

Bijlage I

Lijst van nationaal toegelaten diergeneesmiddelen

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Oostenrijk	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Oostenrijk	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Bulgarije	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Bulgarije	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Bulgarije	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Bulgarije	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap, geit	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Bulgarije	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Bulgarije	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Kroatië	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Kroatië	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Kroatië	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Cyprus	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap, geit	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Cyprus	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Cyprus	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Tsjechië	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Tsjechië	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik
Tsjechië	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik
Tsjechië	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Tsjechië	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Tsjechië	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Denemarken	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	19 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Denemarken	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Estland	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Estland	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Frankrijk	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Frankrijk	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazol	19 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap, geit	oraal gebruik
Duitsland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Duitsland	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Griekenland	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazol	5 mg/100 ml	suspensie voor oraal gebruik	rund (calf), schaap, geit	oraal gebruik
Griekenland	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Griekenland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Griekenland	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Griekenland	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Griekenland	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	2.5 mg/100 ml	suspensie voor oraal gebruik	rund (calf), schaap, geit	oraal gebruik
Griekenland	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap, geit	oraal gebruik
Griekenland	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	19 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund (calf), schaap, geit	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Griekenland	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap, geit	oraal gebruik
Griekenland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap, geit	oraal gebruik
Hongarije	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Hongarije	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Hongarije	Industrial Veterinaria S.A., Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Hongarije	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazol	19 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik
Hongarije	C&H Generics Limited Seville House, 5 New Dock Street, The Docks, Galway, H91 CKV0, Co. Galway, Ireland	Chanalben 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió juhok részére A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik
Hongarije	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homoksor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Ierland	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Ierland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Endospec 100 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Ierland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogan SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Ierland	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Ierland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Ierland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Flexiben 100 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Ierland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Ierland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Endospec 25 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Ierland	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Italië	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Italië	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 50 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	50 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Italië	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	albendazol	19 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Italië	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 100 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Italië	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 19 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	19 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Italië	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Italië	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Italië	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Letland	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Letland	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Litouwen	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Litouwen	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Noorwegen	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	albendazol	19 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Polen	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Polen	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 025-676 Warszawa Poland	Valbazen 10%, 10 g/100 ml zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Polen	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Portugal	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29, 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Portugal	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Portugal	Divasa Farmavic S.A. Avenida del Párroco Pablo Díez 49-57 San Andrés del Rabanedo 24010 Leon Spain	Albendavet 19mg/ml suspensão oral para ovinos	albendazol	19 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik
Portugal	Iapsa Portuguesa pecuaria, LDA. Av. Do Atlântico nº 16 11º Piso – Escritório 12 1990-019 Lisboa Portugal	Sinvermin 28,5 mg/ml suspensão oral para ovinos e caprinos	albendazol	28.5 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap, geit	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Roemenië	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Roemenië	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik
Roemenië	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap, geit, wild ruminants	oraal gebruik
Roemenië	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap, geit	oraal gebruik
Roemenië	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Roemenië	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Roemenië	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap, geit	oraal gebruik
Roemenië	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap, geit, kameel	oraal gebruik
Roemenië	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	albendazol	2.5 mg/100 ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap, geit	oraal gebruik
Roemenië	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Slowakije	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Slowakije	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Slowakije	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	19 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik
Slowakije	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Slowakije	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik
Slovenië	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Slovenië	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Spanje	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Spanje	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazol	20 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	albendazol	28.5 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Spanje	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazol	19 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik
Spanje	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensi3n oral para ovino y caprino	albendazol	20 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap, geit	oraal gebruik
Spanje	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Zweden	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazol	19 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	schaap	oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazol	25 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazol	10 % w/v	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 10% w/v oral suspension for cattle and sheep	albendazol	10 % w/v	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 2.5% w/v oral suspension for cattle and sheep	albendazol	2.5 % w/v	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort(en)	Toedieningsweg
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	suspensie voor oraal gebruik	rund, schaap	oraal gebruik

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de productinformatie

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die albendazol als enige werkzame stof bevatten en die worden geleverd in de vorm van een orale suspensie voor schapen (zie bijlage I)

Inleiding

Albendazol is een breedspectrumanthelminticum uit de benzimidazoolklasse. Bij hiervoor gevoelige parasieten verstoren benzimidazolen het microtubulussysteem voor intracellulair transport door zich selectief te binden aan tubuline en dit te beschadigen, waardoor tubulinepolymerisatie wordt voorkomen en de vorming van microtubuli wordt geremd (Plumb, 2005)¹.

Diergeneesmiddelen die albendazol bevatten worden al tientallen jaren op grote schaal gebruikt bij runderen, schapen, geiten, varkens, konijnen, vogels, honden en katten. Bij herkauwers, met name schapen, worden albendazolbevattende diergeneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van gastro-intestinale (GIT) nematoden, longwormen, lintwormen en volwassen leverbotten. In heel Europa is echter melding gemaakt van opkomende benzimidazoolresistentie onder GIT-nematoden bij schapen (Borgsteede e.a., 2007², Cernanská e.a., 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle e.a., 2009⁵).

Tijdens een recente gedecentraliseerde procedure (ES/V/0431/001/DC) krachtens artikel 18 van Verordening (EU) 2019/6 werd opgemerkt dat er verschillende diergeneesmiddelen op de markt beschikbaar zijn, waaronder 'Valbazen 1,9 % Suspension zum Eingeben für Schafe' (het referentiemiddel in de voornoemde gedecentraliseerde procedure), die zijn geïndiceerd voor de behandeling van GIT-nematoden bij schapen met doses of onderste dosislimieten van 3,75 mg-5 mg albendazol per kilogram lichaamsgewicht (kilo lg). In een aantal wetenschappelijke publicaties wordt evenwel geopperd dat doses tot 5 mg albendazol/kilo lg een ernstig risico kunnen inhouden op onvoldoende werkzaamheid tegen GIT-nematoden bij schapen (Borgsteede e.a., 2007², Cernanská e.a., 2006³, Claerebout e.a., 2020⁶, Domme e.a., 2012a⁷, Höglund e.a., 2022⁸, Kowal e.a., 2016⁹,

¹ Plumb, Donald C., *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, Stockholm, Wisconsin: Ames, Iowa: PhrmaVet; verdeeld door Blackwell Pub, 2005.

² Borgsteede, F.H.M., Dercksen, D.D., Huijbers, R., 'Doramectin and albendazole resistance in sheep in the Netherlands', in *Veterinary Parasitology* nr. 144, blz. 180-183, 2007.

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

⁴ Kaplan, R.M. en Vidyashankar, A.N., 'An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance', in *Veterinary Parasitology* nr. 186, blz. 70-78, 2012.

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

⁶ Claerebout, E., Wilde, N.D., Mael, E.V., Casaert, S., Velde, F.V., Roeber, F., Veloz, P.V., Levecke, B., Geldhof, P., 'Anthelmintic resistance & common worm control practices in sheep farms Flanders, Belgium', in *Vet Parasitology: Regional studies and reports* nr. 20, 2020.

⁷ Domke, A.V., Chartier, C., Gjerde, B., Stuen, S., 'Benzimidazole resistance of sheep nematodes in Norway confirmed through controlled efficacy test', in *Acta Veterinaria Scandinavica* 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', in *Veterinary Parasitology, Regional Studies and Reports* nr. 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', in *Annals of parasitology* nr. 62(2), blz. 119-123, 2016. Plumb, D.C., zesde uitgave, blz. 17-19, 2008.

Scheuerle e.a., 2009⁵, Untersweg e.a., 2021¹⁰, Vineer e.a., 2020¹¹, Voigt e.a., 2022¹²), alsook op selectie voor albendazolresistentie in het kader van de reeds bestaande resistentie tegen benzimidazool bij GIT-nematoden in schapen in Europa.

Bovendien merkte Duitsland op dat er in de Europese Unie geen sprake is van een geharmoniseerde aanpak wat betreft de gebruikte doses van diergeneesmiddelen met albendazol tegen GIT-nematoden bij schapen; deze variëren namelijk van 3,75 tot 15 mg albendazol/kilo lg.

Om de hierboven uiteengezette redenen achtte Duitsland het noodzakelijk om diergeneesmiddelen die albendazol als enige werkzame stof bevatten en worden geleverd in de vorm van orale suspensie voor de indicatie van het bestrijden van GIT-nematoden bij schapen, met doses of lagere dosislimieten van 3,75 mg-5 mg albendazol/kilo lg, opnieuw te beoordelen. Daarom heeft Duitsland de kwestie overeenkomstig artikel 82 van Verordening (EU) 2019/6 in het belang van de Unie voorgelegd aan het Comité voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (CVMP) van het Geneesmiddelenbureau.

Deze beoordeling had tot doel het veilige en doeltreffende gebruik van de betreffende diergeneesmiddelen te waarborgen en onnodige risico's in verband met de ontwikkeling van resistentie tegen antiparasitaire middelen te vermijden. Daarnaast achtte Duitsland het ook noodzakelijk om residustudies, studies naar de veiligheid van de doeldieren en studies naar de milieuveiligheid te evalueren, aangezien een mogelijke verhoging van de aanbevolen dosering gevolgen kan hebben voor de veiligheid van de consument, de doeldieren en het milieu.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

In deze procedure moest het Comité nagaan welk albendazoldoseringsschema (d.w.z. de dosering, het doseringsinterval en de behandelingsduur) de betrokken diergeneesmiddelen nodig hebben om een adequate werkzaamheid tegen gastro-intestinale nematoden bij schapen te waarborgen en tegelijkertijd het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen albendazol te beperken. Als een wijziging van het doseringsschema noodzakelijk werd geacht, moest ook worden overwogen om een adequate wachttijd voor schapen vast te stellen en het potentiële effect van de nieuwe aanbevolen dosis op de doeldiergeveiligheid te beoordelen, naast een milieurisicobeoordeling van de desbetreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Naar aanleiding van dit verzoek achtte het CVMP het noodzakelijk om ook het potentiële effect van eventuele voorgestelde wijzigingen in het doseringsschema op de veiligheid voor de gebruiker te evalueren.

Tien houders van een vergunning voor het in de handel brengen hebben antwoorden ingediend op de vragenlijst van het CVMP voor deze verwijzingsprocedure. Sommige vergunninghouders legden uitgebreide documentatie, literatuurpakketten en samenvattingen over, terwijl andere slechts beperkte informatie verschaften, die voornamelijk beperkt was tot de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van hun diergeneesmiddelen.

Een aanzienlijk deel van de ingediende propriëtaire en gepubliceerde studies dateerde van meer dan 15-20 jaar geleden en weerspiegelde de wetenschappelijke normen, de gevoeligheidspatronen van

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', in *Parasite* nr. 28, blz. 50, 2021.

¹¹ Vineer, H.R., Morgan, E.R., Hertzberg, H., Bartley, D.J., Bosco, A., Charlier, J., Chartier, C., Claerebout, E., de Waal, T., Hendrickx, G., Hinney, B., Höglund, J., Jezek, J., Kasny, M., Keane, O.M., Martinez-Valladares, M., Mateus, T.L., McIntyre, J., Mickiewicz, M., Munoz, A.M., Phytian, C.J., Ploeger, H.W., Rataj, A.V., Skuce, P.J., Simin, S., Sotiraki, S., Spinu, M., Stuen, S., Thamsborg, S.M., Vadlejch, J., Varady, M., von Samson-Himmelstjerna, G., Rinaldi, L., 'Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database', in *Parasite* nr. 27, blz. 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', in *Animals* nr. 12, blz. 1501, 2022.

parasieten en de resistentiesituatie die golden ten tijde van de oorspronkelijke vergunning. Daarentegen waren er relatief weinig veldstudies beschikbaar die specifiek betrekking hadden op de huidige werkzaamheid van albendazol bij de goedgekeurde doses.

Om de kritische beoordeling te vergemakkelijken en de afleiding van een effectieve dosis te ondersteunen, heeft het CVMP aanvullende referenties uit de gepubliceerde literatuur vastgesteld.

Vanwege bezorgdheid over de beperkte relevantie van historische gegevens is voor de beoordeling van de werkzaamheid in de huidige situatie uitsluitend rekening gehouden met literatuur- en veldstudies (waaronder veldstudies voor dosisbepaling en dosisbevestiging) die vanaf 2011 zijn gepubliceerd of uitgevoerd, met inbegrip van de door het CVMP vastgestelde aanvullende referenties. Aangezien met de beoordeling werd beoogd de huidige werkzaamheid van albendazol bij doses of lagere dosislimieten van 3,75-5 mg/kilo lg te evalueren in de context van opkomende resistentie, heeft het CVMP zijn evaluatie beperkt tot gegevens die in de afgelopen 15 jaar zijn voortgebracht. Hoewel er geen officiële periode is afgebakend voor het gebruik van antiparasitaire diergeneesmiddelen – in tegenstelling tot antibiotica, waarvoor in het CVMP-richtsnoer ter beoordeling van het risico voor de volksgezondheid van antimicrobiële resistentie als gevolg van het gebruik van een antimicrobieel diergeneesmiddel bij voedselproducerende diersoorten (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³ een limiet van vijf jaar is vastgesteld – heeft het CVMP getracht een evenwicht te bereiken tussen de ouderdom en de wetenschappelijke relevantie van het beschikbare bewijsmateriaal, zonder evenwel al te veel referenties uit te sluiten. Dit resulteerde in de aanvaarding van een tijdsbestek van 15 jaar.

Historische gegevens werden van ondersteunende waarde geacht voor het karakteriseren van de farmacokinetiek, de veiligheid en de algemene werkzaamheidspatronen, maar hadden beperkte relevantie voor de beoordeling van de huidige werkzaamheid en resistentie.

Het CVMP heeft zich gebogen over de door de vergunninghouders ingediende gegevens en de door het Comité vastgestelde aanvullende literatuur betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die albendazol bevatten en worden geleverd in de vorm van een orale suspensie, met goedkeuring voor de behandeling van gastro-intestinale nematoden bij schapen in doses of lagere dosislimieten van 3,75-5 mg/kilo lg.

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Acht vergunninghouders verstrekten de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van hun diergeneesmiddelen en zeven van hen dienden ook de bijbehorende productspecificaties in.

Hoewel de formuleringen van de diergeneesmiddelen verschillen wat de samenstelling en specificaties van de hulpstoffen betreft, bevatten ze allemaal dezelfde werkzame stof en worden zij via dezelfde weg toegediend.

De meeste van de vermelde hulpstoffen werden over het algemeen beschouwd als farmacologisch inactief; er werden in de overgelegde samenstellingen geen hulpstoffen vastgesteld die van invloed zijn op de biologische beschikbaarheid na orale toediening. Op basis hiervan werd niet verwacht dat deze hulpstoffen de absorptie, de distributie, het metabolisme of de excretie van de werkzame stof zouden beïnvloeden of substantiële formuleringsgerelateerde effecten zouden hebben op de biologische beschikbaarheid en de farmacokinetiek.

Rekening houdend met de bekende eigenschappen van bepaalde hulpstoffen in sommige formuleringen, kon een mogelijk effect op het farmacokinetische profiel echter niet volledig worden

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](#).

uitgesloten. Niettemin zijn de betreffende formuleringen al vele jaren in de handel en worden ze in sommige gevallen ondersteund door productspecifieke farmacokinetische gegevens (zie de rubriek over farmacokinetische eigenschappen hieronder).

Gezien de uitgebreide aanwezigheid van deze diergeneesmiddelen op de markt, werd niet verwacht dat een hypothetische hulpstofgerelateerde invloed op de farmacokinetiek zich zou vertalen in een klinisch relevant effect op de werkzaamheid van het middel. Daarom werden de waargenomen verschillen in hulpstofsamenstelling niet geacht een klinisch relevant effect op de systemische blootstelling te hebben, en achtte het CVMP het wetenschappelijk gerechtvaardigd om voor alle formuleringen van de diergeneesmiddelen een uniform doseringsschema af te leiden en toe te passen. Hoewel niet alle vergunninghouders de samenstelling en specificaties van hun diergeneesmiddelen hebben overgelegd, werd niet verwacht dat het ontbreken van deze gegevens van invloed zou zijn op de algehele beoordeling of de getrokken conclusies.

Farmacokinetische eigenschappen

Vijf vergunninghouders hebben informatie verschaft over de farmacokinetische eigenschappen van oraal toegediend albendazol, bestaande uit propriëtaire gegevens en referenties uit de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur. Over het algemeen waren de propriëtaire studies relatief oud, wat strookt met het feit dat albendazolbevattende diergeneesmiddelen sinds de jaren 1960 zijn toegelaten. De ouderdom van de studies heeft echter over het algemeen geen invloed op de farmacokinetiek van een stof; alleen de analysemethoden kunnen in de loop van de tijd zijn verbeterd. De verstrekte gegevens werden derhalve in het kader van deze verwijzingsprocedure als geldig beschouwd.

In sommige van de ingediende studies of publicaties inzake farmacokinetische eigenschappen werd gebruikgemaakt van zuiver albendazol of van andere goedgekeurde diergeneesmiddelen die albendazol als werkzame stof bevatten. Er moet worden opgemerkt dat de studies en publicaties onafhankelijk van elkaar op verschillende locaties werden uitgevoerd door verschillende onderzoekers en met verschillende apparatuur. De variabiliteit van de farmacokinetische parameters voor dezelfde dosering zou dus te wijten kunnen zijn aan de verschillende formuleringen.

Bio-equivalentiegegevens gaven aan dat verschillen in formulering geen significant effect hadden op de systemische blootstelling wanneer identieke doses werden toegediend. Dit werd aangetoond in bio-equivalentiestudies die door twee vergunninghouders werden overgelegd (waarbij respectievelijk drie sterkten van 7,5 mg/kilo lg en twee diergeneesmiddelen van 10 mg/kilo lg werden beoordeeld). In een andere studie werden de farmacokinetische eigenschappen en de werkzaamheid van twee goedgekeurde diergeneesmiddelen in een dosis van 7,5 mg/kilo lg beoordeeld, waarbij een vergelijkbare werkzaamheid tegen *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis* en *N. battus* werd aangetoond.

De propriëtaire gegevens werden aangevuld door vier gepubliceerde literatuurreferenties (1991-2004). Twee studies evalueerden de farmacokinetische eigenschappen van zuiver albendazol in plaats van toegelaten diergeneesmiddelen. Swarnkar e.a. (1998)¹⁴ onderzochten de farmacokinetiek van oraal en intraruminaal toegediend albendazol in een dosis van 5 mg/kilo lg, en namen een verhoogde biologische beschikbaarheid van albendazol bij toediening langs intraruminale weg waar. Galtier e.a. (1991)¹⁵ onderzochten de metabolisatie van oraal, intraveneus of intraruminaal toegediend albendazol

¹⁴ Swarnkar, C.P., Sanyal, P.K., Singh, D., Khan, F.A., Bhagwan, P.S., 'Comparative disposition kinetics of albendazole in sheep following oral and intraruminal administration', in *Veterinary Research Communications*, december 1998; 22(8):545-51.

¹⁵ Galtier, P., Alvinerie, M., Steimer, J.L., Francheteau, P., Plusquellec, Y., Houin, G., 'Simultaneous pharmacokinetic modeling of a drug and two metabolites: application to albendazole in sheep', in *Journal of Pharmaceutical Sciences*, januari 1991; 80(1):3-10.

in doses tot 3,8 mg/kilo lg, waarbij werd aangetoond dat albendazol voornamelijk in de lever werd gemetaboliseerd, ongeacht de toedieningsweg.

In twee andere publicaties werd gekeken naar de relatie tussen de plasmafarmacokinetiek en de klinische werkzaamheid van albendazol bij besmette dieren. Moreno e.a. (2004)¹⁶ namen twee verschillende doseringen onder de loep: 3,8 mg/kilo lg en 7,5 mg/kilo lg. Zij namen een evenredig verband waar tussen de toegediende dosis albendazol en de gemeten plasmaconcentraties van beide albendazolmetabolieten. Bij de dosis van 7,5 mg/kilo lg werd een toename van meer dan 100 % in de plasma-AUC-waarden voor de anthelmintische actieve metaboliet albendazolsulfoxide waargenomen in vergelijking met 3,8 mg/kilo lg. De hogere en langdurige plasmaconcentratie van het geneesmiddel die werd gemeten na de behandeling met 7,5 mg/kilo lg resulteerde in een verbeterd werkzaamheidspatroon (geschat aan de hand van zowel het aantal eitjes in de ontlasting als het aantal volwassen wormen) tegen de meeste onderzochte GI-nematoden in vergelijking met de lagere dosering. De geobserveerde lage nematocidale activiteit (< 24 %) tegen de onderzochte GI-nematoden wijst op een hoge resistentie tegen albendazol bij 3,8 mg/kilo lg. Concluderend zou het toedienen van een hogere dosis kunnen leiden tot een hogere blootstelling en een betere werkzaamheid (wat van belang kan zijn voor de effectiviteit tegen de minst gevoelige helminten).

In de tweede studie karakteriseerden Lanusse e.a. (1995)¹⁷ de plasmadispositiekinetiek van albendazol, fenbendazol en oxfendazol na orale toediening ervan (5 mg/kilo lg) aan volwassen schapen. Over het geheel genomen bleek dat albendazolsulfoxide sneller werd opgenomen en een hogere C_{max}-waarde vertoonde dan oxfendazol. Het nam relatief snel af in plasma en bereikte 60 uur na de toediening van albendazol onwaarneembare concentraties.

Uit de farmacokinetische gegevens kunnen belangrijke conclusies worden getrokken. Het is bekend dat albendazol een prodrug is en dat de actieve vorm de metaboliet albendazolsulfoxide is, die in de lever wordt gevormd. Een verhoging van de dosis albendazol bij schapen wordt in verband gebracht met een verhoogde blootstelling aan plasmametabolieten (Moreno e.a., 2004)¹⁶. Voorts komt uit het werk van Moreno e.a. (2004)¹⁶ een rechtstreeks verband naar voren tussen de farmacokinetische eigenschappen van het geneesmiddel en de anthelmintische werkzaamheid tegen benzimidazoolresistente nematoden bij schapen. Hoewel dit geen klassieke farmacokinetische studie was, kon er niettemin mee worden aangetoond dat een verhoging van de albendazoldosis bij schapen duidelijk gepaard gaat met een grotere plasmametabolietenblootstelling en een hogere geneesmiddelconcentratie, met een betere werkzaamheid tot gevolg.

Doseringsschema van toegelaten diergeneesmiddelen

Wat het doseringsinterval betreft, zijn alle betrokken diergeneesmiddelen toegelaten voor eenmalige toediening, ongeacht de dosis. De door de vergunninghouders ingediende documentatie bevatte geen aanwijzingen dat dit interval niet geschikt zou zijn. Bovendien zijn uit het uitgevoerde wetenschappelijke literatuuronderzoek geen gegevens naar voren gekomen die erop wijzen dat een alternatief doseringsinterval een grotere werkzaamheid zou opleveren. Op basis hiervan is er geen bewijs dat één enkele toediening niet toereikend is. Daarom wordt de eenmalige toediening van albendazol niet verder besproken en richt onderstaande evaluatie van het doseringsschema zich op de geschiktheid van het dosisniveau.

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', in *Experimental Parasitology*, 2004; 106(3-4):150-157.

¹⁷ Lanusse, C.E., Gascon, L.H., Prichard, R.K., 'Comparative plasma disposition kinetics of albendazole, fenbendazole, oxfendazole and their metabolites in adult sheep', in *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1995; 18(3):196-203.

Dosisbepaling/dosisbevestiging

Er werden verschillende propriëtaire preklinische studies inzake dosisbepaling en dosisbevestiging overgelegd, waarvan sommige onder veldomstandigheden werden uitgevoerd bij schapen en waarschijnlijk voortkwamen uit de oorspronkelijke procedures voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen van het middel. Aangezien de meeste diergeneesmiddelen die binnen het toepassingsgebied van deze verwijzing vallen al vele jaren op de markt zijn, was geen van de verstrekte propriëtaire studies minder dan 22 jaar oud.

In de studies werden albendazoldoses van 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 of 7,6 mg per kilo lg beoordeeld en werd een verscheidenheid aan GIT-nematoden onderzocht, waaronder de meest voorkomende genera *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* en *Cooperia*. Over het algemeen lieten de meeste studies op het moment van toelating van de diergeneesmiddelen een werkzaamheid van meer dan 90 % zien voor de meeste GIT-nematoden. Niettemin toonden zelfs deze oude studies aan dat met lage doses van 2,5, 3,5 en 3,8 mg/kilo lg een variabele werkzaamheid werd bereikt die onder de vereiste drempelwaarde van 90 % lag tegen *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, volwassen), wat de minst gevoelige GIT-nematode voor albendazol lijkt te zijn. Hoewel de studies niet in overeenstemming met de huidige richtsnoeren werden uitgevoerd, werden de meeste ervan qua opzet aanvaardbaar geacht.

Uit een dosisbevestigingsstudie die rond 1991 door Zoetis werd uitgevoerd, bleek dat de dosis van 7,6 mg albendazol per kilo lg voldoende werkzaam was tegen stammen die resistent zijn tegen thiabendazool (met werkzaamheidswaarden van respectievelijk 100 % en 99,7 % tegen *H. contortus* en *T. colubriformis*), terwijl de dosis van 5,7 mg albendazol/kilo lg onvoldoende effect sorteerde (respectievelijk 91 % en 89,6 % werkzaamheid tegen *H. contortus* en *T. colubriformis*). Hoewel de opzet van de studie verouderd is en er kleine behandelingsgroepen van dieren bij betrokken waren, worden de resultaten als ondersteunend beschouwd.

In een latere publicatie onderzochten Moreno e.a. (2004)¹⁶ de werkzaamheid van twee doses albendazol (3,8 en 7,5 mg/kilo lg) aan de hand van eitellingen naast metingen van albendazolmetaboliëten in plasma. De auteurs concludeerden dat hogere plasmaconcentraties van metaboliëten gepaard gingen met een hogere werkzaamheid. Met de dosis van 7,5 mg/kilo lg werd een grotere afname van 49,1 % bereikt bij schapen die waren geïnfecteerd met benzimidazoolresistente nematoden, vergeleken met een verlaging van 27 % na toediening van de dosis van 3,8 mg/kilo lg. Ondanks de grote variatie in werkzaamheidswaarden bij vergelijkbare C_{max}-waarden wijzen de gegevens van Moreno e.a. (2004)¹⁶ erop dat hogere C_{max}-waarden leiden tot een verhoogde werkzaamheid, wat kan worden bereikt door toediening van een hogere dosis albendazol. Verschillen in werkzaamheid kunnen worden toegeschreven aan verschillende factoren, zoals een kunstmatige of natuurlijke infectie, de regio waar de studie werd uitgevoerd en het resistentieniveau van de parasiet.

Aangezien de studies meer dan twee decennia geleden werden uitgevoerd en de feitelijke resistentiesituatie bijgevolg niet in aanmerking kon worden genomen, blijft het onzeker in hoeverre de werkzaamheidsgegevens van deze studies op de huidige situatie kunnen worden toegepast. Hoewel de werkzaamheid bij doses variërend van 3,75 tot 5 mg/kilo lg meer dan twintig jaar geleden ten tijde van de toelating werd bevestigd, valt de werkzaamheid van deze doses op dat moment niet binnen het toepassingsgebied van deze verwijzing.

Over het geheel genomen zijn de conclusies die zijn getrokken uit de overgelegde dosisbepalings- en -bevestigingsstudies mogelijk niet langer geldig, aangezien doses hoger dan 5 mg/kilo lg niet zijn getest, de studies meer dan twintig jaar oud zijn en zij vanuit het huidige perspectief ontwerpbeperkingen vertonen.

Werkzaamheid/resistentie

Resistentiemechanismen

Er werden verschillende publicaties over resistentiemechanismen verstrekt, met name over de detectie van enkelvoudige nucleotidepolymorfie (SNP) op codon 167, 198 en 200 van het β -tubulinegen in *Haemonchus contortus* (Barrère e.a., 2012¹⁸, Claerebout e.a., 2020⁶), *Teladorsagia circumcincta* (Esteban-Ballesteros e.a., 2017¹⁹, Martínez-Valladares e.a., 2012²⁰, Claerebout e.a., 2020⁶) en *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros e.a., 2017¹⁹, Claerebout e.a., 2020⁶). Gevallen van SNP die verband houdt met resistentie tegen benzimidazool zijn goed gekarakteriseerd.

Benzimidazoolresistentie bij nematoden kan het gevolg zijn van een mutatie in het gen dat codeert voor de doellocatie; dezelfde mutatie lijkt echter geen resistentie tegen triclabendazool te veroorzaken in de trematode *Fasciola hepatica* (Wilkinson e.a., 2012)²¹. Daarnaast kunnen binnen één wormsoort verschillende mutaties leiden tot resistentie tegen hetzelfde anthelminticum. Zo kan resistentie tegen benzimidazolen bij *Haemonchus contortus* worden veroorzaakt door een fenylalanine tegen tyrosinemutatie op aminozuurpositie 200 van het isotype 1- β -tubulinegen (Kwa e.a., 1994)²². De frequentie van deze resistentiepuntmutatie (enkelvoudige nucleotidepolymorfie, SNP) varieert echter aanzienlijk en kan laag zijn in benzimidazoolresistente populaties (James e.a., 2009²³, Ghisi e.a., 2007²⁴) die andere mutaties dragen (bijv. op codon 167). Hoewel genetische selectie bijdraagt aan resistentie, zijn veranderingen in de mechanismen van het transport van geneesmiddelen of in het metabolisme van het geneesmiddel binnen een wormsoort ook verantwoordelijk voor verschillende resistentiemechanismen tegen hetzelfde anthelminticum (Blackhall e.a., 2008²⁵, Vokral e.a., 2013²⁶). Het P-glycoproteïne, een celmembraantransporteiwit dat in staat is om veel verschillende geneesmiddelen te transporteren (waaronder ivermectine, benzimidazolen en imidazothiazoolderivaten), kan leiden tot resistentie tegen meerdere geneesmiddelen door het actieve transport van geneesmiddelen te verhogen (James e.a., 2009²³, Kerboeuf e.a., 2003²⁷, Xu e.a., 1998²⁸).

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

¹⁹ Esteban-Ballesteros, M., Rojo-Vázquez, F.A., Skuce, P.J., 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', in *BMC Veterinary Research*, 2017; 13(1):71.

²⁰ Martínez-Valladares, M., Famularo, M.R., Fernández-Pato, N., Cordero-Pérez, C., Castañón-Ordóñez, L., Rojo-Vázquez, F.A., 'Characterization of a multidrug resistant *Teladorsagia circumcincta* isolate from Spain', in *Veterinary Parasitology*, 2012; 110(5):2083-87.

²¹ Wilkinson, R., Law, C.J., Hoey, E.M., Fairweather, I., Brennan, G.P., Trudgett, A., 'An amino acid substitution in *Fasciola hepatica* P-glycoprotein from triclabendazole-resistant and triclabendazole-susceptible populations', in *Molecular and Biochemical Parasitology*, 2012; 186(1):69-72.

²² Kwa, M.S., Veenstra, J.G., Roos, M.H., 'Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in beta-tubulin isotype 1', in *Molecular and Biochemical Parasitology*, februari 1994; 63(2):299-303.

²³ James, C.E., Davey, M.W., 'Increased expression of ABC transport proteins is associated with ivermectin resistance in the model nematode *Caenorhabditis elegans*', in *International Journal for Parasitology*, 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', in *Veterinary Parasitology*, 2007; 144(3-4):313-320.

²⁵ Blackhall, W.J., Prichard, R.K., Beech, R.N., 'P-glycoprotein selection in strains of *Haemonchus contortus* resistant to benzimidazoles', in *Veterinary Parasitology*, 2008; 152(1-2):101-107.

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

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

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

Uit gegevens van Barrère e.a. (2012)¹⁸ bleek dat specifieke *H. contortus*-genotypen, met name de 200-genotypen, selectief verrijkt worden door verhoogde blootstelling aan albendazol en dat er een sterk verband bestaat tussen SNP op codon 167 en 200 in β -tubuline. Die conclusie komt echter niet overeen met de bevindingen van Leathwick en Luo (2017)²⁹, die de variabelen hebben geëvalueerd die van invloed kunnen zijn op de selectie van resistentie. Naast de toedieningsweg en de formulering zelf (die beide niet binnen het toepassingsgebied van deze verwijzing vallen) werd duidelijk vastgesteld dat het gebruik van lagere doses resulteerde in een hogere genfrequentie na behandeling en daarmee in een grotere kans op de ontwikkeling van resistentie, alsook dat een hoge variabiliteit in de dosis eerder tot resistentie leidt dan een lage variabiliteit. Voorts werd geconcludeerd dat in de vroege stadia van resistentieontwikkeling, wanneer resistentiegenen nog zeldzaam zijn in een populatie, paringskansen bepalen dat deze genen bijna volledig aanwezig zijn in de heterozygote vorm. Als deze wormen door medicamenteuze behandeling worden gedood (d.w.z. dat ze in feite recessief zijn), dan wordt de resistentieontwikkeling vertraagd, terwijl resistentie zich relatief snel ontwikkelt als ze behandeling overleven vanwege een ineffectieve dosis (d.w.z. dat ze in feite dominant zijn). Daarom kan worden geconcludeerd dat hogere doses en een lage variabiliteit tot een vertraging in de ontwikkeling van resistentie hebben geleid.

Door vergunninghouders verstrekte werkzaamheidsgegevens

Vijf vergunninghouders hebben gegevens overgelegd inzake werkzaamheid of resistentie; vier van hen verstrekten preklinische en klinische studies waarin de werkzaamheid van albendazol tegen diverse parasieten – zoals GIT-nematoden, longwormen, lintwormen en leverbotten – bij doses van 2,5 tot 15 mg/kilo lg bij schapen werd geëvalueerd. In deze studies werden zowel natuurlijk als kunstmatig geïnfecteerde schapen opgenomen en werd albendazol oraal toegediend, als suspensie of in de vorm van capsules.

Uit alle studies bleek consequent dat, al naargelang de doelparasieten, verschillende doses albendazol nodig waren om een adequate werkzaamheid te waarborgen. Tegen GIT-nematoden waren lage doses vanaf 3,75 mg/kilo lg al effectief. Er waren echter verschillende gevoeligheidsgraden:

Oesophagostomum columbianum vertoonde bijvoorbeeld de laagste gevoeligheid voor albendazol van de geteste GIT-nematoden, en vereiste ten minste 5 mg albendazol/kilo lg om voldoende werkzaamheid te bereiken. Doses van 7,5 mg albendazol/kilo lg of meer hadden een werkzaamheid van bijna 100 % tegen GIT-nematoden, ongeacht de parasietensoort. Voor werkzaamheid tegen longwormen, lintwormen of leverbotten waren hogere doses nodig (beginnend bij 7,5 mg albendazol/kilo lg) om voldoende werkzaamheid – d.w.z. een vermindering van ≥ 90 % – te bereiken.

Er dient te worden opgemerkt dat de opzet van de studies niet in overeenstemming was met VICH GL13 (doeltreffendheid van anthelmintica: specifieke aanbevelingen voor schaapachtigen) wat betreft het aantal infectiestadia voor kunstmatige infectie alsmede de tijdstippen van infectie, behandeling en autopsie. Deze benaderingen weerspiegelden echter de toentertijd geldende wetenschappelijke normen, aangezien VICH GL13 pas in 1999 door het CVMP werd vastgesteld. Hoewel de historische werkzaamheid van 3,75-5 mg albendazol/kilo lg tegen GIT-nematoden ten tijde van de toelating van het diergeneesmiddel (meer dan twintig jaar geleden) vandaag de dag nog steeds niet ter discussie staat, onderstreept het bovenstaande eens te meer dat de ouderdom van de studies hun relevantie voor deze verwijzingsprocedure beperkt. Gezien de doelstelling om de huidige werkzaamheid van deze doseringen te beoordelen in het licht van opkomende resistentie, heeft het

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

CVMP dan ook uitsluitend rekening gehouden met gegevens die in de afgelopen 15 jaar zijn gegenereerd.

Op basis van de evaluatie van de ingediende informatie is het CVMP tot de slotsom gekomen dat de overgelegde gegevens de ouderdom en de historische context van deze diergeneesmiddelen weerspiegelen en dat de destijds getrokken conclusies daarom niet noodzakelijkerwijs ook nu nog geldig zijn. Hoewel de studies toen effectieve doseringsbereiken tussen 3,75 en 7,5 mg/kilo lg voor verschillende parasieten aantoonde, is de huidige situatie anders, aangezien de ontwikkeling en verspreiding van resistentie onder GIT-nematoden de werkzaamheid van de diergeneesmiddelen aanzienlijk heeft beïnvloed, waardoor de relevantie van de conclusies voor de huidige veldomstandigheden beperkt is.

Werkzaamheidsgegevens na behandeling met doses of lagere dosislimieten van 3,75-5 mg albendazol per kilo lg tegen GIT-nematoden in Europa sinds 2011

In totaal werden 15 publicaties relevant geacht voor de beoordeling van de werkzaamheid van albendazol bij schapen en derhalve in de beoordeling meegenomen. Adequate werkzaamheid boven de drempel van 90 % werd aangetoond door Martinez-Valladares e.a. (2012)²⁰ en Rinaldi e.a. (2014)³⁰ na orale toediening van 3,8-5 mg albendazol/kilo lg. In de andere studies³¹ werd echter een variabele werkzaamheid waargenomen bij doses van 3,75 tot 5 mg albendazol per kilo lg. Hoewel in sommige gevallen voldoende werkzaamheid tegen GIT-nematoden werd aangetoond, werd in andere gevallen een suboptimale werkzaamheid van 90 % of minder opgetekend.

De overgelegde veldstudies waren uitgevoerd in heel Europa (België, Duitsland, Estland, Frankrijk, Griekenland, Italië, Letland, Nederland, Noorwegen, Oostenrijk, Polen, Slowakije, Spanje, het Verenigd Koninkrijk, Zweden en Zwitserland). Na toediening van albendazol in de goedgekeurde doses van 3,75-3,8 mg/kilo lg en 5 mg/kilo lg waren de meest voorkomende en resistente geslachten *Hemonchus spp.*, *Trichostrongylus spp.* en *Teladorsagia spp.*, die meestal het doelwit zijn van albendazolbehandelingen. In deze studies werden respectievelijk op natuurlijke en kunstmatige wijze geïnfecteerde schapen opgenomen. De werkzaamheid werd berekend op basis van een fecale eitellingreductietest (FECRT) en de resultaten werden in sommige gevallen verder bevestigd door pyrosequencing van SNP op codon 167, 198 en 200 van het β 1-tubulinegen. Daarnaast werd multiresistentie waargenomen in sommige gevallen waarin verschillende anthelmintica, zoals levamisol, ivermectine of moxidectine, werden getest.

In talrijke publicaties werd melding gemaakt van onvoldoende werkzaamheid na orale toediening van albendazol in een dosis van 3,75-5 mg/kilo lg bij schapen in de afgelopen 15 jaar. Deze bevindingen wijzen op de aanwezigheid van anthelmintische resistentie bij GIT-nematoden in heel Europa, die vaak werd aangetroffen in gebieden waar studies zijn uitgevoerd. Erkend wordt echter dat er een

³⁰ Rinaldi, L., Morgan, E.R., Bosco, A., Coles, G.C., Cringoli, G., 'The maintenance of anthelmintic efficacy in sheep in a Mediterranean climate', in *Veterinary Parasitology*, 16 juni 2014; 203(1-2):139-43, doi: 10.1016/j.vetpar.2014.02.006, elektronische publicatie: 17 februari 2014.

³¹ Anupöld, A.M., Hinney, B., Joachim, A., 'Die Resistenzlage von Magen-darm-Strongyliden gegenüber Anthelminthika in drei estnischen Schafherden', in *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, 2014; 127(1-2):50-55.
Bosco, A., Kießler, J., Amadesi, A., e.a., 'The threat of reduced efficacy of anthelmintics against gastrointestinal nematodes in sheep from an area considered anthelmintic resistance-free', in *Parasites & Vectors*, 2020; 13(1):457.
Höglund, J., Gustafsson, K., Ljungström, B.L., Skarin, M., Varady, M., Engström, F., 'Failure of ivermectin treatment in *Haemonchus contortus* infected Swedish sheep flocks', in *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, nr. 1, blz. 10-15, 2015.
Keidāne, D., Kļaviņa, A., Bergmane, M.B., Kovalčuka, L., 'Parasitofauna and current status of anthelmintic resistance in Latvian sheep farms', in *Veterinary World*, nr. 15(2), blz. 414, 2022.
Maurizio, A., Dotto, G., Fasoli, A., e.a., 'Treatment ineffectiveness towards *Haemonchus contortus* is highly prevalent in sheep and goat farms of North-Eastern Italy', in *BMC Veterinary Research*, 2024; 20(1):498, 30 oktober 2024.
Domke e.a., 2012^a; Geurden e.a., 2014; Höglund e.a., 2022; Kowal e.a., 2016; Martínez-Valladares e.a., 2015, Untersweg e.a., 2021; Vineer e.a., 2020; Voigt e.a., 2022.

vertekening bestond ten opzichte van preferentiële bemonstering van afzonderlijke boerderijen met vermoede anthelmintische resistentie en dat de onderzoeksinspanningen gericht waren op West-Europa. Regio's in Oost-Europa lijken ondervertegenwoordigd te zijn; hieruit kan echter niet worden afgeleid dat er geen potentiële problemen zijn met onvoldoende werkzaamheid tegen GIT-nematoden bij schapen in deze regio's van Europa, maar veeleer dat er sprake is van een gebrek aan gegevens uit deze gebieden. Aangezien gegevens uit voortdurende monitoring zeldzaam zijn, omdat onderzoek kosten- en arbeidsintensief is en boeren de voorschriften niet allemaal gelijk naleven, zijn de gegevens over resistentie in het veld schaars en weerspiegelen zij mogelijk niet volledig de bredere 'praktijksituatie' met betrekking tot de werkzaamheid van anthelmintische behandelingen met albendazol bij schapen in het veld.

Bij de beoordeling van de gegevens moet worden opgemerkt dat de werkzaamheid in alle studies voornamelijk alleen werd berekend op basis van FECRT's. Hoewel FECRT's toereikend zijn om een gebrek aan werkzaamheid onder veldomstandigheden te bepalen, zou vaststelling van resistentie idealiter moeten worden bevestigd door onderzoeksmethoden zoals 'pyrosequencing' om de verantwoordelijke SNP te detecteren. In studies waarbij pyrosequencing werd verricht na een FECRT, werden de in vivo-gegevens bevestigd. Benzimidazoolresistentie werd gedetecteerd op de codonposities 167 (8 %) en 200 (92 %) van het isotype-1- β -tubuline-gen bij *H. contortus*, codonposities 198 (47 %) en 200 (43 %) bij *T. circumcincta*, en positie 200 (100 %) bij *T. colubriformis* (Claerebout e.a., 2020)⁶. Zoals hierboven aangegeven, vormden in de meeste studies echter alleen FECRT-resultaten de basis voor de beoordeling van werkzaamheid en resistentie. In de richtsnoeren ter zake van de Wereldvereniging voor de Bevordering van Veterinaire Parasitologie (Kaplan e.a., 2023)³² zijn de voorwaarden gespecificeerd waaraan moet worden voldaan voor conclusies over anthelmintische resistentie op basis van onvoldoende werkzaamheid zoals berekend via FECRT's. Deze voorwaarden omvatten een passende dosering en toediening, gebruik van een naar behoren bewaard diergeneesmiddel binnen de houdbaarheidstermijn, bemonstering van dezelfde dieren zowel vóór als na de behandeling met een passend interval, correct geëtiketteerde en bewaarde verse fecesmonsters, het gebruik van een geschikte methode ter bepaling van de fecale eitelling voor FECRT's, de toepassing van passende laboratoriumtechnieken, het feit dat het geteste geneesmiddel eerder werkzaam was gebleken tegen de doelparasieten bij de geteste dosering, de beschikbaarheid van een voldoende aantal dieren en uitgescheiden eitjes, de toepassing van passende statistische methoden en het feit dat de kwaliteit van het anthelminticum kan worden gegarandeerd. De meeste van deze normen zijn in overeenstemming met goede diergeneeskundige praktijken, en hoewel dit niet expliciet wordt vermeld, wordt aangenomen dat derhalve aan deze voorwaarden is voldaan in studies met een goedgekeurd diergeneesmiddel. Bijgevolg worden resultaten op basis van FECRT's als geldig en geschikt beschouwd voor de detectie van resistentie onder veldomstandigheden (op voorwaarde dat aan de voorwaarden is voldaan). Hoewel anthelmintische resistentie volgens bovenstaande studieresultaten met behulp van FECRT's werd bevestigd, moet in gedachten worden gehouden dat ten minste 25 % van de wormpopulatie resistent moet zijn om betrouwbare resultaten te verkrijgen, zodat aanvankelijk zwakke resistentie onopgemerkt kan blijven. Ondanks de beperkingen van FECRT's is dit een erkende diagnostische methode, die onder veldomstandigheden uitvoerbaar is.

Voor zover er gegevens beschikbaar waren, waren de bevindingen echter zorgwekkend. In heel Europa werden de laatste 15 jaar steeds meer gevallen van resistentie waargenomen, zoals hieronder gedetailleerder wordt besproken. Dit is met name problematisch gezien het beperkte aantal anthelmintische klassen dat is toegestaan voor de behandeling van GIT-nematoden bij schapen

³² Kaplan, R.M., Denwood, M.J., Nielsen, M.K., e.a., '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', in *Veterinary Parasitology*, 2023; 318:109936.

(benzimidazolen, macrocyclische lactonen, imidazothiazolen, aminoacetonitrilderivaten, salicylanilide). Bovendien werd door verschillende studies multiresistentie tegen alle geteste werkzame stoffen gedocumenteerd (Untersweg e.a., 2021¹⁰, Martinez-Valladares e.a., 2015³³, Geurden e.a., 2014³⁴), waardoor de beschikbare therapeutische alternatieven aanzienlijk werden beperkt. Dit werd onderbouwd in het Duitse landelijke onderzoek van Voigt e.a. (2022)¹², waarin werd aangetoond dat het gebruik van benzimidazolen of macrocyclische lactonen tegen GIT-nematoden bij schapen resulteerde in een werkzaamheidsniveau onder de noodzakelijke drempelwaarde van $\geq 90\%$.

Kaplan en Vidyashankar (2012)⁴ hebben een overzicht uitgewerkt van de wereldwijde prevalentie van anthelmintische resistentie bij verschillende doeldiersoorten. Deze verwijzingsprocedure is weliswaar gericht op de werkzaamheid van albendazol bij schapen in Europa, maar de zeer ontoereikende werkzaamheidsresultaten en de multiresistentie in niet-Europese landen zijn zorgwekkend. Hoewel de prevalentieniveaus voor resistentie in Europa in vergelijking met andere continenten en landen als veel lager werden beschreven, is resistentie tegen benzimidazool wijdverbreid. Mogelijke onderdosering, herhaald gebruik van dezelfde klasse stoffen en een ontoereikend aantal gevoelige wormen binnen een 'in refugia'-populatie hebben geleid tot de ontwikkeling van resistentie. Daarom wordt opgemerkt dat de situatie met betrekking tot resistentie tegen benzimidazolen wereldwijd sterk verschilt; in deze verwijzingsprocedure zijn echter alleen Europese gegevens in aanmerking genomen.

Bovendien heeft één vergunninghouder een overzicht verstrekt van geneesmiddelenbewakingsmeldingen van gevallen waarin sprake was van een vermoedelijk gebrek aan verwachte werkzaamheid (LEE) tegen GIT-nematoden bij schapen die in de periode van 1 januari 2015 tot en met 31 december 2024 wereldwijd met een diergeneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik met albendazol werden behandeld. Vanwege de beperkte informatie die in deze meldingen is verstrekt (over bevestigde infecties voorafgaand aan de behandeling, de bevestiging van infestatie op basis van klinische symptomen in plaats van parasitologische methoden, eventuele aanvullende behandelingen, het exacte tijdstip van succes van de behandeling en dus de vraag of er na de behandeling parasieten werden gedetecteerd als gevolg van een ontoereikende werkzaamheid of herinfectie), kon een verband met anthelmintische resistentie echter niet worden bevestigd op basis van de door deze vergunninghouder ingediende geneesmiddelenbewakingsgegevens. Hoewel er geen verdere geneesmiddelenbewakingsgegevens van bedrijven waren die een verminderde werkzaamheid meldden, moet daarnaast worden opgemerkt dat geneesmiddelenbewakingsgegevens slechts aanwijzingen kunnen geven voor mogelijke resistentie; de werkelijke omvang in het veld kan veel groter zijn, maar blijft onopgemerkt vanwege onderrapportage van dergelijke voorvallen.

Over het geheel genomen concludeerde het CVMP dat het beschikbare bewijsmateriaal weliswaar variabiliteit tussen regio's, behandelingen en meldingen van gebrek aan werkzaamheid aantoont, maar dat de collectieve gegevens wijzen op een gebrek aan consistente werkzaamheid bij de aanbevolen doses van 3,75-5 mg/kilo lg bij schapen, in combinatie met indicaties van potentiële anthelmintische resistentie. De in die studies verkregen gegevens bereikten niet altijd de aanbevolen werkzaamheidsdrempelwaarde van $\geq 90\%$ om resistentie te voorkomen. Hoewel detectie van resistentie methodologisch een uitdaging vormt, zijn er aanwijzingen dat er bij de bovengenoemde aanbevolen doseringen sprake is van behandelingsfalen, zoals aangetoond door de wetenschappelijke publicaties en de rapporten inzake geneesmiddelenbewaking. Daarom was het CVMP van mening dat

³³ Martínez-Valladares, M., Geurden, T., Bartram, D.J., e.a., 'Resistance of gastrointestinal nematodes to the most commonly used anthelmintics in sheep, cattle and horses in Spain', in *Veterinary Parasitology*, 2015; 211(3-4):228-233, doi: 10.1016/j.vetpar.2015.05.024.

³⁴ Geurden, T., Hoste, H., Jacquet, P., e.a., 'Anthelmintic resistance and multidrug resistance in sheep gastro-intestinal nematodes in France, Greece and Italy', in *Veterinary Parasitology*, 2014; 201(1-2):59-66.

hogere doses nodig zouden zijn om onder de huidige veldomstandigheden een uniform en zeker niveau van werkzaamheid te bereiken.

Werkzaamheidsgegevens na behandeling met doses van 7,5 mg albendazol/kilo lg of hoger tegen GIT-nematoden in Europa sinds 2011

In de Verenigde Staten wordt een dosis van 7,5 mg albendazol/kilo lg aanbevolen voor de behandeling van infecties met GIT-nematoden bij schapen (Plumb, 6e uitgave). In Europa zijn slechts enkele diergeneesmiddelen met albendazol met doses van 7,5 mg/kilo lg of meer toegelaten tegen GIT-nematoden bij schapen. In de studie van Esteban-Ballesteros e.a. (2017)¹⁹ werd adequate werkzaamheid bevestigd na toediening van 7,5 mg albendazol per kilo lg bij tien natuurlijk geïnfecteerde schapenboerderijen in Spanje. Daarnaast werden vóór en na behandeling allerefrequenties die overeenkomen met benzimidazolresistentie gedetecteerd bij *T. circumcincta* en *T. columbriformis*. SNP200 was aanwezig bij *T. columbriformis* op meerdere boerderijen en met een hoge frequentie vóór (tussen 48,5 en 87,8 %) en na behandeling met albendazol (gemiddelde in positieve kudde = 95,1 %), met uitzondering van één boerderij, waar een hoge werkzaamheid tussen 98,5 en 100 % werd bereikt. Interessant is dat de frequentie van SNP vóór en na behandeling op de boerderij met de laagste werkzaamheid (91,4 %) zeer laag was, wat niet correleerde met de resultaten van boerderijen met een hogere prevalentie van SNP die hogere werkzaamheidspercentages hadden. Op alle andere boerderijen met uitstekende werkzaamheid nam de prevalentie van SNP onder de individuele overlevende larven toe. Uit de resultaten bleek dat een zeer hoge werkzaamheid van bijna 100 % werd bereikt bij een dosis van 7,5 mg/kilo lg, ongeacht de prevalentie van SNP voorafgaand aan behandeling.

Dărbuş e.a. (2021)³⁵ hebben een studie gepubliceerd waarin het therapeutische effect tegen GIT-nematoden van 7,5 mg albendazol per kilo lg via orale toediening of 0,2 mg ivermectine per kilo lg via subcutane toediening bij veertig Roemeense schapen vergelijkend werd getest nadat verhoogde resistentie in het geografische gebied was gemeld. Hoewel het resistentierisico op boerderijniveau niet gedetailleerd werd beschreven, werden op groepsniveau adequate werkzaamheden van 99,84 % na behandeling met albendazol en 99,73 % na behandeling met ivermectine bereikt.

Babják e.a. (2023)³⁶ publiceerden bewijs van gebrek aan werkzaamheid na doses van 5 mg/kilo lg albendazol als eenmalige dosis of verdeeld over twee doses en toegediend met een interval van zes uur, 10 mg albendazol/kilo lg als eenmalige dosis, of 0,2 mg/kilo lg ivermectine op een zeer resistente schapenboerderij in Slowakije. In deze studie werd voorts multiresistentie in GIT-nematoden bij schapen vastgesteld. In de tweede fase van de studie werd 100 % werkzaamheid na toediening van levamisol bereikt, wat niet verrassend was omdat levamisol lange tijd niet beschikbaar was op de lokale markt en er dus geen nematoden aan deze werkzame stof werden blootgesteld.

Hoewel er slechts enkele publicaties beschikbaar zijn, illustreren de studies van Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărbuş³⁵ en Babják³⁶ in welke gevallen een verhoging van de dosering van albendazol nuttig zou zijn en in welke gevallen een dosisaanpassing geen effect meer zou hebben op de werkzaamheid. Esteban-Ballesteros e.a. (2017)¹⁹ lieten zien dat ondanks een frequentie van 48,5-87,8 % van SNP200 bij *T. columbriformis* voorafgaand aan behandeling, met een dosis van 7,5 mg albendazol/kilo lg in bijna alle groepen een zeer hoge werkzaamheid van bijna 100 % werd bereikt. Er wordt opgemerkt dat de frequenties van resistente nematoden na behandeling hoger waren vergeleken met de frequenties vóór

³⁵ Dărbuş, G., Morariu, S., Mederle, N., Ilie, M.S., Luca, I., Ciresan, A.C., 'A comparative study regarding the efficacy of anthelmintic treatment for gastrointestinal parasitism in sheep', in *Revista Română de Medicină Veterinară*, blz. 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?', in *Journal of Veterinary Research*, 19 december 2023; 67(4):575-581.

behandeling, wat wordt onderbouwd door Barrère e.a. (2012)¹⁸. Dit is overtuigend omdat bij lagere doses resistente nematoden die minder gevoelig zijn zullen overleven, terwijl deze nematoden bij hogere doses zullen worden gedood en bijna alleen resistente nematoden de behandeling zullen overleven (in voorkomend geval). Als zodanig zal de frequentie van resistente nematoden na de behandeling hoger zijn dan voorheen, omdat er alleen resistente nematoden overblijven. Om de ontwikkeling van een resistente populatie na een dergelijke behandeling te voorkomen, is verdunning met een vatbare populatie cruciaal. Daarom worden strategieën voor het behoud van vatbare parasieten in refugia, bijvoorbeeld door middel van gerichte selectieve behandeling (TST) of strategieën voor weidebeheer (bijv. verplaatsen en vervolgens doseren), toegepast om een echt verdunningseffect te bereiken met resistente nematoden na behandeling en gevoelige nematoden uit de weide, en worden zij beschouwd als een belangrijke maatregel om de ontwikkeling van resistentie te vertragen. De refugia-populatie is het aandeel van de totale populatie dat niet is blootgesteld aan anthelmintische behandeling. Dit kunnen larven op de weide en/of wormen in onbehandelde dieren zijn. Als er een verhoogd risico op resistentie bestaat, dient daarom de hoogst mogelijke dosis te worden gebruikt om de meest effectieve behandeling voor de dieren die worden behandeld te bereiken, in combinatie met strategieën zoals TST en weidebeheer. Dit werd ook aangetoond door Dărbuș e.a. (2021)³⁵ in West-Roemenië, waar een verhoogde resistentie in het geografische gebied werd gemeld. Hoewel de resistentie op boerderijniveau niet in detail werd beschreven, was de verhoogde dosis van 7,5 mg albendazol/kilo lg voldoende effectief. Babják e.a. (2023)³⁶ toonden aan dat als resistentie een bepaald niveau heeft bereikt, een dosisaanpassing geen effect had. In deze studie werd het hoge resistentieniveau bevestigd door in-vitrogegevens van de uitgekomen eitjes en de larvenontwikkelingstest, waarbij bij alle geteste doses thiabendazool zowel de uitgekomen eitjes (meer dan 90 % gemiddeld uitgekomen bij de cut-off-concentratie van 0,05 µg/ml thiabendazool) als de larven zich ontwikkelden tot larvestadium L3 (ongeveer 50 % van de larven bij een drempelconcentratie van 0,08 µg/ml thiabendazool). Daarnaast werd multiresistentie bevestigd en werd ook onvoldoende werkzaamheid tegen ivermectine aangetoond. In dit speciale geval bleek het gebruik van levamisol, dat nog nooit eerder was toegediend, een werkzaamheid van 100 % te hebben. Dit scenario illustreert enerzijds de gevolgen van decennialang te frequent gebruik van een bepaalde klasse van anthelmintica en anderzijds dat de enige oplossing om resistentie te overwinnen, de toediening is van een werkzame stof uit een klasse met een andere werkingswijze, die idealiter nog niet is gebruikt.

Algemene samenvatting van het CVMP inzake werkzaamheid/resistentie en aanbevolen dosering

De ontwikkeling van resistentie is een complex proces dat door vele factoren wordt beïnvloed. Om deze reden omvat het beheersen van het risico op resistentie een reeks onderling samenhangende maatregelen en is het begrijpelijk dat het doorvoeren van slechts één maatregel waarschijnlijk niet succesvol zal zijn.

Van de algemeen bekende bestrijdingsmaatregelen zijn de belangrijkste factoren voor het vertragen van de ontwikkeling van resistentie onder meer het voorkomen van onderdosering, het in refugia houden van vatbare populaties, parasitologische monitoring indien behandeling nodig is, beoordeling van het succes van de behandeling en het gebruik van zeer effectieve anthelmintische behandelingen. Vanwege het bekende wereldwijde probleem van resistentie tegen benzimidazolen bij kleine herkauwers werd deze verwijzingsprocedure in gang gezet om te beoordelen of met de goedgekeurde doses of lagere dosislimieten van 3,75-5 mg albendazol per kilo lg nog steeds voldoende werkzaamheid wordt bereikt in veldpopulaties van gastro-intestinale nematoden bij schapen in Europa, of dat een verhoogde dosis nodig kan zijn om een adequate werkzaamheid te verkrijgen.

Verscheidende in heel Europa gepubliceerde verslagen toonden aan dat de werkzaamheid tegen GIT-nematoden na toediening van 3,75-3,8 of 5 mg albendazol/kilo lg bij schapen onvoldoende is en wezen op resistente veldpopulaties. In het kader van deze verwijzingsprocedure werden de door de vergunninghouders verstrekte referenties beoordeeld en werd door het CVMP een onafhankelijk literatuuronderzoek uitgevoerd om het beschikbare bewijsmateriaal af te bakenen over de vraag of hogere doses albendazol gunstig kunnen zijn voor de werkzaamheid onder de huidige veldomstandigheden zonder de verdraagbaarheid bij schapen in gevaar te brengen.

Concluderend kan worden gesteld dat, op basis van de beoordeling van de beschikbare gegevens, het bewijsmateriaal de noodzaak van een aanpassing van de albendazoldosis voor de behandeling van gastro-intestinale nematoden bij schapen ondersteunde. Aangezien meldingen na toediening van doses van 7,5 mg albendazol/kilo lg of hoger zeldzaam zijn, kon uit de gepubliceerde meldingen geen definitief beeld worden afgeleid. Er werd echter wel waargenomen dat toediening van doses van 3,75-5 mg albendazol/kilo lg in talrijke gevallen tot onvoldoende werkzaamheid leidde. Resistentie tegen albendazol zou een bijdragende oorzaak kunnen zijn van de verminderde werkzaamheid. Meerdere meldingen tonen verminderde werkzaamheid bij deze lagere doses aan, wat bevestigt dat resistentie in veel regio's een significant en aanhoudend probleem is geworden.

Voorts resulteert de toediening van hogere doses albendazol in een hogere C_{max} -waarde alsmede in een hoger reductiepercentage van GIT-nematoden. Een door één van de betrokken vergunninghouders uitgevoerde dosisbevestigingsstudie liet zien dat hogere doses (7,6 mg albendazol/kilo lg) voldoende werkzaam waren tegen resistente stammen, terwijl met de conventionele dosis onvoldoende effect werd bereikt. Met uitzondering van gevallen waarbij sprake was van zeer gevorderde multiresistentie, zoals beschreven door Babják e.a. (2023)³⁶, waren er geen aanwijzingen voor behandelingsfalen na de toediening van 7,5 mg albendazol/kilo lg. Voorts is 7,5 mg/kilo lg ook de vaste dosis in de VS voor de behandeling van GIT-nematoden bij schapen en hebben de studies van Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ en Dărăbuș (2021)³⁵ bij deze dosis in Europa een werkzaamheid van bijna 100 % aangetoond, ondanks gemelde aanwezigheid van resistente nematoden in de eerstgenoemde studie. Er zijn geen meldingen opgetekend die een gebrek aan werkzaamheid aantonen na toediening van 7,5 mg albendazol/kilo lg of hogere doses, en momenteel bestaan er geen andere bedenkingen, zoals een verminderde doeldiertolerantie, die het gebruik van een dosis van 7,5 mg/kilo lg zouden uitsluiten. Daarom moet, in overeenstemming met de parasitologische beginselen voor het beheersen van het risico op het ontwikkelen van anthelmintische resistentie, de maximaal effectieve dosis worden gebruikt, die wordt gedefinieerd als de dosis waarboven geen verbetering van de werkzaamheid wordt vermoed en/of verkregen. Hoewel gegevens van Barrère e.a. (2012)¹⁸ lieten zien dat verhoogde doses albendazol die intraruminaal selectief werden toegediend resistente genotypen van *H. contortus* verrijken, moeten deze gegevens met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege de werkzaamheid van 94 % na behandeling met 45 mg albendazol per kilo lg en dus een beperkt aantal nematoden voor genotypering, wat door de auteurs zelf wordt vermeld. Bovendien bleek uit de resultaten van Leathwick en Luo (2017)²⁹ dat het gebruik van lagere doses met hoge variabiliteit een groter effect heeft op de ontwikkeling van resistentie op genetisch niveau in vergelijking met hogere doses met lage variabiliteit.

Om het risico op het ontwikkelen van resistentie tegen albendazol tot een minimum te beperken en maximale werkzaamheid te waarborgen, heeft het CVMP daarom een dosis van 7,5 mg albendazol/kilo lg aanbevolen voor de behandeling van GIT-nematoden bij schapen. Deze aanpassing optimaliseert de werkzaamheid zonder de veiligheid in gevaar te brengen en is in lijn met de beste parasitologische praktijken voor het vertragen van de ontwikkeling van anthelmintische resistentie.

Bovendien benadrukten de gegevens dat dosisaanpassing alleen niet voldoende is om resistentie op de lange termijn te beheersen. Duurzame parasietbeheersing moet aanvullende strategieën omvatten, waaronder preventie van onderdosering, instandhouding van refugia, gerichte selectieve behandeling en routinematige parasitologische monitoring. Deze maatregelen zijn essentieel om de selectie en verspreiding van resistente nematodenpopulaties te vertragen. Daarom stelde het CVMP ook voor om de productinformatie (samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter) van de diergeneesmiddelen die binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure vallen dienovereenkomstig te wijzigen en informatie op te nemen in overeenstemming met het CVMP-richtsnoer inzake de samenvatting van de productkenmerken voor antiparasitaire diergeneesmiddelen (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Voor meer informatie over de door het CVMP voorgestelde wijzigingen in de SPC-rubrieken 3.4 *Speciale waarschuwingen (QRD-sjabloon v9.1)* / 4.4 *Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is (QRD-sjabloon v8.2)* en 3.9 *Toedieningswegen en dosering (QRD-sjabloon v9.1)* / 4.9 *Dosering en toedieningsweg (QRD-sjabloon v8.2)*, zie bijlage III.

Wachttijd

De ingediende residuepletiestudies voor de albendazolbevattende diergeneesmiddelen waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft, vertoonden een aanzienlijke mate van heterogeniteit in termen van studiekwaliteit, toegediende doses (7,5, 10, 15, 16 en 16,2 mg albendazol/kilo lg), studieopzet en gebruikte analytische testmethoden. Bovendien zijn de resultaten en de conclusies die zijn getrokken uit de gegevens met betrekking tot de vaststelling van wachttijden ook heterogeen. Met uitzondering van drie residuepletiestudies in eetbare weefsels en één studie in melk (waarvan slechts een samenvatting werd verstrekt), voldoet het merendeel van de ingediende studies niet aan de huidige regelgevingsrichtsnoeren (bijv. VICH GL48 en 49). Er werden met name afwijkingen waargenomen in belangrijke aspecten van de studieopzet (aantal dieren, bemonsteringstijdstippen, lichaamsgewicht enz.) en de gebruikte analytische testmethoden. Voorts werden niet voor alle betrokken diergeneesmiddelen gedetailleerde residuepletiestudies ingediend; in sommige gevallen werden alleen samenvattingen of publicaties overgelegd waarin de essentiële informatie voor beoordeling ontbrak. In sommige gevallen lagen de verstrekte residuegegevens overwegend onder de kwantificatie- of detectielimiet (LOQ/LOD), waardoor statistische analyse van de wachttijden niet mogelijk was.

De evaluatie van de door de vergunninghouders ingediende residuegegevens leverde geen aanvullende inzichten op met betrekking tot de wachttijden binnen bestaande handelsvergunningen. De beschikbare gegevens wezen er niet op dat de goedgekeurde wachttijden een risico vormen voor de consumentenveiligheid.

De door de vergunninghouders verstrekte residuegegevens werden door het CVMP opgevraagd en beoordeeld in het kader van deze verwijzing ten behoeve van een mogelijke aanbeveling voor een nieuw doseringsschema. Aangezien de door het CVMP aanbevolen dosis voor de behandeling van GIT-nematoden echter al is goedgekeurd voor een andere indicatie van alle betrokken diergeneesmiddelen (d.w.z. er is geen dosis aanbevolen die voorheen niet was toegestaan), concludeerde het CVMP dat de aanbevolen dosis naar verwachting geen aanleiding zal geven tot extra bezorgdheid over de veiligheid van de consument en ook geen wijzigingen in de vastgestelde wachttijden noodzakelijk zal maken.

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

Doeldiergeveiligheid

Door de betrokken vergunninghouders werd een grote gegevensverzameling over doeldiergeveiligheid bij schapen ingediend. Eén vergunninghouder verstreekte propriëtaire gegevens en het samenvattend verslag van het CVMP uit 2004 over albendazol (met extrapolatie naar alle herkauwers), en een andere vergunninghouder verwees naar gepubliceerde literatuur en verstreekte een uitgebreide samenvatting waarin mogelijke zorgen over de veiligheid van doeldieren werden behandeld.

Beschikbare studies naar doeldiergeveiligheid hebben betrekking op eenmalige toedieningen van albendazol in doses tot 500 mg/kilo lg. Een eenmalige toediening van albendazol in doses tot 37,5 mg/kilo lg bij schapen werd goed verdragen. Zelfs bij overdosisniveaus van 100 mg/kilo lg werd albendazol goed verdragen, zonder dat er macroscopische pathologische afwijkingen of histopathologische veranderingen werden gemeld. Hogere doses van 200 of 500 mg/kilo lg leken echter de veiligheidsmarge voor albendazol (waargenomen sterfte tot 100 %) te overschrijden.

De reproductieveiligheid werd onderzocht in drie studies (waarvan alleen samenvattingen zijn verstrekt), waarbij ooien werden behandeld met doses tot 15 mg/kilo lg. In twee van deze studies deden zich geen afwijkingen voor bij lammeren en werden geen verschillen in lammerpercentages ten opzichte van de onbehandelde controlegroep beschreven. In één van deze studies werden ooien echter in verschillende stadia van de zwangerschap behandeld, met enkele zeldzame bijwerkingen tot gevolg, waaronder aangeboren afwijkingen en een hogere incidentie van doodgeboren lammeren.

Daarnaast werden in ontwikkelingsstudies bij schapen ook misvormingen waargenomen, waaronder viscerale, craniofaciale en botdefecten (samenvattend verslag van CVMP, 2004). Diergeneesmiddelen met albendazol omvatten echter een overeenkomstige contra-indicatie dat albendazol niet mag worden gebruikt bij drachtige dieren, zodat dit aspect adequaat is aangepakt. De vruchtbaarheid van rammen werd ook onderzocht bij een albendazoldosis tot 15 mg/kilo lg, zonder dat effecten op de spermakwaliteit werden waargenomen (vruchtbaarheidsstudie bij rammen, 1977).

In een aanvullende studie naar doeldiergeveiligheid kregen twee groepen van zes schapen van 9 maanden oud drie keer de aanbevolen dosis van 7,5 mg/kilo lg en de andere groep vijf keer de aanbevolen dosis (respectievelijk 22,5 en 37,5 mg/kilo lg) van een albendazol bevattend diergeneesmiddel. Er werden geen bijwerkingen of ongewenste reacties gemeld bij onderzoek 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 en 120 uur na de behandeling (alleen een samenvatting versterkt).

Hoewel de beschikbare tolerantieonderzoeken bij de doeldiersoort gedateerd zijn, zijn exponentieel hogere doses dan de toegestane doses onderzocht en lieten deze geen tekenen van intolerantie zien. Dit wijst op een ruime veiligheidsmarge, die wordt toegeschreven aan de grotere selectieve affiniteit van albendazol voor parasitair bèta-tubuline dan voor bèta-tubuline van zoogdieren.

Over het geheel genomen concludeerde het CVMP dat de aanbeveling voor een dosis van 7,5 mg/kilo lg voor gebruik bij de doeldiersoort – schapen – geen aanleiding geeft tot bezorgdheid met betrekking tot doeldiergeveiligheid. Deze conclusie wordt verder ondersteund door het feit dat een dosis van 7,5 mg/kilo lg reeds is goedgekeurd voor de behandeling van *Fasciola hepatica* bij schapen voor alle diergeneesmiddelen waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft.

Gebruikersveiligheid

De vergunninghouder heeft geen toxicologische studies met betrekking tot gebruikersveiligheid of een herziene risicobeoordeling voor gebruikers ingediend, aangezien dit niet binnen de reikwijdte van de vragen van het CVMP in deze verwijzingsprocedure viel. De veiligheidsaspecten die in aanmerking

moeten worden genomen bij de baten-risicobeoordeling voor diergeneesmiddelen omvatten echter ook gebruikersveiligheid.

Aangezien de aanbevolen dosis van 7,5 mg albendazol/kilo lg bij schapen voor GIT-nematoden al is toegelaten voor alle diergeneesmiddelen waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft voor een andere indicatie (namelijk voor de behandeling van leverbotten bij schapen), is de veiligheid voor de gebruiker reeds beoordeeld en gedekt door bestaande producttoelatingen. Daarom worden geen aanvullende bedenkingen met betrekking tot de veiligheid voor de gebruiker verwacht in verband met een verhoogde dosis tot 7,5 mg/kilo lg voor de behandeling van GIT-nematoden.

Milieuveiligheid

Er werden reacties ontvangen van drie vergunninghouders die een milieurisicobeoordeling met bijbehorende studies en referenties indienden. De ingediende gegevens werden door het CVMP beoordeeld in termen van wetenschappelijke validiteit en geschiktheid op grond van de regelgeving met betrekking tot de onderzoeksvereisten en de milieurisicobeoordelingsvereisten overeenkomstig de huidige richtsnoeren. Daarom werden bij de CVMP-beoordeling alleen gegevens gebruikt uit betrouwbare en valide studies die aan deze criteria voldeden.

Op basis van de door de vergunninghouders verstrekte gegevens werd geen risico voor het aquatische milieu vastgesteld, maar er kon wel een risico voor het terrestrische milieu en specifiek voor mestfauna worden afgebakend op basis van het gebruik van albendazol bij schapen volgens het in deze procedure aanbevolen doseringsschema (7,5 mg/kilo lg, eenmalige dosis).

De door de vergunninghouders ingediende milieurisicobeoordelingsgegevens werden door het CVMP beoordeeld, aangezien in het kader van deze verwijzing om het verstrekken van de gegevens werd verzocht voor het geval het Comité een nieuwe dosis zou aanbevelen. Aangezien de door het CVMP aanbevolen dosis voor GIT-indicaties echter al is goedgekeurd bij alle betrokken diergeneesmiddelen voor een andere indicatie (d.w.z. er is geen dosis aanbevolen die voorheen niet was toegestaan), heeft het CVMP de milieurisicobeoordelingsgegevens in het kader van deze verwijzingsprocedure niet verder in overweging genomen en geconcludeerd dat er voor de voorgestelde dosis geen andere milieurisico's zijn vastgesteld dan die welke reeds bekend zijn.

Baten-risicoverhouding

Direct therapeutisch voordeel

Albendazol is een gevestigd breedspectrumanthelminticum uit de benzimidazooklasse. Het werkingsmechanisme ervan is goed gekarakteriseerd en omvat de selectieve binding van β -tubuline in gevoelige helminten, wat leidt tot verstoring van de vorming van microtubuli, verminderde glucoseopname, energie-depletie en afsterfte van de parasieten.

Het middel wordt gebruikt voor de behandeling van verschillende intestinale parasitaire infecties, waaronder gastro-intestinale infecties met rondwormen, longwormen, lintwormen en volwassen leverbotten.

Diergeneesmiddelen die albendazol bevatten en binnen het toepassingsgebied van deze verwijzing vallen, worden al tientallen jaren bij schapen doeltreffend gebruikt voor de behandeling van een breed scala aan infecties met gastro-intestinale nematoden.

Bijkomende voordelen

Geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die albendazol bevatten, worden goed verdragen en veroorzaken geen ernstige systemische bijwerkingen bij de doeldiersoort, schapen.

Risicobeoordeling

Kwaliteit viel niet binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure en werd daarom niet specifiek beoordeeld.

Voor de diergeneesmiddelen waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft, is een risico vastgesteld dat wijst op een ongeschikt doseringsschema, d.w.z. te lage doses in verhouding tot hun indicatie tegen gastro-intestinale nematoden.

Het risico op een ongeschikt doseringsschema is verbonden met een verhoogd risico op de ontwikkeling van anthelmintische resistentie. Anthelmintische resistentie tegen albendazol is goed beschreven.

Over het geheel genomen zal de aanpassing van de dosis tot 7,5 mg albendazol/kilo lg bij de doeldiersoort – schapen – voor de behandeling van gastro-intestinale nematoden op basis van de beschikbare gegevens naar verwachting geen gevolgen hebben voor de veiligheid van de doeldieren, de veiligheid van de gebruiker of de veiligheid van de consument, en zal deze wijzigingen ook geen nieuwe milieuveiligheidsproblemen met zich meebrengen. Deze conclusie wordt verder ondersteund door het feit dat een dosis van 7,5 mg albendazol/kilo lg al in alle betrokken diergeneesmiddelen is goedgekeurd voor een andere indicatie, d.w.z. voor de behandeling van *Fasciola hepatica* bij schapen.

Maatregelen voor het beheersen of beperken van risico's

Door de dosis aan te passen naar 7,5 mg albendazol per kilo lg bij schapen voor de behandeling van gastro-intestinale nematoden, worden de risico's in verband met een gebrek aan werkzaamheid verminderd en wordt de ontwikkeling van anthelmintische resistentie geacht te worden vertraagd.

Aanvullende risicobeheermaatregelen zijn de opname van waarschuwingen in de productinformatie om aanvullende strategieën aan te geven, waaronder preventie van onderdosering, instandhouding van refugia, gerichte selectieve behandeling en routinematige parasitologische monitoring. Deze maatregelen zijn essentieel om de selectie en verspreiding van resistente nematodenpopulaties te vertragen.

Aangezien de aanbevolen dosis van 7,5 mg albendazol/kilo lg bij alle betrokken diergeneesmiddelen voor een andere indicatie al is goedgekeurd, werden verdere risicobeperkende maatregelen met betrekking tot consumentenveiligheid, doeldiergeveiligheid, gebruikersveiligheid of milieuveiligheid bovendien niet noodzakelijk geacht.

Eventuele reeds in de productinformatie van de betreffende diergeneesmiddelen opgenomen risicobeperkende maatregelen blijven van kracht.

Evaluatie van de algehele baten-risicoverhouding

Diergeneesmiddelen die albendazol als enige werkzame stof bevatten en worden aangeboden als orale suspensie, worden geacht effectief te zijn tegen verschillende parasieten bij de doeldiersoort schaaap.

Albendazol is een breedspectrumanthelminticum uit de benzimidazoolklasse. Net als bij elk ander anthelminticum moet albendazol voorzichtig worden gebruikt en alleen wanneer dit medisch

noodzakelijk is. Bovendien moeten onnodig gebruik, overmatig lange behandelingsperioden en onderdosering worden vermeden.

Over het geheel genomen concludeerde het CVMP na de beoordeling van alle beschikbare gegevens dat onder de huidige Europese veldomstandigheden de goedgekeurde albendazoldoses of lagere dosislimieten van 3,75-5,0 mg/kilo lg voor de behandeling van maag-darmnematoden bij schapen niet langer een consistente en betrouwbare werkzaamheid waarborgen en kunnen bijdragen tot verdere ontwikkeling van resistentie tegen albendazol. Daarom wordt een aanpassing van de dosis naar 7,5 mg albendazol/kilo lg noodzakelijk geacht om een effectieve behandeling voor de bovengenoemde indicatie te waarborgen en om bij te dragen aan het vertragen van de ontwikkeling van anthelmintische resistentie.

Daarnaast wordt aanbevolen om als aanvullende risicobeheermaatregel passende waarschuwingen in de productinformatie op te nemen om het ontstaan en de verspreiding van resistente nematodenpopulaties verder te beperken.

De aanbevolen dosis van 7,5 mg albendazol/kilo lg is reeds goedgekeurd voor een andere indicatie bij alle betrokken diergeneesmiddelen, en er zijn geen nieuwe risico's vastgesteld met betrekking tot doeldiergeveiligheid, consumentenveiligheid, gebruikersveiligheid of milieubescherming.

Conclusie inzake de baten-risicobalans

Na bestudering van de redenen voor de verwijzingsprocedure en de beschikbare gegevens, met inbegrip van de door de vergunninghouders verstrekte gegevens, concludeerde het CVMP dat voor de betrokken diergeneesmiddelen de algehele baten-risicobalans positief blijft, op voorwaarde dat de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht (zie bijlage III).

Redenen voor de wijziging van de productinformatie (samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter)

Overwegende hetgeen volgt:

- Het CVMP heeft de verwijzingsprocedure krachtens artikel 82 van Verordening (EU) 2019/6 voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die albendazol als enige werkzame stof bevatten en worden geleverd in de vorm van orale suspensie met doses of lagere dosislimieten van 3,75-5 mg albendazol per kilogram lichaamsgewicht (kilo lg) onder de loep genomen om een adequate werkzaamheid tegen gastro-intestinale nematoden bij schapen te waarborgen en tegelijkertijd het risico op ontwikkeling van resistentie tegen albendazol te beperken.
- Het CVMP heeft de beschikbare gegevens beoordeeld ter ondersteuning van het doseringsschema, de residuepletie, het milieurisico, de doeldiergeveiligheid en het risico op antiparasitaire resistentie.
- Het CVMP merkte op dat diergeneesmiddelen die albendazol als enige werkzame stof bevatten en worden geleverd als orale suspensie voor schapen, al tientallen jaren zijn toegelaten.
- Het CVMP stelde dat albendazol een breedspectrumanthelminticum uit de benzimidazoolklasse is. Diergeneesmiddelen die albendazol bevatten worden al tientallen jaren op grote schaal gebruikt bij runderen, schapen, geiten, varkens, konijnen, vogels, honden en katten. Bij herkauwers, en met name bij schapen, worden albendazolbevattende diergeneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van gastro-intestinale (GIT) nematoden, longwormen, lintwormen en volwassen leverbotten. In heel Europa is echter melding gemaakt van opkomende resistentie tegen benzimidazolen onder GIT-nematoden bij schapen.

- Het CVMP is nagegaan welk doseringsschema (dosering, doseringsinterval en behandelingsduur) geschikt zou zijn voor diergeneesmiddelen met doses of lagere dosislimieten van 3,75-5 mg albendazol/kilo lg, om voldoende werkzaamheid tegen gastro-intestinale nematoden bij schapen te waarborgen en tegelijkertijd het risico op het ontwikkelen van albendazolresistentie te beperken.
- In het licht van de bovenstaande overwegingen en op basis van de beschikbare gegevens concludeerde het CVMP dat de doses van de betrokken diergeneesmiddelen moeten worden herzien.
- Om het risico op de ontwikkeling van resistentie tegen albendazol tot een minimum te beperken en een maximale werkzaamheid te waarborgen, heeft het CVMP een dosis van 7,5 mg albendazol/kilo lg aanbevolen voor de behandeling van gastro-intestinale nematoden bij schapen. Deze aanpassing optimaliseert de werkzaamheid zonder de veiligheid in gevaar te brengen en is in lijn met de beste parasitologische praktijken voor het vertragen van de ontwikkeling van anthelmintische resistentie.
- De aanpassing van de dosis naar 7,5 mg albendazol/kilo lg bij de doeldiersoort – schapen – voor de behandeling van gastro-intestinale nematoden vanwege resistentieproblemen zal naar verwachting geen gevolgen hebben voor de veiligheid van de doeldieren, gebruikers en consumenten, noch nieuwe milieurisico's met zich meebrengen. Deze conclusie wordt verder ondersteund door het feit dat een dosis van 7,5 mg albendazol/kilo lg al is goedgekeurd bij alle betrokken diergeneesmiddelen voor een andere indicatie, namelijk voor de behandeling van *Fasciola hepatica* bij schapen.
- Het CVMP achtte het nuttig om aanvullende informatie op te nemen, in de vorm van passende waarschuwingen als aanvullende risicobeheermaatregel om het ontstaan en de verspreiding van resistente nematodenpopulaties verder te beperken.

Advies van het CVMP

Het CVMP is daarom van mening dat de baten-risicoverhouding van diergeneesmiddelen die albendazol als enige werkzame stof bevatten en worden geleverd als orale suspensie voor schapen gunstig blijft, mits de in bijlage III beschreven wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CVMP adviseert derhalve de voorwaarden van de handelsvergunningen voor diergeneesmiddelen die albendazol als enige werkzame stof bevatten en worden geleverd als orale suspensie voor schapen te wijzigen.

Bijlage III

Wijzigingen in de desbetreffende rubrieken van de productinformatie

NB:

Deze wijzigingen in de desbetreffende rubrieken van de productinformatie zijn het resultaat van de verwijzingsprocedure.

Wijzigingen in de desbetreffende rubrieken van de productinformatie

De huidige productinformatie moet worden gewijzigd (door toevoeging, vervanging of verwijdering van tekst waar nodig) conform de overeengekomen bewoordingen die hieronder worden weergegeven.

A. Samenvatting van de productkenmerken

3.4 Speciale waarschuwingen (QRD-sjabloon v9.1) / 4.4 Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is (QRD-sjabloon v8.2)

Het volgende advies wordt toegevoegd aan alle diergeneesmiddelen en de bestaande verouderde formulering wordt (in voorkomend geval) vervangen door deze tekst:

Onnodig gebruik van antiparasitaire diergeneesmiddelen kan de resistentieselectiedruk verhogen en tot verminderde werkzaamheid leiden. De beslissing om het diergeneesmiddel te gebruiken moet gebaseerd zijn op een bevestiging van de parasitaire soort en belasting, dan wel van het risico op infectie op basis van de epidemiologische kenmerken ervan, voor elke kudde.

Herhaald gebruik gedurende een langere periode, met name bij gebruik van dezelfde klasse van stoffen, verhoogt het risico op resistentieontwikkeling. Binnen een kudde is het essentieel om gevoelige refugia te behouden om dat risico te verminderen. Systematisch toegepaste intervalbehandeling en behandeling van een hele kudde moeten worden vermeden. In plaats daarvan dienen, indien haalbaar, alleen geselecteerde individuele dieren of subgroepen te worden behandeld (gerichte selectieve behandeling). Dit moet worden gecombineerd met passende maatregelen op het gebied van veehouderij en weidebeheer. Voor elke specifieke kudde dient advies te worden ingewonnen bij de verantwoordelijke dierenarts.

Resistentie tegen benzimidazolen (waaronder albendazol) is gemeld bij *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* en *Trichostrongylus spp.* onder kleine herkauwers in heel Europa. Multiresistentie tegen benzimidazolen, imidazothiazolen en macrocyclische lactonen is gemeld in *H. contortus*, evenals resistentie tegen alle benzimidazolen.

Bij het gebruik van dit diergeneesmiddel dient rekening te worden gehouden met lokale informatie over gevoeligheid van de doelparasieten, voor zover die beschikbaar is.

Het wordt aanbevolen om gevallen van vermoedelijke resistentie nader te onderzoeken met behulp van een geschikte diagnostische methode (bijv. de fecale eitellingreductietest).

Bevestigde resistentie moet worden gemeld aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het middel of aan de bevoegde autoriteiten.

3.9 Toedieningswegen en dosering (QRD-sjabloon v9.1) / 4.9 Dosering en toedieningsweg (QRD-sjabloon v8.2)

Bij alle diergeneesmiddelen wordt het huidige doseringsschema voor de behandeling van gastro-intestinale nematoden bij schapen vervangen door de volgende formulering:

Schapen:

Gastro-intestinale nematoden: 7,5 mg albendazol per kilogram lichaamsgewicht in één enkele behandeling.

Indien in de productinformatie van bepaalde diergeneesmiddelen specifieke soorten nematoden worden vermeld, dienen deze te worden gehandhaafd.

Indien van toepassing moeten specifieke aanbevelingen voor het doseringsschema voor leverbotten en longwormen worden gehandhaafd.

Het volgende advies wordt toegevoegd aan alle diergeneesmiddelen en de bestaande verouderde formulering wordt (in voorkomend geval) vervangen door deze tekst:

Onderdosering kan leiden tot ineffectief gebruik en kan de ontwikkeling van resistentie bevorderen.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

De nauwkeurigheid van het doseringshulpmiddel moet grondig worden gecontroleerd.

C. Bijsluiter

6. Speciale waarschuwingen (QRD-sjabloon v9.0) / 12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN) (QRD-sjabloon v8.2)

Speciale waarschuwingen: (QRD-sjabloon v9.0) / Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:
(QRD-sjabloon v8.2)

Het volgende advies wordt toegevoegd aan alle diergeneesmiddelen en de bestaande verouderde formulering wordt (in voorkomend geval) vervangen door deze tekst:

Onnodig gebruik van antiparasitaire diergeneesmiddelen kan de resistentieselectiedruk verhogen en tot verminderde werkzaamheid leiden. De beslissing om het diergeneesmiddel te gebruiken moet gebaseerd zijn op een bevestiging van de parasitaire soort en belasting, dan wel van het risico op infectie op basis van de epidemiologische kenmerken ervan, voor elke kudde.

Herhaald gebruik gedurende een langere periode, met name bij gebruik van dezelfde klasse van stoffen, verhoogt het risico op resistentieontwikkeling. Binnen een kudde is het essentieel om gevoelige refugia te behouden om dat risico te verminderen. Systematisch toegepaste intervalbehandeling en behandeling van een hele kudde moeten worden vermeden. In plaats daarvan dienen, indien haalbaar, alleen geselecteerde individuele dieren of subgroepen te worden behandeld (gerichte selectieve behandeling). Dit moet worden gecombineerd met passende maatregelen op het gebied van veehouderij en weidebeheer. Voor elke specifieke kudde dient advies te worden ingewonnen bij de verantwoordelijke dierenarts.

Resistentie tegen benzimidazolen (waaronder albendazol) is gemeld bij *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* en *Trichostrongylus spp.* onder kleine herkauwers in heel Europa. Multiresistentie tegen benzimidazolen, imidazothiazolen en macrocyclische lactonen is gemeld in *H. contortus*, evenals resistentie tegen alle benzimidazolen.

Bij het gebruik van dit diergeneesmiddel dient rekening te worden gehouden met lokale informatie over gevoeligheid van de doelparasieten, voor zover die beschikbaar is.

Het wordt aanbevolen om gevallen van vermoedelijke resistentie nader te onderzoeken met behulp van een geschikte diagnostische methode (bijv. de fecale eitellingreductietest).

Bevestigde resistentie moet worden gemeld aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het middel of aan de bevoegde autoriteiten.

8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen (QRD-sjabloon v9.0) / **8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK** (QRD-sjabloon v8.2)

Bij alle diergeneesmiddelen wordt het huidige doseringsschema voor de behandeling van gastro-intestinale nematoden bij schapen vervangen door de volgende formulering:

Schapen:

Gastro-intestinale nematoden: 7,5 mg albendazol per kilogram lichaamsgewicht in één enkele behandeling.

Indien in de productinformatie van bepaalde diergeneesmiddelen specifieke soorten nematoden worden vermeld, dienen deze te worden gehandhaafd.

Indien van toepassing moeten specifieke aanbevelingen voor het doseringsschema voor leverbotten en longwormen worden gehandhaafd.

Het volgende advies wordt toegevoegd aan alle diergeneesmiddelen en de bestaande verouderde formulering wordt (in voorkomend geval) vervangen door deze tekst:

Onderdosering kan leiden tot ineffectief gebruik en kan de ontwikkeling van resistentie bevorderen.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

De nauwkeurigheid van het doseringshulpmiddel moet grondig worden gecontroleerd.