistenza, mhuwiex mistenni li jkollu xi impatt fuq is-sigurtà tal-annimali fil-mira, fuq is-sigurtà tal-utent, fuq is-sigurtà tal-konsumatur u lanqas ma jintroduċi xi tħassib ġdid dwar is-sigurtà ambjentali. Din il-konklużjoni hija appoġġata wkoll mill-fatt li doża ta' 7.5 mg albendazole/kg bw hija diġà awtorizzata fil-VMPs kollha kkonċernati għalindikazzjoni oħra, jiġifieri għat-trattament ta' *Fasciola hepatica* fin-nagħaġ.

Ġestjoni tar-riskju jew miżuri ta' mitigazzjoni

Bl-aġġustament tad-doża għal 7.5 mg albendazole għal kull kg bw fin-nagħaġ għat-trattament tan-nematodi gastrointestinali, ir-riskji relatati man-nuqqas ta' effikaċja jitnaqqsu u l-iżvilupp ta' reżistenza antelmintika huwa kkunsidrat li huwa mdewwem.

Aktar miżuri ta' ġestjoni tar-riskju huma l-inkluzjoni ta' twissijiet fl-informazzjoni dwar il-prodott biex jiġu ddikjarati strateġiji addizzjonali, inkluzi l-prevenzjoni ta' sottodożaġġ, iż-żamma ta' *refugia*, it-trattament selettiv immirat, u r-rutina tal-monitoraġġ parasitoloġiku. Dawn il-miżuri huma essenzjali biex inaqqsu r-ritmu tal-għażla u t-tixrid ta' popolazzjonijiet ta' nematodi reżistenti.

Barra minn hekk, minhabba li d-doża rakkomandata ta' 7.5 mg albendazole/kg bw hija diġà awtorizzata fil-VMPs kollha kkonċernati għalindikazzjoni oħra, ma giet ikkunsidrata meħtieġa l-ebda miżura oħra ta' mitigazzjoni tar-riskju fir-rigward tas-sigurtà tal-konsumatur, is-sigurtà tal-annimali fil-mira, is-sigurtà tal-utent jew is-sigurtà ambjentali.

Kwalunkwe miżura ta' mitigazzjoni tar-riskju li diġà teżisti fl-informazzjoni tal-prodotti mediċinali veterinarji dwar il-prodotti kkonċernati se tibqa'.

Evalwazzjoni tal-bilanċ ġenerali bejn il-benefiċċju u r-riskju

Prodotti mediċinali veterinarji li fihom albendazole bħala sustanza attiva unika ppreżentati bħala sospensjoni orali huma kkunsidrati effettivi kontra diversi parassiti fl-ispeċi tal-annimali fil-mira, in-nagħaġ.

Albendazole huwa aġent antelmintiku bi spettro wiesa' li jappartjeni għall-benzimidazoles. Bhal fil-każ ta' kwalunkwe antelmintiku ieħor, albendazole għandu jintuża b'mod prudenti u biss meta jkun meħtieġ medikament. Barra minn hekk, kwalunkwe użu bla bżonn, perjodi ta' trattament twal iżżejjed, u sottodożaġġ għandhom jiġu evitati.

B'mod ġenerali, wara l-valutazzjoni tad-*data* kollha disponibbli, is-CVMP ikkonkluda li, skont il-kundizzjonijiet attwali fuq il-post fl-Ewropa, id-doži awtorizzati ta' albendazole jew limiti tad-doża aktar

baxxi ta' 3.75–5.0 mg/kg bw għat-trattament ta' nematodi gastrointestinali fin-nagħaġ ma għadhomx jiżguraw effikaċja konsistenti u affidabbli u jistgħu jikkontribwixxu għal aktar żvilupp ta' reżistenza għal albendazole. Konsegwentement, aġġustament tad-doża għal 7.5 mg albendazole/kg bw huwa kkunsidrat meħtieġ biex jiġi żgurat trattament effettiv għall-indikazzjoni msemmija hawn fuq, u biex isir kontribut għad-dewmien fl-iżvilupp tar-reżistenza antelmintika.

Barra minn hekk, l-inkluzjoni ta' twissijiet xierqa fl-informazzjoni tal-prodott hija rakkomandata bħala miżura ta' ġestjoni tar-riskju komplementari sabiex tkompli timmitiga l-feġġa u t-tixrid ta' popolazzjonijiet reżistenti tan-nematodi.

Id-doża rakkomandata ta' 7.5 mg albendazole/kg bw hija diġà awtorizzata għalindikazzjoni oħra fil-VMPs kollha kkonċernati, u ma ġie identifikat l-ebda riskju ġdid fir-rigward tas-sigurtà tal-annimali fil-mira, tas-sigurtà tal-konsumatur, tas-sigurtà tal-utent jew tal-protezzjoni ambjentali.

Konkluzjoni dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Wara li kkunsidra r-raġunijiet għall-proċedura ta' referenza u d-*data* disponibbli, inkluzi dawk ipprovduti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suk, is-CVMP ikkonkluda li għall-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati, il-bilanċ ġenerali bejn il-benefiċċju u r-riskju jibqa' pożittiv, soġġett għat-tibdil rakkomandat fl-informazzjoni tal-prodott (ara l-Anness III).

Raġunijiet għall-emenda tal-informazzjoni dwar il-prodott (karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tikkettar u fuljett ta' tagħrif)

Billi

- Is-CVMP ikkunsidra l-proċedura ta' referenza skont l-Artikolu 82 tar-Regolament (UE) 2019/6 għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom albendazole bħala sustanza attiva unika ppreżentata bħala sospensjoni orali b'dożi jew b'limiti tad-doża aktar baxxi ta' 3.75-5 mg ta' albendazole għal kull kg tal-piż tal-ġisem (bw) biex tiġi żgurata effikaċja adegwata kontra n-nematodi gastrointestinali fin-nagħaġ filwaqt li jiġi limitat ir-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza għal albendazole.
- Is-CVMP irrieżamina d-*data* disponibbli b'appoġġ għar-reġim tad-dożaġġ, it-tnaqqis tar-residwi, ir-riskju ambjentali, is-sigurtà tal-annimali fil-mira, u r-riskju għar-reżistenza antiparassitika.
- Is-CVMP innota li l-prodotti mediċinali veterinarji li fihom albendazole bħala sustanza attiva unika ppreżentati bħala sospensjoni orali għan-nagħaġ ilhom awtorizzati għal deċenni.
- Is-CVMP ikkunsidra li albendazole huwa sustanza antelmintika bi spettru wiesa' tal-klassi tal-benzimidazoles. Prodotti mediċinali veterinarji li fihom albendazole ilhom jintużaw b'mod wiesa' għal deċenni fil-frat, fin-nagħaġ, fil-mogħoż, fil-ħnieżer, fil-fniek, fl-għasafar, fil-klieb u fil-qtates. Fir-ruminanti, u b'mod partikolari fin-nagħaġ, il-VMPs li fihom albendazole jintużaw għat-trattament tan-nematodi gastrointestinali (GIT), lungworms, tapeworms u trematodi adulti tal-fwied. Madankollu, ġiet irrappurtata reżistenza emergenti għall-benzimidazoles fl-Ewropa kollha min-nematodi tal-GIT fin-nagħaġ.
- Is-CVMP ikkunsidra liema reġim tad-dożaġġ (rata tad-doża, intervall tad-dożaġġ u durata tat-trattament) ikun xieraq għall-VMPs b'dożi jew b'limiti ta' doża aktar baxxi ta' 3.75-5 mg albendazole/kg tal-piż tal-ġisem (bw), sabiex tiġi żgurata effikaċja adegwata kontra n-nematodi gastrointestinali fin-nagħaġ filwaqt li jiġi limitat ir-riskju li tiġi żviluppata reżistenza għall-albendazole.

- Fid-dawl tal-kunsiderazzjonijiet ta' hawn fuq u abbaži tad-*data* disponibbli, is-CVMP ikkonkluda li d-doži tal-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati jeħtieġ li jiġu riveduti.
- Sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza għal albendazole u sabiex tiġi żgurata effikaċja massima, is-CVMP irrakkomanda doża ta' 7.5 mg ta' albendazole/kg bw għat-trattament tan-nematodi gastrointestinali fin-nagħaġ. Dan l-aġġustament jottimizza l-effikaċja mingħajr ma jikkomprometti s-sigurtà, u jallinja mal-aħjar prattiki parasitoloġiċi għad-dewmien tal-iżvilupp tar-reżistenza antelmintika.
- L-aġġustament tad-doża għal 7.5 mg albendazole/kg bw fl-ispeċi tal-annimali fil-mira, in-nagħaġ, għat-trattament tan-nematodi gastrointestinali minhabba tħassib dwar ir-reżistenza, mhuwiex mistenni li jkollu xi impatt fuq is-sigurtà tal-annimali fil-mira, fuq l-utenti, fuq il-konsumaturi u lanqas ma jintroduċi xi tħassib ġdid dwar is-sigurtà ambjentali. Din il-konklużjoni hija appoġġata ulterjorment mill-fatt li doża ta' 7.5 mg albendazole/kg bw hija diġà awtorizzata fil-VMPs kollha kkonċernati għal indikazzjoni oħra, jiġifieri għat-trattament ta' *Fasciola hepatica* fin-nagħaġ.
- Is-CVMP ikkunsidra li huwa ta' benefiċċju li tiġi inkluża informazzjoni addizzjonali fl-informazzjoni tal-prodott, jiġifieri, twissijiet xierqa bħala miżura ta' ġestjoni tar-riskju komplementari sabiex tkompli timmitiga l-feġġa u t-tixrid ta' popolazzjonijiet reżistenti tan-nematodi.

Opinjoni tas-CVMP

Konsegwentement, is-CVMP jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom albendazole bħala sustanza attiva unika ppreżentata bħala sospensjoni orali għan-nagħaġ jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi tal-informazzjoni tal-prodott kif deskritt fl-Anness III.

Għalhekk, is-CVMP jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom albendazole bħala sustanza attiva unika ppreżentata bħala sospensjoni orali għan-nagħaġ.

Anness III

Emendi għas-sezzjonijiet rilevanti tal-informazzjoni dwar il-prodott

Nota:

Dawn l-emendi għas-sezzjonijiet rilevanti tal-informazzjoni dwar il-prodott huma l-eżitu tal-proċedura ta' referenza.

Emendi għas-sezzjonijiet rilevanti tal-informazzjoni dwar il-prodott

L-informazzjoni eżistenti dwar il-prodott għandha tiġi emendata (inserzjoni, sostituzzjoni jew tħassir tat-test kif xieraq) biex tirrifletti l-formulazzjoni maqbula kif previst hawn taħt.

A. Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

3.4 Twissijiet speċjali (mudell tal-QRD v9.1) / 4.4 Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott (mudell tal-QRD v8.2)

Žid il-parir li ġej għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha u ssostitwixxi t-test eżistenti skadut (fejn applikabbli) b'dan it-test:

L-użu mhux meħtieġ ta' prodotti mediċinali veterinarji antiparassitiċi jista' jżid il-pressjoni tal-għażla tar-reżistenza u jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja. Id-deċiżjoni li jintuża l-prodott mediċinali veterinarju għandha tkun ibbażata fuq il-konferma tal-ispeċi parassitika u l-piż, jew fuq ir-riskju ta' infezzjoni abbażi tal-karatteristiċi epidemjoloġiċi tagħha, għal kull merħla/qatgħa.

L-użu ripetut għal perjodu estiż, b'mod partikolari meta tintuża l-istess klassi ta' sustanzi, iżid ir-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza. F'merħla/qatgħa, iż-żamma ta' *refugia* suxxettibbli hija essenzjali biex jitnaqqas dak ir-riskju. Trattament ibbażat fuq l-intervall applikat b'mod sistematiku u trattament ta' merħla/qatgħa shiħa għandhom jiġu evitati. Minflok, jekk fattibbli, għandhom jiġu ttrattati biss annimali individwali jew sottogruppi magħżula (trattament selettiv fil-mira). Dan għandu jiġi kkombinat ma' miżuri xierqa ta' trobbija u ta' ġestjoni tal-mergħa. Għandha tintalab gwida għal kull merħla/qatgħa speċifika mingħand il-veterinarju responsabbli.

Ġiet irrappurtata reżistenza għall-benzimidazoles (li tinkludli albendazole) f'*Haemonchus contortus*, f'*Teladorsagia circumcincta*, f'*Cooperia curticei* u fi *Trichostrongylus* spp. f'ruminanti żgħar madwar l-Ewropa. Ġiet irrappurtata reżistenza għal ħafna mediċini tal-benzimidazoles, imidazothiazoles u l-lattoni makroċikliċi f'*H. contortus*, kif ukoll reżistenza sekondarja għall-benzimidazoles kollha.

L-użu ta' dan il-prodott mediċinali veterinarju għandu jkollha l-informazzjoni lokali dwar is-suxxettibilità tal-parassiti fil-mira, fejn disponibbli.

Huwa rrakkomandat li jkomplu jiġu investigati każijiet ta' reżistenza suspettata, bl-użu ta' metodu dijanjostiku xieraq (eż. Test tat-Tnaqqis tal-Għadd tal-Bajd fl-Ippurgar).

Ir-reżistenza kkonfermata għandha tiġi rappurtata lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jew lill-awtoritajiet kompetenti.

3.9 Rotot ta' amministrazzjoni u dożaġġ (mudell tal-QRD v9.1) / 4.9 Ammonti li għandhom jingħataw u r-rotta ta' amministrazzjoni (mudell tal-QRD v8.2)

Issostitwixxi, fil-prodotti mediċinali veterinarji kollha, ir-reġimen tad-dożaġġ attwali għat-trattament tan-nematodi gastrointestinali fin-nagħaġ, bil-formulazzjoni li ġejja:

Nagħaġ:

Nematodi gastrointestinali: 7.5 mg albendazole għal kull kg tal-piż tal-ġisem fi trattament wiehed.

F'każ li tipi speċifiċi ta' nematodi jiġu ddettaljati fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' ċerti prodotti mediċinali veterinarji, dawn għandhom jinżammu.

Fejn applikabbli, għandhom jinżammu rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar ir-reġim tad-dożaġġ għal trematodi tal-fwied u tal-lungworms.

Żid il-parir li ġej għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha u ssostitwixxi t-test eżistenti skadut (fejn applikabbli) b'dan it-test:

Sottodożaġġ jista' jirriżulta f'użu ineffettiv u jista' jiffavorixxi l-iżvilupp ta' rezistenza.

Sabiex tiżgura dożaġġ korrett, il-piż tal-ġisem għandu jiġi ddeterminat bl-aktar mod preċiż possibbli.

Il-preċiżjoni tal-apparat tad-dożaġġ għandha tiġi ċċekkjata bir-reqqa.

C. Fuljett ta' Tagħrif

6. Twissijiet speċjali (mudell tal-QRD v9.0) / 12. TWISSIJA/IET SPEĊJALI (mudell QRD v8.2)

Twissijiet speċjali: (mudell tal-QRD v9.0) / Twissijiet speċjali għal kull speċi fil-mira: (mudell tal-QRD v8.2)

Żid il-parir li ġej għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha u ssostitwixxi t-test eżistenti skadut (fejn applikabbli) b'dan it-test:

L-użu mhux meħtieġ ta' prodotti mediċinali veterinarji antiparassitiċi jista' jżid il-pressjoni tal-għażla tar-reżistenza u jwassal għat-tnaqqis fl-effikaċja. Id-deċiżjoni li jintuża l-prodott mediċinali veterinarju għandha tkun ibbażata fuq il-konferma tal-ispeċi parassitika u l-piż, jew fuq ir-riskju ta' infezzjoni abbażi tal-karatteristiċi epidemjoloġiċi tagħha, għal kull merħla/qatgħa.

L-użu ripetut għal perjodu estiż, b'mod partikolari meta tintuża l-istess klassi ta' sustanzi, iżid ir-riskju ta' żvilupp ta' rezistenza. F'merħla/qatgħa, iż-żamma ta' *refugia* suxxettibbli hija essenzjali biex jitnaqqas dak ir-riskju. Trattament ibbażat fuq l-intervall applikat b'mod sistematiku u trattament ta' merħla/qatgħa shiħa għandhom jiġu evitati. Minflok, jekk fattibbli, għandhom jiġu ttrattati biss annimali individwali jew sottogruppi magħżula (trattament selettiv fil-mira). Dan għandu jiġi kkombinat ma' miżuri xierqa ta' trobbija u ta' ġestjoni tal-mergħa. Għandha tintalab gwida għal kull merħla/qatgħa speċifika mingħand il-veterinarju responsabbli.

Ġiet irrappurtata rezistenza għall-benzimidazoles (li tinkludi albendazole) f'*Haemonchus contortus*, f'*Teladorsagia circumcincta*, f'*Cooperia curticei* u fi *Trichostrongylus* spp. f'ruminanti żgħar madwar l-Ewropa. Ġiet irrappurtata rezistenza għal ħafna mediċini tal-benzimidazoles, imidazothiazoles u l-lattoni makroċikliċi f'*H. contortus*, kif ukoll rezistenza sekondarja għall-benzimidazoles kollha.

L-użu ta' dan il-prodott mediċinali veterinarju għandu jqis l-informazzjoni lokali dwar is-suxxettibbiltà tal-parassiti fil-mira, fejn disponibbli.

Huwa rakkomandat li jkomplu jiġu investigati każijiet ta' rezistenza suspettata, bl-użu ta' metodu dijanjostiku xieraq (eż. Test tat-Tnaqqis tal-Għadd tal-Bajd fl-Ippurgar).

Ir-reżistenza kkonfermata għandha tiġi rrapportata lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jew lill-awtoritajiet kompetenti.

8. Dożaġġ għal kull speċi, rotta u metodu ta' amministrazzjoni (mudell tal-QRD v9.0) /
8. DOŽA GĦAL KULL SPEĊI, ROTTA(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI (mudell tal-QRD v8.2)

Issostitwixxi, fil-prodotti mediċinali veterinarji kollha, ir-reġimen tad-dożaġġ attwali għat-trattament tan-nematodi gastrointestinali fin-nagħaġ, bil-formulazzjoni li ġejja:

Nagħaġ:

Nematodi gastrointestinali: 7.5 mg albendazole għal kull kg tal-piż tal-ġisem fi trattament wieħed.

F'każ li tipi speċifiċi ta' nematodi jiġu ddettaljati fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' certi prodotti mediċinali veterinarji, dawn għandhom jinżammu.

Fejn applikabbli, għandhom jinżammu rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar ir-reġim tad-dożaġġ għal trematodi tal-fwied u tal-lungworms.

Żid il-parir li ġej għall-prodotti mediċinali veterinarji kollha u ssostitwixxi t-test eżistenti skadut (fejn applikabbli) b'dan it-test:

Sottodożaġġ jista' jirriżulta f'użu ineffettiv u jista' jiffavorixxi l-iżvilupp ta' reżistenza.

Sabiex tiżgura dożaġġ korrett, il-piż tal-ġisem għandu jiġi ddeterminat bl-aktar mod preċiż possibli.

Il-preċiżjoni tal-apparat tad-dożaġġ għandha tiġi ċcekkjata bir-reqqa.