

Vedlegg I

Liste over nasjonalt godkjente legemidler til dyr

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Østerrike	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Østerrike	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Bulgaria	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Bulgaria	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Bulgaria	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Bulgaria	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	Albendazol	25 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau, geit	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Bulgaria	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Bulgaria	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Kroatia	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Kroatia	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Kroatia	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Kypros	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναϊώρημα	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau, geit	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Kypros	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Kypros	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Tsjekkia	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Tsjekkia	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	Albendazol	25 mg/ml	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk
Tsjekkia	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk
Tsjekkia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Tsjekkia	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Tsjekkia	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Danmark	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	Albendazol	19 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Danmark	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Estland	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Estland	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Frankrike	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Frankrike	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	Albendazol	19 mg/ml	mikstur, suspensjon	sau, geit	oral bruk
Tyskland	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Tyskland	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Hellas	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	Albendazol	5 mg/100 ml	mikstur, suspensjon	storfe (calf), sau, geit	oral bruk
Hellas	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	Albendazol	25 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Hellas	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Hellas	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Hellas	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Hellas	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	mikstur, suspensjon	storfe (calf), sau, geit	oral bruk
Hellas	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau, geit	oral bruk
Hellas	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	Albendazol	19 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe (calf), sau, geit	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Hellas	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau, geit	oral bruk
Hellas	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	Albendazol	25 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau, geit	oral bruk
Ungarn	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	Albendazol	25 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Ungarn	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Ungarn	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Ungarn	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	Albendazol	19 mg/ml	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk
Ungarn	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	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk
Ungarn	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homoksor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Irland	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	Albendazol	25 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Irland	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Irland	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogane SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazol	25 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Irland	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Irland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Irland	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Irland	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	Albendazol	25 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Irland	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Irland	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Italia	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	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 50 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	Albendazol	50 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Italia	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Italia	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Italia	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 19 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	Albendazol	19 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Italia	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Italia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Italia	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelform	Dyrearter	Tilførselsveier
Latvia	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Latvia	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Litauen	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Litauen	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Norge	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
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	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk
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	mikstur, suspensjon	sau, geit	oral bruk
Romania	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Romania	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	Albendazol	25 mg/ml	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Romania	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau, geit, wild ruminants	oral bruk
Romania	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	Albendazol	25 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau, geit	oral bruk
Romania	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Romania	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Romania	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau, geit	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Romania	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau, geit, kamel	oral bruk
Romania	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau, geit	oral bruk
Romania	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Slovakia	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Slovakia	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Slovakia	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	Albendazol	19 mg/ml	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Slovakia	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Slovakia	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	Albendazol	25 mg/ml	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk
Slovenia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Slovenia	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Spania	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	Albendazol	100 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Spania	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensió oral para ovino	Albendazol	25 mg/ml	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk
Spania	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensió oral	Albendazol	20 mg/ml	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk
Spania	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensió oral para ovino	Albendazol	28.5 mg/ml	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk
Spania	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	Albendazol	19 mg/ml	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk
Spania	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensió oral para ovino y caprino	Albendazol	20 mg/ml	mikstur, suspensjon	sau, geit	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Spania	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Sverige	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	Albendazol	19 mg/ml	mikstur, suspensjon	sau	oral bruk
Storbritannia (Nord-Irland)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	Albendazol	25 mg/ml	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Storbritannia (Nord-Irland)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	Albendazol	10 % w/v	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Storbritannia (Nord-Irland)	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Medlemsstat EU/EØS	Innehaver av markedsføringstillatelsen	Navn	INN	Styrke	Legemiddelfor m	Dyrearte r	Tilførselsvei
Storbritannia (Nord-Irland)	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Storbritannia (Nord-Irland)	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Storbritannia (Nord-Irland)	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	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk
Storbritannia (Nord-Irland)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	Albendazol	2.5 % w/v	mikstur, suspensjon	storfe, sau	oral bruk

Vedlegg II

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring av produktinformasjonen

Generell oppsummering av den vitenskapelige vurderingen av veterinærpreparater som inneholder albendazol som eneste virkestoff presentert som injeksjonsvæsker, suspensjon, til sau (se vedlegg I)

Innledning

Albendazol er et bredspektret anthelmintikum i benzimidazolklassen. Hos mottakelige parasitter virker benzimidazoler ved å forstyrre det intracellulære mikrotubulære transportsystemet gjennom selektiv binding til og skade på tubulin, noe som hindrer polymerisering av tubulin og hemmer dannelsen av mikrotubuli (Plumb, 2005)¹.

Veterinærpreparater som inneholder albendazol, har vært mye brukt i flere tiår hos storfe, sau, geit, svin, kanin, fugl, hund og katt. Hos drøvtyggere, og særlig hos sau, brukes det veterinærpreparater som inneholder albendazol til behandling av nematoder, lungeorm, bendelorm og voksne leverikter i mage-tarm-kanalen. Det er imidlertid rapportert om økende resistens mot benzimidazoler over hele Europa hos nematoder i mage-tarm-kanalen hos sauer (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

I forbindelse med en nylig gjennomført desentralisert prosedyre (ES/V/0431/001/DC) i henhold til artikkel 18 i forordning (EU) 2019/6 er det blitt konstatert at det finnes flere veterinærpreparater på markedet, herunder «Valbazen 1,9 % Suspension zum Eingeben für Schafe», referanseproduktet i den nevnte desentraliserte prosedyren, som er indisert for behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau med doser eller nedre dosegrenser på 3,75–5 mg albendazol/kg kroppsvekt. Faktisk tyder en rekke vitenskapelige publikasjoner på at doser på opptil 5 mg albendazol/kg kroppsvekt kan utgjøre en alvorlig risiko for utilstrekkelig effekt mot nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Claerebout *et al.*, 2020⁶, Domke *et al.*, 2012a⁷, Höglund *et al.*, 2022⁸, Kowal *et al.*, 2016⁹, Scheuerle *et al.*, 2009⁵, Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Vineer *et al.*, 2020¹¹, Voigt *et al.*, 2022¹²), og dessuten for seleksjon for albendazolresistens i sammenheng med den benzimidazolresistensen som allerede finnes hos nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau i Europa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Videre har Tyskland konstatert at dosene med albendazol i veterinærpreparater mot nematoder i mage-tarmkanalen hos sau varierer i EU, og ligger mellom 3,75 og 15 mg albendazol pr. kg kroppsvekt.

Av de ovennevnte grunnene anså Tyskland det som nødvendig å gjennomgå veterinærpreparater som inneholder albendazol som eneste virkestoff, i form av orale suspensjoner og beregnet på behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau, med doser eller nedre dosegrenser på 3,75–5 mg albendazol/kg kroppsvekt. Tyskland henviste derfor saken til byråets komité for veterinærpreparater (CVMP) i henhold til artikkel 82 i forordning (EU) 2019/6, i Unionens interesse.

Formålet med denne gjennomgangen var å sikre en trygg og effektiv bruk av disse veterinærpreparatene og å unngå unødvendige risikoer knyttet til utvikling av resistens hos parasitter. I tillegg anså Tyskland det som nødvendig å vurdere studier av restkonsentrasjoner, studier av sikkerhet for mål dyr og miljø sikkerhetsstudier, ettersom en eventuell økning i den anbefalte dosen kan få konsekvenser for forbrukernes sikkerhet, sikkerheten for mål dyr og miljø sikkerheten.

Sammendrag av den vitenskapelige evalueringen

I denne prosedyren skulle komiteen vurdere hvilken tilførselsplan (dvs. doseringsstyrke, doseringsintervall og behandlingsvarighet) for albendazol som kreves for de aktuelle veterinærpreparatene for å sikre tilstrekkelig effekt mot nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau, samtidig som risikoen for utvikling av resistens mot albendazol ble begrenset. Dersom det ble ansett som nødvendig å endre doseringsregimet, måtte det også tas hensyn til fastsettelse av en tilstrekkelig tilbakeholdelsestid for sauer og til vurdering av den potensielle effekten av den nye anbefalte dosen på sikkerheten for mål dyrene samt miljørisikovurderingen for de aktuelle veterinærpreparatene. I tillegg til denne anmodningen anså CVMP det som nødvendig å vurdere også de potensielle konsekvensene for brukersikkerheten av eventuelle foreslåtte endringer i tilførselsplanen.

Ti innehavere av markedsføringstillatelse (MAH-er) har sendt inn svar på CVMPs spørreskjema i forbindelse med denne henvisningsprosedyren. Mens noen innehavere av markedsføringstillatelse framlagde omfattende dokumentasjon, litteraturpakker og sammendrag, ga andre bare begrenset informasjon, hovedsakelig begrenset til den kvalitative og kvantitative sammensetningen av deres veterinærpreparater.

En betydelig andel av de framlagte interne og publiserte studiene ble utført for mer enn 15–20 år siden og gjenspeilte de vitenskapelige standardene, parasittenes følsomhetsmønstre og resistenssituasjonen som gjaldt på tidspunktet for den opprinnelige godkjenningen. Derimot fantes det relativt få feltstudier som spesifikt undersøkte den aktuelle effekten av albendazol ved godkjente doser.

For å legge til rette for en kritisk vurdering og støtte fastsettelsen av en effektiv dose har CVMP funnet ytterligere referanser i den publiserte litteraturen.

På grunn av bekymringer knyttet til den begrensede relevansen av historiske data er det bare litteratur og feltstudier (herunder feltstudier for dosebestemmelse og dosebekreftelse) som er publisert eller gjennomført fra og med 2011, som er tatt i betraktning ved vurderingen av effekten i dagens situasjon, herunder de tilleggsreferansene som CVMP har identifisert. Ettersom vurderingen hadde som mål å evaluere den nåværende effekten av albendazol ved doser eller nedre dosegrenser på 3,75–5 mg/kg kroppsvekt i lys av økende resistens, begrenset CVMP sin vurdering til data som er innhentet i løpet av de siste 15 årene. Selv om det ikke er definert noen formelt på forhånd fastsatt periode for antiparasittiske veterinærpreparater, i motsetning til antibiotika som det er angitt en 5-årsgrense for i CVMP-veiledningen om vurdering av risikoen for folkehelsen fra antimikrobiell resistens på grunn av bruk av et antimikrobielt veterinærpreparat hos dyrearter bestemt til næringsmiddelproduksjon

(EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³, søkte CVMP å oppnå en balanse mellom alder og vitenskapelig relevans av tilgjengelig evidens, samtidig som det ble unngått utelukkelse av et for stort antall referanser. Dette førte til at man ble enige om en tidsramme på 15 år.

Historiske data ble ansett som nyttige for å karakterisere farmakokinetikk, sikkerhet og generelle effektmønstre, men hadde begrenset relevans for vurderingen av dagens effekt og resistens.

CVMP vurderte dataene som var framlagt av innehaverne av markedsføringstillatelse samt tilleggsstoffer fra litteraturen som CVMP hadde funnet fram, for veterinærpreparater som inneholder albendazol i form av orale suspensjoner godkjent for behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau, i doser eller med nedre dosegrenser på 3,75–5 mg/kg kroppsvekt.

Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Åtte innehavere av markedsføringstillatelse oppga den kvalitative og kvantitative sammensetningen av sine veterinærpreparater, og sju av dem framlagde også de tilhørende produktspesifikasjonene.

Selv om formuleringene av veterinærpreparatene er forskjellige når det gjelder hjelpestoffssammensetning og spesifikasjoner, inneholder alle veterinærpreparatene det samme virkestoffet og administreres via samme administrasjonsvei.

De fleste av de oppførte hjelpestoffene ble generelt ansett som farmakologisk inaktive, dvs. at det ikke ble identifisert noen hjelpestoffer i de oppgitte sammensetningene som påvirker biotilgjengeligheten etter oral administrering. På bakgrunn av dette var det ikke forventet at disse hjelpestoffene ville påvirke absorpsjon, distribusjon, metabolisme eller utskillelse av virkestoffet, eller utøve vesentlige formuleringsrelaterte effekter på biotilgjengelighet og farmakokinetikk.

I og med de kjente egenskapene til visse hjelpestoffer som finnes i enkelte formuleringer, kan imidlertid en potensiell effekt på den farmakokinetiske profilen ikke utelukkes fullstendig. De aktuelle formuleringene har imidlertid vært markedsført i mange år og understøttes i noen tilfeller av produktspesifikke farmakokinetiske data (se avsnitt om farmakokinetikk nedenfor).

I og med den omfattende tilstedeværelsen av disse veterinærpreparatene på markedet, var det ikke forventet at en eventuell påvirkning av farmakokinetikken knyttet til hjelpestoffene ville gi seg utslag i en klinisk relevant effekt på effekten. De observerte forskjellene i hjelpestoffssammensetningen ble derfor ikke ansett å ha noen klinisk relevant innvirkning på den systemiske eksponeringen, og CVMP anså det som vitenskapelig begrunnet å fastsette og anvende en enhetlig tilførselsplan for alle formuleringer av veterinærpreparater. Selv om ikke alle innehavere av markedsføringstillatelse oppga sammensetningen og spesifikasjonene for sine veterinærpreparater, forventes det ikke at mangelen på disse opplysningene vil påvirke den samlede vurderingen eller de konklusjonene som er trukket.

Farmakokinetikk

Fem innehavere av markedsføringstillatelse har sendt inn opplysninger om farmakokinetikken til albendazol gitt peroralt, bestående av egne data og referanser fra publisert vitenskapelig litteratur. Generelt sett var de egne studiene relativt gamle, noe som stemmer overens med at veterinærpreparater som inneholder albendazol, har vært godkjent siden 1960-årene. Studienes alder har imidlertid generelt ingen innvirkning på et stoffs farmakokinetikk. Det er bare analysemetodene som kan ha blitt forbedret over tid. De dataene som ble framlagt, ble derfor ansett som gyldige i forbindelse med denne henvisningsprosedyren.

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](#)

Noen av de framlagte studiene eller publikasjonene om farmakokinetikk brukte rent albendazol eller forskjellige godkjente veterinærpreparater som inneholder albendazol som virkestoff. Det skal bemerkes at studiene og publikasjonene ble utført uavhengig av hverandre på forskjellige steder av forskjellige forskere som brukte forskjellig utstyr. Variasjonene i de farmakokinetiske parametrene innenfor samme dosering kan derfor skyldes de ulike formuleringene.

Dataene om bioekvivalens viste at forskjeller i formulering ikke hadde noen signifikant innvirkning på den systemiske eksponeringen når identiske doser ble administrert. Dette ble vist i bioekvivalensstudier med to innehavere av markedsføringstillatelse (der tre styrker ved henholdsvis 7,5 mg/kg kroppsvekt og to veterinærpreparater ved 10 mg/kg kroppsvekt ble vurdert). En annen studie vurderte farmakokinetikken og effekten av to godkjente veterinærpreparater i en dose på 7,5 mg/kg kroppsvekt, og viste sammenlignbar effekt mot *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis* og *N. battus*.

I tillegg ble de egne dataene supplert med fire publiserte litteraturreferanser (1991–2004). To studier vurderte farmakokinetikken til rent albendazol i stedet for godkjente veterinærpreparater. Swarnkar *et al.*, (1998)¹⁴ undersøkte farmakokinetikken til oralt og intraruminalt administrert albendazol i en dose på 5 mg/kg kroppsvekt, og observerte en økt biotilgjengelighet av albendazol gitt intraruminalt. Galtier *et al.*, (1991)¹⁵ undersøkte metabolismen av albendazol gitt oralt, intravenøst eller intraruminalt i doser på opptil 3,8 mg/kg kroppsvekt, og påviste at albendazol hovedsakelig ble metabolisert i leveren, uavhengig av tilførselsvei.

To andre studier undersøkte sammenhengen mellom farmakokinetikken i plasma og den kliniske effekten av albendazol hos infiserte dyr. Moreno *et al.*, (2004)¹⁶ undersøkte to forskjellige doserater, 3,8 mg/kg kroppsvekt og 7,5 mg/kg kroppsvekt, og observerte en proporsjonal sammenheng mellom den administrerte albendazoldosen og de målte plasmakonsentrasjonene av begge albendazolmetabolittene. Det ble observert en økning på over 100 % i AUC-verdiene i plasma for den antihelmintiske aktive metabolitten albendazolsulfoksid ved en dose på 7,5 mg/kg kroppsvekt sammenlignet med 3,8 mg/kg kroppsvekt. Den høyere og vedvarende plasmakonsentrasjonen av stoffet som ble målt etter behandling med 7,5 mg/kg kroppsvekt, førte til et bedre effektmønster (vurdert både ut fra antall egg i avføringen og antall voksne ormer) mot de fleste av de undersøkte nematodene i mage-tarm-kanalen, sammenlignet med det som ble oppnådd ved lavere dosering. Den lave nematocidale aktiviteten (< 24 %) som ble observert mot de undersøkte nematodene i mage-tarm-kanalen, tyder på høy resistens mot albendazol gitt i en dose på 3,8 mg/kg kroppsvekt. Administrering av en høyere dose kan altså føre til økt eksponering og bedre effekt (noe som kan være av betydning for å oppnå effekt mot de minst mottakelige helmintene).

I den andre studien karakteriserte Lanusse *et al.* (1995)¹⁷ plasmafordelingskinetikken til albendazol, fenbendazol og oxfendazol etter oral administrering (5 mg/kg kroppsvekt) til voksen sau. Samlet sett ble det påvist at albendazolsulfoksid ble tatt opp raskere og hadde høyere C_{max} enn oxfendazol, og at konsentrasjonen i plasma sank relativt raskt, slik at den var ikke-påvisbar 60 timer etter administrering av albendazol.

¹⁴ Swarnkar CP, Sanyal PK, Singh D, Khan FA, Bhagwan PS. Comparative disposition kinetics of albendazole in sheep following oral and intraruminal administration. *Vet Res Commun.* 1998 Dec;22(8):545-51.

¹⁵ Galtier P, Alvinerie M, Steimer JL, Francheteau P, Plusquellec Y, Houin G. Simultaneous pharmacokinetic modeling of a drug and two metabolites: application to albendazole in sheep. *J Pharm Sci.* 1991 Jan;80(1):3-10.

¹⁶ Moreno L, Echevarria F, Muñoz F, Alvarez L, Sanchez Bruni S, Lanusse C. Dose-dependent activity of albendazole against benzimidazole-resistant nematodes in sheep: relationship between pharmacokinetics and efficacy. *Exp Parasitol.* 2004;106(3-4):150-157.

¹⁷ Lanusse CE, Gascon LH, Prichard RK. Comparative plasma disposition kinetics of albendazole, fenbendazole, oxfendazole and their metabolites in adult sheep. *J Vet Pharmacol Ther.* 1995;18(3):196-203

Det kan trekkes viktige konklusjoner ut fra de farmakokinetiske dataene. Det er kjent at albendazol er et prodrug, og at den aktive formen er metabolitten albendazolsulfoksid, som dannes i leveren. En økning i albendazoldosen hos sau er forbundet med økt eksponering for metabolitter i plasma (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Videre ble det i arbeidet til Moreno *et al.* påvist en direkte sammenheng mellom stoffets farmakokinetiske egenskaper og dets antihelminthiske effekt mot benzimidazolresistente nematoder hos sau. (2004)¹⁶. Selv om dette ikke er en klassisk farmakokinetisk studie, var det likevel mulig å påvise at en økning av albendazoldosen hos sau er klart forbundet med økt eksponering for metabolitter i plasma og høyere stoffkonsentrasjon, noe som resulterte i økt effekt.

Tilførselsplan for godkjente veterinærpreparater

Når det gjelder doseringsintervallet, er alle de aktuelle veterinærpreparatene godkjent for enkelttilførsel, uavhengig av dose. Dokumentasjonen fra innehaver av markedsføringstillatelsen inneholdt ikke evidens som tyder på at dette doseringsintervallet kanskje ikke er tilstrekkelig. Videre avdekket den gjennomførte litteraturgjennomgangen ingen data som tyder på at et alternativt doseringsintervall ville gi bedre effekt. På dette grunnlaget foreligger det ingen holdepunkt for at én enkelt administrering ikke er tilstrekkelig. Derfor blir enkelttilførsel av albendazol ikke behandlet nærmere her, og den påfølgende vurderingen av tilførselsplanen fokuserer på om doseringsnivået er hensiktsmessig.

Dosebestemmelse/-bekreftelse

Det ble framlagt flere proprietære prekliniske studier av dosebestemmelse og dosebekreftelse, hvorav noen ble utført under feltforhold hos sau og sannsynligvis stammer fra de opprinnelige framgangsmåtene for markedsføringstillatelse. Siden de fleste av de veterinærpreparatene som omfattes av denne henvisningen, har vært på markedet i mange år, var ingen av de framlagte produsentstudiene eldre enn 22 år.

Studiene vurderte albendazoldoser på 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 eller 7,6 mg pr. kg kroppsvekt og omfattet en rekke nematoder i mage-tarm-kanalen, herunder de vanligste slektene *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* og *Cooperia*. Samlet sett viste de fleste studiene en effekt på over 90 % for de fleste nematoder i mage-tarm-kanalen på tidspunktet for godkjenningen av veterinærpreparatene. Likevel viste selv disse gamle studiene at lave doser på 2,5, 3,5 og 3,8 mg/kg kroppsvekt oppnådde variabel effekt under den nødvendige terskelen på 90 % mot *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, voksen), som synes å være den minst følsomme nematoden i mage-tarm-kanalen for albendazol. Selv om studiene ikke ble gjennomført i samsvar med gjeldende retningslinjer, ble de fleste ansett som akseptable med hensyn til utformingen.

En dosebekreftelsesstudie utført av Zoetis rundt 1991 viste at en dose på 7,6 mg albendazol pr. kg kroppsvekt var tilstrekkelig effektiv mot tiabendazolresistente stammer (med effektverdier på 100 % og 99,7 % mot henholdsvis *H. contortus* og *T. colubriformis*), mens dosen på 5,7 mg albendazol/kg kroppsvekt ikke oppnådde tilstrekkelig effekt (henholdsvis 91 % og 89,6 % effekt mot *H. contortus* og *T. colubriformis*). Selv om studiens utforming er utdatert og omfattet behandlingsgrupper med små dyr, anses resultatene som positive.

I en senere publisering undersøkte Moreno *et al.*, 2004¹⁶ effekten av to doser albendazol (3,8 og 7,5 mg/kg kroppsvekt) ved hjelp av eggtellinger i tillegg til måling av albendazolmetabolitter i plasma. Forfatterne konkluderte med at høyere nivåer av metabolitter i plasma var forbundet med større effekt. Dosen på 7,5 mg/kg kroppsvekt ga en større reduksjon på 49,1 % hos sau infisert med benzimidazolresistente nematoder, sammenlignet med en reduksjon på 27 % etter administrering av dosen på 3,8 mg/kg kroppsvekt. Tross den store variasjonen i effektverdier med lignende C_{max}-verdier,

indikerer dataene fra Moreno *et al.*,¹⁶ 2004 at høyere C_{max}-verdier fører til økt effekt, noe som kan oppnås ved å administrere en høyere dose albendazol. Forskjeller i effekt kan tilskrives forskjellige faktorer, for eksempel kunstig eller naturlig smitte, den regionen der studien ble gjennomført, og parasittens resistensnivå.

Ettersom studiene ble gjennomført for mer enn to tiår siden og man derfor ikke kunne ta hensyn til den faktiske resistenssituasjonen, er det fortsatt usikkert i hvilken grad effektdataene fra disse studiene kan overføres til dagens situasjon. Selv om effekten ved doser på mellom 3,75 og 5 mg/kg kroppsvekt ble bekreftet ved godkjenningen for over tjue år siden, faller effekten av disse dosene på det tidspunktet utenfor omfanget av denne henvisningen.

Samlet sett er det mulig at konklusjonene fra de framlagte doserings- og bekreftelsesstudiene ikke lenger er gyldige, ettersom doser på over 5 mg/kg kroppsvekt ikke ble testet, studiene er over 20 år gamle og har utformingsmessige begrensninger sett i et dagens perspektiv.

Effekt/resistens

Resistensmekanismer

Det ble framlagt flere publikasjoner om resistensmekanismer, særlig om påvisning av enkelt nukleotidpolymorfismer (SNP-er) i kodon 167, 198 og 200 i beta-tubulin-genet i *Haemonchus contortus* (Barrère *et al.*, 2012¹⁸, Claerebout *et al.*, 2020⁶), *Teladorsagia circumcincta* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Martínez-Valladares *et al.*, 2012²⁰, Claerebout *et al.*, 2020⁶) og *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Claerebout *et al.*, 2020⁶). SNP-er knyttet til benzimidazolresistens er godt beskrevet.

Benzimidazolresistens hos nematoder kan skyldes en mutasjon i genet som koder for målstedet. Den samme mutasjonen ser imidlertid ikke ut til å forårsake resistens mot triklabendazol hos trematoden *Fasciola hepatica* (Wilkinson *et al.*, 2012).²¹ I tillegg kan forskjellige mutasjoner innenfor én og samme ormeart føre til resistens mot det samme antihelminetikumet. For eksempel kan benzimidazolresistens i *Haemonchus contortus* skyldes en mutasjon fra fenylalanin til tyrosin i aminosyreposisjon 200 i isotype 1β-tubulin-genet (Kwa *et al.*, 1994)²². Frekvensen av denne resistenspunktmutasjonen (enkeltnukleotidpolymorfisme, SNP) varierer imidlertid betydelig, og den kan være lav i benzimidazolresistente populasjoner (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴) som bærer andre mutasjoner (f.eks. kodon 167). Selv om genetisk seleksjon bidrar til resistens, kan endringer i stofftransportmekanismer eller i stoffets metabolisme hos en ormeart også forklare forskjellige resistensmekanismer mot det samme antihelminetikumet (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*,

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

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

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

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

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

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

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

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

2013²⁶). P-glykoproteinet, et cellemembrantransportprotein som er i stand til å transportere mange forskjellige stoffer (herunder ivermektin, benzimidazoler og imidazothiazolderivater), kan føre til multiresistens ved å øke den aktive transporten av stoffer (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Data fra Barrère *et al.*, 2012¹⁸ viste at bestemte genotyper av *H. contortus*, særlig genotypene 200, selektivt blir forsterket ved økt eksponering for albendazol, og at det foreligger en sterk sammenheng mellom SNP-er ved kodon 167 og 200 i β -tubulin. Konklusjonen stemmer imidlertid ikke overens med funnene til Leathwick og Luo (2017)²⁹ som evaluerte variablene som kan påvirke seleksjonen av resistens. I tillegg til tilførselsveien og selve formuleringen (som begge faller utenfor omfanget av denne henvisningen) ble det klart fastslått at bruk av lavere doser førte til en høyere genfrekvens etter behandling og dermed en større sannsynlighet for utvikling av resistens, og at stor variasjon i doseringen har større sannsynlighet for å føre til resistens enn liten variasjon. Videre ble det konkludert med at i de tidlige stadiene av resistensutviklingen, når resistensgener fremdeles er sjeldne i en populasjon, fører paringssannsynlighetene til at disse genene nesten utelukkende forekommer i heterozygot form. Dersom disse ormene drepes ved medikamentell behandling (dvs. at de i praksis er recessive), blir utviklingen av resistens derfor forsinket, mens resistensen utvikler seg relativt raskt dersom de overlever behandlingen på grunn av en ineffektiv dose (dvs. at de i praksis er dominante). Man kan derfor konkludere med at høyere doser og liten variasjon førte til en forsinkelse i utviklingen av resistens.

Data om effekt levert av innehavere av markedsføringstillatelse

Fem innehavere av markedsføringstillatelse framla data om effekt eller resistens, hvorav fire hadde lagt fram prekliniske og kliniske studier som vurderte effekten av albendazol mot forskjellige parasitter, for eksempel nematoder, lungeorm, bendelorm og leverikter i mage-tarm-kanalen, ved doser på mellom 2,5 og 15 mg/kg kroppsvekt hos sau. I disse studiene ble både naturlig og kunstig infiserte sauer inkludert, og albendazol ble administrert oralt, enten som en suspensjon eller i kapsler.

I alle studiene ble det gjennomgående påvist at det, avhengig av hvilke parasitter man ønsket å bekjempe, var nødvendig med forskjellige doser av albendazol for å oppnå tilstrekkelig effekt. Selv lave doser fra 3,75 mg/kg kroppsvekt viste seg å være effektive mot GIT-nematoder. På grunn av varierende følsomhet viste imidlertid *Oesophagostomum columbianum* den laveste følsomheten blant de testede nematodene i mage-tarm-kanalen overfor albendazol, og det var nødvendig med minst 5 mg albendazol/kg kroppsvekt for å oppnå tilstrekkelig effekt. Doser på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt eller høyere viste en effekt på nær 100 % mot nematoder i mage-tarm-kanalen, uavhengig av parasittart. For å oppnå tilstrekkelig effekt mot lungeorm, bendelorm eller leverikter var det nødvendig med høyere doser (fra 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt) for å oppnå en reduksjon på ≥ 90 %.

Det bør bemerkes at studiens utforming ikke var i samsvar med VICH GL13 (effekt av anthelmintika: Særlige anbefalinger for sauer) med hensyn til antall infeksjøs stadier for kunstig infeksjon og tidspunkter for infeksjon, behandling og obduksjon. Disse metodene gjenspeilte imidlertid datidens rådende vitenskapelige standarder, ettersom VICH GL13 ble vedtatt av CVMP i 1999. Selv om den

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

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

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

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

historiske effekten av 3,75–5 mg albendazol/kg kroppsvekt mot nematoder i mage-tarm-kanalen på tidspunktet for godkjenningen av veterinærpreparatet (for over 20 år siden) fremdeles ikke er satt i tvil i dag, understreker det ovenstående nok en gang at studienes alder begrenser deres relevans for denne henvisningsprosedyren. Med tanke på det mål å vurdere den nåværende effekten av disse dosene i lys av den økende resistensen tok CVMP derfor bare hensyn til data som er samlet inn i løpet av de siste 15 årene.

På bakgrunn av evalueringen av den framlagte informasjonen konkluderte CVMP med at de framlagte dataene gjenspeiler disse veterinærpreparatenes alder og historiske kontekst, og at de konklusjonene som ble trukket den gang, derfor ikke nødvendigvis er gyldige i dag. Selv om studiene på den tiden viste at effektive doser lå mellom 3,75 og 7,5 mg/kg kroppsvekt for forskjellige parasitter, er situasjonen i dag en annen, ettersom utviklingen og spredningen av resistens blant nematoder i mage-tarm-kanalen har hatt en betydelig innvirkning på veterinærpreparaters effekt, noe som dermed begrenser konklusjonenes relevans for dagens forhold i felt.

Data om effekt etter behandling med doser eller nedre dosegrenser på 3,75–5 mg albendazol pr. kg kroppsvekt mot nematoder i mage-tarm-kanalen i Europa siden 2011

I alt 15 publikasjoner ble ansett som relevante for vurdering av albendazols effekt hos sau og er tatt med i vurderingen. Tilstrekkelig effekt over terskelen på 90 % ble demonstrert av Martinez-Valladares et al. 2012²⁰ og Rinaldi et al. 2014³⁰ etter oral administrering av 3,8–5 mg albendazol/kg kroppsvekt. I de andre studiene³¹ ble det imidlertid observert varierende effekt ved doser på mellom 3,75 og 5 mg albendazol pr. kg kroppsvekt. Mens det i enkelte tilfeller ble påvist tilstrekkelig effekt mot nematoder i mage-tarm-kanalen, viste andre studier en suboptimal effekt på 90 % eller mindre.

De oppgitte feltstudiene ble utført over hele Europa (Belgia, Estland, Frankrike, Hellas, Italia, Latvia, Nederland, Norge, Polen, Slovakia, Spania, Storbritannia, Sveits, Sverige, Tyskland og Østerrike). Etter administrering av albendazol i de godkjente dosene på 3,75–3,8 mg/kg kroppsvekt og 5 mg/kg kroppsvekt var de mest utbredte og resistente slektene som ble observert: *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. og *Teladorsagia* spp., som vanligvis er målgruppen for albendazolbehandlinger. I disse studiene ble henholdsvis naturlig og kunstig infiserte sauer inkludert. Effekten ble beregnet på grunnlag av en test for reduksjon av antall egg i avføringen (FECRT), og resultatene ble i noen tilfeller ytterligere bekreftet ved pyrosekvensering av SNP-er ved kodon 167, 198 og 200 på β 1-tubulin-genet. I tillegg ble multiresistens observert i noen tilfeller der forskjellige anthelmintika som levamisol, ivermektin eller moksidektin ble testet.

I løpet av de siste 15 årene er det i en rekke publikasjoner blitt rapportert om utilstrekkelig effekt etter oral administrering av albendazol i en dose på 3,75–5 mg/kg kroppsvekt hos sau. Disse funnene tyder på at det forekommer resistens mot anthelmintika hos nematoder i mage-tarm-kanalen over hele Europa, noe som ofte er påvist i områder der det er gjennomført studier. Det erkjennes imidlertid at

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

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

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

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

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

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

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

det forelå en skjevhet i retning av å prioritere prøvetaking fra enkeltgårder der det var mistanke om resistens mot anthelmintika, og at forskningsinnsatsen var konsentrert om Vest-Europa. Regioner i Øst-Europa ser ut til å være underrepresentert. Det kan imidlertid ikke konkluderes med at det ikke foreligger potensielle problemer med utilstrekkelig effekt mot nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau i disse regionene i Europa, men snarere at dette skyldes mangel på data fra disse områdene. Ettersom data fra kontinuerlig overvåking er sjeldne på grunn av kostnads- og arbeidskrevende undersøkelser samt varierende etterlevelse blant bøndene, er dataene om resistens i felten sparsomme og gjenspeiler kanskje ikke fullt ut den generelle «virkelige situasjonen» når det gjelder effekten av behandling med anthelmintika med albendazol hos sau i felten.

Når det gjelder vurderingen av dataene, bør det bemerkes at effekten i alle studiene hovedsakelig ble beregnet ut fra FECRT alene. Selv om FECRT er tilstrekkelig til å fastslå manglende effekt under feltforhold, bør påvisning av resistens ideelt sett bekreftes gjennom undersøkelser som pyrosekvensering for å identifisere de aktuelle SNP-ene. I studier der pyrosekvensering ble utført etter FECRT, ble *in vivo*-dataene bekreftet. Det ble påvist benzimidazolresistens ved kodonposisjonene 167 (8 %) og 200 (92 %) i isotype-1-beta-tubulin-genet hos *H. contortus*, ved kodonposisjonene 198 (47 %) og 200 (43 %) hos *T. circumcincta*, og ved posisjon 200 (100 %) i *T. colubriformis* (Claerebout *et al.*, 2020)⁶. Som nevnt ovenfor var det imidlertid i de fleste studiene bare resultatene fra FECRT som lå til grunn for vurderingen av effekt og resistens. Retningslinjene fra World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (Kaplan *et al.*, 2023)³² angir hvilke vilkår som må være oppfylt for å kunne trekke konklusjoner om resistens mot anthelmintika basert på utilstrekkelig effekt beregnet ut fra FECRT. Disse forutsetningene omfatter riktig dosering og administrering, bruk av et veterinærpreparat som er oppbevart på riktig måte innenfor holdbarhetsdatoen, prøvetaking fra de samme dyrene både før og etter behandling med relevant intervall, korrekt merket og oppbevart fersk avføringsprøve, at metoden som brukes til å bestemme antall egg i avføringen, er egnet for FECR, og at det er benyttet egnede laboratorieteknikker, at det testede stoffet tidligere har vist seg å være effektivt mot målparasittene ved den testede doseringen, at det fantes et tilstrekkelig antall dyr og utskilte egg, at det ble brukt egnede statistiske metoder, og at kvaliteten på antihelmintikumet kan garanteres. De fleste av disse standardene er i samsvar med god veterinærpraksis, og selv om dette ikke er uttrykkelig angitt, antas det at disse kravene derfor var oppfylt i studier med et godkjent veterinærpreparat. Resultater basert på FECRT anses derfor som gyldige og egnet til å påvise resistens under feltforhold (forutsatt at forutsetningene er oppfylt). Selv om det ble bekreftet at det forelå resistens mot anthelmintika ved hjelp av FECRT i henhold til resultatene fra ovennevnte studie, bør man være oppmerksom på at minst 25 % av ormepopulasjonen må være resistent for å oppnå pålitelige resultater, slik at en i utgangspunktet svak resistens kan forbli uoppdaget. Tross begrensningene ved FECRT er dette en veletablert diagnostisk metode som kan brukes i felt.

Dersom det forelå data, var imidlertid funnene bekymringsfulle. I hele Europa har man de siste 15 årene observert en økning i forekomsten av resistensutvikling, slik det beskrives nærmere nedenfor. Dette er særlig problematisk med tanke på det begrensede antallet klasser av anthelmintika som er godkjent for behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau (benzimidazoler, makrosykliske laktoner, imidazotiazoler, amino-acetonitril-derivater, salicylanilid). Videre har flere studier dokumentert multiresistens mot alle de testede virkestoffene (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martinez-

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

Valladares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), noe som i betydelig grad begrenser de terapeutiske alternativene. Dette ble bekreftet i den tyske landsomfattende undersøkelsen utført av Voigt *et al.*, 2022¹², der det ble påvist at bruk av benzimidazoler eller makrosykliske laktoner mot nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau resulterte i en effekt på under den nødvendige terskelen på ≥ 90 %.

Kaplan & Vidyashankar (2012)⁴ ga en oversikt over den globale prevalensen av resistens mot anthelmintika hos forskjellige målarter. Selv om denne henvisningsprosedyren fokuserte på effekten av albendazol hos sau i Europa, gir de svært mangelfulle resultatene når det gjelder effekt og multiresistens i land utenfor Europa grunn til bekymring. Selv om forekomsten av resistens i Europa ble beskrevet som betydelig lavere sammenlignet med andre kontinenter og land, er resistens mot benzimidazol svært utbredt. Mulig underdosering, gjentatt bruk av samme klasse av stoffer og et utilstrekkelig antall mottakelige ormer i en «refugiepopulasjon» har ført til utvikling av resistens. Det skal derfor bemerkes at situasjonen når det gjelder resistens mot benzimidazoler, varierer sterkt fra land til land. I denne henvisningsprosedyren er det imidlertid bare tatt hensyn til europeiske data.

Videre framla en innehaver av markedsføringstillatelsen en oversikt over legemiddelovervåkingsrapporter om tilfeller der det var mistanke om manglende forventet effekt (LEE) mot nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau som var behandlet med et albendazolbasert veterinærpreparat over hele verden i perioden fra 1. januar 2015 til 31. desember 2024. På grunn av begrenset informasjon i disse rapportene (om bekreftede infeksjoner før behandlingen, bekreftelse av parasittangrep basert på kliniske symptomer snarere enn parasitologiske metoder, manglende opplysninger om tilleggsbehandlinger, nøyaktig tidspunkt for når behandlingen lyktes, og dermed spørsmålet om parasitter er påvist etter behandling på grunn av utilstrekkelig effekt eller reinfeksjon) kunne det ikke bekreftes noen sammenheng med resistens mot anthelmintika basert på legemiddelovervåkingsdataene som ble innsendt av denne innehaveren av markedsføringstillatelse. Selv om det ikke forelå ytterligere legemiddelovervåkingsdata fra selskaper som rapporterte om redusert effekt, bør det dessuten bemerkes at legemiddelovervåkingsdata bare kan gi indikasjoner på potensiell resistens. Det reelle omfanget i praksis kan være langt større, men forblir uoppgdaget på grunn av underrapportering av slike hendelser.

Samlet sett konkluderte CVMP med at selv om foreliggende evidens viser variasjoner mellom forskjellige regioner, behandlingsformer og rapporter om manglende effekt, tyder de samlede dataene på manglende konsekvent effekt ved de anbefalte dosene på 3,75–5 mg/kg kroppsvekt hos sau samt på tegn til potensiell resistens mot anthelmintika. Dataene fra disse studiene nådde ikke alltid den effektterskelen på ≥ 90 % som er anbefalt for å unngå resistens. Selv om det er metodologisk krevende å påvise resistens, finnes det holdepunkter for at behandlingen mislykkes ved de ovennevnte anbefalte dosene, slik det framgår av vitenskapelige publikasjoner og legemiddelovervåkingsrapporter. CVMP mente derfor at det ville være nødvendig med høyere doser for å oppnå en jevn og sikker effekt under dagens bruksforhold.

Data om effekt etter behandling med doser på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt eller høyere mot nematoder i mage-tarm-kanalen i Europa siden 2011

I USA anbefales en dose på 7,5 mg albendazol pr. kg kroppsvekt for behandling av infeksjoner med nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau (Plumb 6th edition). I Europa er det bare noen få veterinærpreparater med albendazol som har en godkjent dose på 7,5 mg/kg kroppsvekt eller høyere mot nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau. I studien av Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, ble

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

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

tilstrekkelig effekt bekreftet etter administrering av 7,5 mg albendazol per kg kroppsvekt på ti gårder med naturlig infiserte sauer i Spania. I tillegg ble det påvist allelfrekvenser som samsvarer med benzimidazolresistens før og etter behandling i *T. circumcincta* og *T. colubriformis*. SNP200 forekom i *T. colubriformis* på flere gårder og med høy forekomst både før (mellom 48,5 og 87,8 %) og etter behandling med albendazol (gjennomsnitt i positive bestander = 95,1 %), med unntak av én gård der man oppnådde høy effekt på mellom 98,5 og 100 %. Interessant nok hadde gården med lavest effekt (91,4 %) en svært lav frekvens av SNP-er før og etter behandling, noe som ikke korrelerte med resultatene fra gårder med høyere prevalens av SNP-er som hadde høyere effektrater. På alle andre gårder med utmerket effekt økte prevalensen av SNP-er blant de enkeltstående larvene som overlevde. Resultatene viste at svært høy effekt nær 100 % ble oppnådd med en dose på 7,5 mg/kg kroppsvekt, uavhengig av graden av prevalens av SNP før behandling.

Dărăbuș *et al.*, 2021³⁵ publiserte en studie der den terapeutiske effekten mot nematoder i mage-tarm-kanalen ved bruk av 7,5 mg albendazol pr. kg kroppsvekt, peroralt, eller 0,2 mg ivermektin pr. kg kroppsvekt, subkutant, ble sammenlignet hos 40 rumenske sauer etter at det var rapportert om økt resistens i det aktuelle geografiske området. Selv om risikoen for resistens på gårdsnivå ikke ble beskrevet i detalj, ble det oppnådd tilstrekkelig effekt på 99,84 % etter behandling med albendazol og 99,73 % etter behandling med ivermektin på gruppenivå.

Babják *et al.*, 2023³⁶ publiserte dokumentasjon på manglende effekt etter doser på 5 mg/kg kroppsvekt albendazol som enkeltdose eller delt i to og gitt med 6 timers mellomrom, 10 mg albendazol/kg kroppsvekt som enkeltdose eller 0,2 mg/kg kroppsvekt ivermektin på en gård med svært resistente sauer i Slovakia. Denne studien påviste dessuten multiresistens hos nematoder i mage-tarm-kanalen hos sauer. I studiens andre fase ble det oppnådd 100 % effekt etter administrering av levamisol, noe som ikke var overraskende, ettersom levamisol i lang tid ikke hadde vært tilgjengelig på det lokale markedet, og nematodene derfor ikke hadde vært utsatt for dette virkestoffet.

Selv om det bare foreligger et fåtall publikasjoner, viser studiene fra Esteban-Ballesteros¹⁹, Dărăbuș³⁵ og Babják³⁶ i hvilke tilfeller en økning av albendazoldosen vil være gunstig, og i hvilke tilfeller en dosejustering ikke lenger vil ha noen innvirkning på effekten. Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹ viste at tross en frekvens på 48,5–87,8 % av SNP200 i *T. colubriformis* før behandling, oppnådde en dose på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt svært høy effekt på nesten 100 % i nesten alle grupper. Det bemerkes at frekvensene av resistente nematoder var høyere etter behandling sammenlignet med frekvensene før behandling, noe som er underbygget av Barrère *et al.*, 2012¹⁸. Dette er avgjørende siden resistente nematoder som er mindre mottakelige, vil overleve ved lavere doser, mens disse nematodene vil bli drept ved høyere doser, og nesten bare resistente nematoder overlever behandlingen (dersom de er til stede). Frekvensen av resistente nematoder vil derfor være høyere etter behandlingen enn før, fordi bare resistente nematoder er igjen. For å forhindre utvikling av en resistent populasjon etter slik behandling er fortynningen med en mottakelig populasjon sentral. Derfor benyttes strategier for å bevare mottakelige parasitter i refugier, f.eks. gjennom målrettet selektiv behandling (TST) eller beiteforvaltningsstrategier (f.eks. flytting før behandling), for å oppnå en reell fortynningseffekt der resistente nematoder etter behandling blandes med mottakelige nematoder fra beiteområdet. Slike tiltak anses som et sentralt virkemiddel for å bremse utviklingen av resistens. Refugiepopulasjonen er den andelen av den samlede populasjonen som ikke er eksponert for anthelmintisk behandling. Dette kan være larver på beite og/eller ormer hos ubehandlede dyr. Dersom det er økt risiko for resistens, bør derfor høyest mulig dose brukes for å oppnå den mest effektive

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

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

behandlingen for de dyrene som behandles, sammen med strategier som TST og beiteforvaltning. Dette ble også påvist av Dărăbuș *et al.*, 2021³⁵ i Vest-Romania, der det ble rapportert om økt resistens i dette geografiske området. Selv om resistensen på gårdsnivå ikke ble beskrevet i detalj, var den økte dosen på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt tilstrekkelig effektiv. Babják *et al.*, 2023³⁶ viste at dersom resistensen hadde nådd et visst nivå, hadde en dosejustering ingen effekt. I studien ble det høye resistensnivået bekreftet av in vitro-data fra klekkingsforsøk med egg og larveutviklingsforsøk, der begge eggene klekket ved alle testede doser av tiabendazol (mer enn 90 % gjennomsnittlig klekking ved grenseverdien på 0,05 µg/ml tiabendazol) og larvene utviklet seg til L3-larvestadiet (omtrent 50 % av larvene ved terskelkonsentrasjonen på 0,08 µg/ml tiabendazol). I tillegg ble det påvist multiresistens, og det ble også konstatert at virkningen mot ivermektin var utilstrekkelig. I dette spesielle tilfellet viste bruk av levamisol, som aldri var blitt administrert før, en effekt på 100 %. Dette scenarioet illustrerer på den ene siden konsekvensene av tiår med for hyppig bruk av en viss klasse anthelmintika, og på den annen side at den eneste løsningen for å overvinne motstand er administrasjon av et virkestoff i en klasse som har en annen virkemåte, og som ideelt sett ennå ikke er brukt.

CVMPs sammendrag av effekt/resistens og anbefalt dosering

Utviklingen av resistens er en kompleks prosess som påvirkes av mange faktorer. Av denne grunn innebærer håndteringen av resistensrisikoen en rekke tiltak som henger sammen, og det er forståelig at det neppe vil lykkes å gjennomføre bare ett enkelt tiltak.

Blant de allment kjente bekjempelsestiltakene er de viktigste faktorene for å forsinke utviklingen av resistens å unngå underdosering, å holde mottakelige bestander i refugiene, å gjennomføre parasitologisk overvåking dersom behandling er nødvendig, å vurdere om behandlingen har vært vellykket, og å bruke svært effektiv behandling med anthelmintika. På grunn av det velkjente globale problemet med resistens mot benzimidazoler hos små drøvtyggere ble denne henvisningsprosedyren igangsatt for å vurdere om de godkjente dosene eller de nedre dosegrensene på 3,75–5 mg albendazol pr. kg kroppsvekt fortsatt gir tilstrekkelig effekt mot nematoder i mage-tarm-kanalen i feltpopulasjoner av sau i Europa, eller om det kan være nødvendig med en høyere dose for å oppnå tilstrekkelig effekt.

Flere rapporter publisert over hele Europa har vist utilstrekkelig effekt mot nematoder i mage-tarm-kanalen etter administrasjon av 3,75–3,8 eller 5 mg albendazol/kg kroppsvekt hos sau, og indikerte resistente feltpopulasjoner. I forbindelse med denne henvisningsprosedyren ble referansene framlagt av innehaverne av markedsføringstillatelsen vurdert, og CVMP gjennomførte et uavhengig litteratursøk for å kartlegge tilgjengelig evidens for om høyere doser av albendazol kunne være gunstig med hensyn til effekt under gjeldende feltforhold, uten at dette gikk ut over toleransen hos sau.

Basert på vurderingen av de foreliggende dataene underbygget altså evidensen behovet for en justering av albendazoldosen ved behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau. Siden det foreligger få rapporter etter administrering av doser på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt eller høyere, har det ikke vært mulig å danne seg et klart bilde ut fra de publiserte rapportene. Det er imidlertid blitt konstatert at administrering av doser på 3,75–5 mg albendazol pr. kg kroppsvekt i mange tilfeller har vist seg å gi utilstrekkelig effekt. Resistens mot albendazol kan være en medvirkende årsak til redusert effekt. Flere rapporter viser redusert effekt ved disse lavere dosene, noe som bekrefter at resistens er blitt et betydelig og vedvarende problem i mange regioner.

Videre fører administrering av høyere doser albendazol til høyere C_{max} , samt en større reduksjon i antall nematoder i mage-tarm-kanalen. En dosebekreftelsesstudie utført av en av de berørte innehaverne av markedsføringstillatelse viste at høyere doser (7,6 mg albendazol/kg kroppsvekt) var tilstrekkelig effektive mot resistente stammer, mens den vanlige dosen ikke ga tilstrekkelig effekt. Med

unntak av tilfeller med svært framskreden multiresistens, slik som beskrevet av Babják *et al.*, (2023)³⁶, var det ingen tegn til behandlingssvikt etter administrering av 7,5 mg albendazol pr. kg kroppsvekt. Videre er 7,5 mg/kg kroppsvekt også den etablerte dosen i USA for behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau, og studiene til Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ og Dărăbuș (2021)³⁵ viste en effekt på nær 100 % i Europa ved denne dosen, selv om det i den førstnevnte studien ble rapportert om forekomst av resistente nematoder. Det er ikke funnet rapporter som viser manglende effekt etter administrering av 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt eller høyere doser, og det foreligger for øyeblikket ingen andre forhold, slik som redusert toleranse hos måldyrene, som skulle utelukke bruk av en dose på 7,5 mg/kg kroppsvekt. I tråd med de parasitologiske prinsippene for håndtering av risikoen for utvikling av resistens mot anthelmintika bør man derfor bruke den maksimale effektive dosen, som defineres som den dosen der man ikke forventer og/eller oppnår noen forbedring av effekten. Selv om data fra Barrère *et al.*, 2012¹⁸ viste at økte doser av albendazol administrert intraruminalt selektivt forsterker *H. contortus*-resistente genotyper, bør disse dataene tolkes med forsiktighet på grunn av en effekt på 94 % etter behandling med 45 mg albendazol pr. kg kroppsvekt og dermed et begrenset antall nematoder til genotyping, noe forfatterne selv påpeker. Videre viste resultatene fra Leathwick og Luo (2017)²⁹ at bruk av lavere doser med stor variasjon har større innvirkning på resistensutviklingen på genetisk nivå sammenlignet med høyere doser med liten variasjon.

For å minimere risikoen for utvikling av resistens mot albendazol og for å sikre maksimal effekt anbefalte CVMP derfor en dose på 7,5 mg albendazol pr. kg kroppsvekt for behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau. Denne justeringen optimaliserer effekten uten å gå på bekostning av sikkerheten, og er i tråd med beste praksis innen parasitologi for å forsinke utviklingen av resistens mot anthelmintika.

I tillegg understreket dataene at dosetilpasning alene ikke er tilstrekkelig for å holde resistensen under kontroll på lang sikt. En bærekraftig parasittbekjempelse må omfatte flere strategier, blant annet forebygging av underdosering, bevaring av tilfluktsområder, målrettet selektiv behandling og rutinemessig parasitologisk overvåking. Disse tiltakene er avgjørende for å bremse utviklingen og spredningen av resistente nematodepopulasjoner. CVMP foreslo derfor også å endre produktinformasjonen (produktbeskrivelse, merking og pakningsvedlegg) for veterinærpreparater som omfattes av denne henvisningsprosedyren, slik at den inneholder opplysninger i samsvar med CVMPs retningslinjer for produktbeskrivelsen av antiparasittiske veterinærpreparater (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Nærmere opplysninger om CVMPs foreslåtte endringer i preparatmtalens avsnitt 3.4 *Spesielle advarsler (QRD-mal v9.1)* / 4.4 *Spesielle advarsler for hver målart (QRD-mal v8.2)* og preparatmtalens avsnitt 3.9 *Administrasjonsveier og dosering (QRD-mal v9.1)* / 4.9 *Dosering og administrasjonsvei (QRD-mal v8.2)* finnes i vedlegg III.

Tilbakeholdelsestid

Studiene av restkonsentrasjoner som ble framlagt for de albendazolholdige veterinærpreparatene som er gjenstand for denne henvisningsprosedyren, viste betydelig variasjon med hensyn til studiekvalitet, administrerte doser (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg albendazol/kg kroppsvekt), studieutforming og anvendte analysemetoder. De resultatene og konklusjonene som trekkes ut av dataene om fastsettelse av tilbakeholdelsestider, er dessuten varierende. Med unntak av tre studier av restkonsentrasjoner i spiselige vev og én studie av melk (der det bare ble framlagt et sammendrag), oppfyller de fleste av

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

de framlagte studiene ikke gjeldende retningslinjer (f.eks. VICH GL48 og 49). Det ble særlig observert avvik i sentrale aspekter ved forsøksoppsettet (antall dyr, tidspunkt for prøvetaking, kroppsvekt osv.) og de anvendte analysemetodene. Videre ble det ikke framlagt detaljerte studier av nedbrytning av reststoffer for alle de aktuelle veterinærpreparatene, og i noen tilfeller ble det bare framlagt sammendrag eller publikasjoner som manglet viktig informasjon for vurderingen. I noen av tilfellene lå de oppgitte restkonsentrasjonene hovedsakelig under kvantifiserings- eller påvisningsgrensen (LOQ/LOD), noe som gjorde det umulig å foreta en statistisk analyse av tilbakeholdelsestidene.

Vurderingen av de reststoffdataene som ble innsendt av innehaverne av markedsføringstillatelse, ga ingen nye opplysninger om karenstider innenfor eksisterende markedsføringstillatelser. De foreliggende dataene tyder ikke på at de godkjente karenstidene utgjør en risiko for forbrukernes sikkerhet.

De reststoffdataene som ble framlagt av innehaverne av markedsføringstillatelse, ble innhentet og vurdert av CVMP i forbindelse med denne henvisningen, med tanke på en mulig anbefaling av en ny tilførselsplan. Ettersom den dosen som CVMP anbefaler for behandling av nematoder i mage-tarmkanalen, allerede er godkjent for en annen indikasjon ved alle de aktuelle veterinærpreparatene (dvs. at det ikke er anbefalt noen dose som ikke tidligere har vært godkjent), konkluderte CVMP med at den anbefalte dosen derfor ikke forventes å gi anledning til ytterligere bekymringer for forbrukersikkerheten eller å kreve endringer i de fastsatte tilbakeholdelsestidene.

Sikkerhet hos måldyr

De berørte innehaverne av markedsføringstillatelse framla et omfattende datasett om sikkerheten for måldyr (sau). En innehaver av markedsføringstillatelsen framla egne data samt CVMPs sammendragsrapport fra 2004 – Albendazol (ekstrapolering til alle drøvtyggere), mens en annen innehaver av markedsføringstillatelsen henviste til publisert litteratur og framla et omfattende sammendrag som omhandlet potensielle sikkerhetshensyn knyttet til måldyrene.

De foreliggende sikkerhetsstudiene på måldyr omfatter enkelttilførsler av albendazol i doser på opptil 500 mg/kg kroppsvekt. En enkelt dose albendazol på opptil 37,5 mg/kg kroppsvekt ble godt tolerert hos sauer. Selv ved overdosenivåer på 100 mg/kg kroppsvekt ble albendazol godt tolerert, uten at det ble rapportert om alvorlige patologiske abnormiteter eller histopatologiske endringer. Høyere doser på 200 eller 500 mg/kg kroppsvekt syntes imidlertid å overskride sikkerhetsmarginen for albendazol (observert dødelighet på opptil 100 %).

Reproduksjonssikkerhet ble undersøkt i tre studier (bare sammendrag er gitt), der søyer ble behandlet med doser på opptil 15 mg/kg kroppsvekt. I to av disse studiene ble det ikke observert noen avvik hos lammene, og det ble ikke rapportert om forskjeller i lammingsfrekvensen sammenlignet med den ubehandlede kontrollgruppen. I en av disse studiene ble imidlertid søyer behandlet på forskjellige stadier av drektigheten, noe som førte til enkelte sjeldne bivirkninger, blant annet medfødte misdannelser og en høyere forekomst av dødfødte lam.

I tillegg ble det i utviklingsstudier på sau også observert misdannelser, blant annet i form av defekter i indre organer, kraniofasciale defekter og beindefekter (CVMPs sammendragsrapport, 2004). Imidlertid inneholder veterinærpreparatene med albendazol en tilsvarende kontraindikasjon som fastslår at albendazol ikke må brukes til drektige dyr, så dette aspektet er tilstrekkelig ivarettatt. Fruktbarheten hos vær ble også undersøkt ved bruk av en albendazoldose på opptil 15 mg/kg kroppsvekt, uten at det ble observert noen påvirkning på sædkvaliteten (fruktbarhetsstudie på vær, 1977).

I en ytterligere sikkerhetsstudie på måldyr fikk to grupper på seks ni måneder gamle sauer henholdsvis tre ganger den anbefalte dosen på 7,5 mg/kg kroppsvekt og fem ganger den anbefalte

dosen (henholdsvis 22,5 og 37,5 mg/kg kroppsvekt) av et veterinærpreparat som inneholder albendazol. Det ble ikke rapportert om bivirkninger eller uønskede reaksjoner etter undersøkelser 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 og 120 timer etter behandlingen (bare sammendrag er gitt).

Selv om de foreliggende toleransestudiene på mållarten er av eldre dato, har man undersøkt doser som er eksponentielt høyere enn de godkjente, uten at de har vist tegn til intoleranse. Dette viser en stor sikkerhetsmargin, noe som tilskrives at albendazol har større selektiv affinitet for parasittisk beta-tubulin enn for beta-tubulin fra pattedyr.

Samlet sett konkluderte CVMP med at anbefalingen om en dose på 7,5 mg/kg kroppsvekt for bruk hos måldyret sau ikke gir anledning til bekymring med hensyn til sikkerheten for måldyret. Denne konklusjonen underbygges ytterligere av det forhold at en dose på 7,5 mg/kg kroppsvekt allerede er godkjent for behandling av *Fasciola hepatica* hos sau for alle veterinærpreparater som er omfattet av denne henvisningsprosedyren.

Brukersikkerhet

Innehaveren av markedsføringstillatelsen har ikke framlagt noen toksikologiske studier som omhandler brukersikkerhet eller en revidert risikovurdering for brukerne, ettersom dette ikke falt innenfor omfanget av de spørsmålene som CVMP stilte i denne henvisningsprosedyren. De sikkerhetsaspektene som skal vurderes som en del av nytte-risiko-vurderingen for veterinærpreparater, omfatter imidlertid også brukersikkerhet.

Ettersom den anbefalte dosen på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt hos sau mot nematoder i mage-tarm-kanalen allerede er godkjent for alle veterinærpreparater som omfattes av denne henvisningsprosedyren, men for en annen indikasjon (nemlig behandling av leverikter hos sau), er brukersikkerheten allerede vurdert og omfattet av eksisterende produktgodkjenninger. Det forventes derfor ikke at en økning av dosen til 7,5 mg/kg kroppsvekt for behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen vil medføre ytterligere bekymringer knyttet til brukersikkerheten.

Miljøsikkerhet

Det ble mottatt svar fra tre innehavere av markedsføringstillatelse, som sendte inn en ERA med tilhørende studier og referanser. De innsendte dataene ble vurdert av CVMP med hensyn til vitenskapelig gyldighet og regulatorisk egnethet med hensyn til studie- og ERA-krav i henhold til gjeldende retningslinjer. Derfor ble det i CVMPs vurdering bare benyttet data fra pålitelige og gyldige studier som oppfylte disse kriteriene.

På bakgrunn av opplysningene fra innehaverne av markedsføringstillatelse ble det ikke påvist noen risiko for vannmiljøet, men det ble påvist en risiko for landmiljø og spesielt for faunaen i dyregjødsel ved bruk av albendazol til sauer i henhold til den tilførselsplanen som anbefales i denne prosedyren (7,5 mg/kg kroppsvekt, enkeltdose).

ERA-dataene som ble framlagt av innehaverne av markedsføringstillatelse, ble vurdert av CVMP slik det ble anmodet om i forbindelse med denne henvisningen, i tilfelle komiteen skulle anbefale en ny dose. Ettersom den dosen som CVMP anbefaler for indikasjoner knyttet til mage-tarm-kanalen, allerede er godkjent ved alle de aktuelle veterinærpreparatene for en annen indikasjon (dvs. at det ikke er anbefalt noen dose som ikke tidligere har vært godkjent), vurderte CVMP imidlertid ikke ERA-dataene nærmere i denne henvisningsprosedyren og konkluderte med at det ikke er identifisert noen nye miljørisikoer, utover de som allerede er kjent, for den foreslåtte dosen.

Nytte–risiko-forholdet

Direkte terapeutisk nytte

Albendazol er et veletablert, bredspektret anthelmintikum som tilhører benzimidazolene. Virkemåten er godt kartlagt og innebærer selektiv binding til β -tubulin hos mottakelige helminter, noe som fører til forstyrrelse av mikrotubulidannelsen, nedsatt glukoseopptak, energimangel og parasittdød.

Det brukes til å behandle en rekke parasittinfeksjoner i tarmen, blant annet infeksjoner i mage-tarm-kanalen forårsaket av rundorm, lungeorm og bendelorm samt til behandling av voksne leverikter.

Veterinærpreparater som inneholder albendazol, og som omfattes av denne henvisningen, er i flere tiår blitt brukt til sau for effektiv behandling av en lang rekke infeksjoner forårsaket av nematoder i mage-tarm-kanalen.

Ytterligere nytte

Veterinærpreparater som inneholder albendazol, tolereres godt og forårsaker ingen alvorlige systemiske bivirkninger hos mål dyret, sauen.

Risikovurdering

Kvalitet var ikke omfattet av denne henvisningsprosedyren og ble derfor ikke særskilt vurdert.

For veterinærpreparater som er omfattet av denne henvisningsprosedyren, er det påvist en risiko som tyder på en uhensiktsmessig tilførselsplan, det vil si for lave doser i forhold til indikasjonen mot nematoder i mage-tarm-kanalen.

Risikoen for en uhensiktsmessig tilførselsplan henger sammen med en økt risiko for å utvikle anthelmintisk resistens. Antimikrobiell resistens mot albendazol er godt beskrevet.

Samlet sett, og på bakgrunn av de foreliggende dataene, forventes det ikke at justeringen av dosen til 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt hos mål dyret sau for behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen – som følge av bekymringer knyttet til resistens – vil ha noen innvirkning på sikkerheten for mål dyrene, brukernes sikkerhet eller forbrukernes sikkerhet, eller føre til nye miljø sikkerhetsproblemer. Denne konklusjonen støttes videre av det forhold at en dose på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt allerede er godkjent for alle berørte veterinærpreparater for en annen indikasjon, dvs. for behandling av *Fasciola hepatica* hos sau.

Tiltak for risikostyring eller -begrensning

Ved å justere dosen til 7,5 mg albendazol pr. kg kroppsvekt hos sau ved behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen reduseres risikoen for manglende effekt, og utviklingen av resistens mot anthelmintika antas å bli forsinket.

Ytterligere risikostyringstiltak omfatter å ta med advarsler i produktinformasjonen for å redegjøre for tilleggsstrategier, herunder forebygging av underdosering, opprettholdelse av refugier, målrettet selektiv behandling og rutinemessig parasitologisk overvåking. Disse tiltakene er avgjørende for å bremse utviklingen og spredningen av resistente nematodepopulasjoner.

Siden den anbefalte dosen på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt allerede er godkjent i alle de aktuelle veterinærpreparatene for en annen indikasjon, ble det ikke ansett som nødvendig å iverksette ytterligere risikoreduserende tiltak med hensyn til forbrukersikkerhet, sikkerhet for mål dyr, brukersikkerhet eller miljø sikkerhet.

Eventuelle risikoreduserende tiltak som allerede er angitt i produktinformasjonen for de aktuelle veterinærpreparatene, vil fortsatt gjelde.

Evaluerings av det samlede nytte–risiko-forholdet

Veterinærpreparater som inneholder albendazol som eneste virkestoff, og som leveres som oral suspensjon, anses å være effektive mot ulike parasitter hos mål dyret sau.

Albendazol er et bredspektret anthelmintikum som tilhører benzimidazolene. I likhet med alle andre anthelmintika bør albendazol brukes varsomt og bare ved medisinsk behov. Dessuten bør all unødvendig bruk, altfor lange behandlingsperioder og underdosering unngås.

Etter å ha vurdert alle tilgjengelige data konkluderte CVMP samlet sett med at de godkjente dosene av albendazol, eller de lavere dosegrensene på 3,75–5,0 mg/kg kroppsvekt, under dagens europeiske bruksforhold ikke lenger sikrer en jevn og pålitelig effekt ved behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau, og at dette kan bidra til ytterligere utvikling av resistens mot albendazol. En justering av dosen til 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt anses derfor som nødvendig for å sikre effektiv behandling for ovennevnte indikasjon, og for å bidra til å forsinke utviklingen av anthelmintisk resistens.

I tillegg anbefales det å inkludere egnede advarsler i produktinformasjonen som et supplerende risikostyringstiltak for ytterligere å redusere oppståelsen og spredningen av resistente nematodepopulasjoner.

Den anbefalte dosen på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt er allerede godkjent for en annen indikasjon ved alle de aktuelle veterinærpreparatene, og det ble ikke påvist noen nye risikoer med hensyn til sikkerheten for mål dyrene, forbrukerne, brukerne eller miljøet.

Konklusjon om nytte–risiko-forholdet

Etter å ha vurdert grunnlaget for henvisningen og de tilgjengelige dataene, herunder fra innehaverne av markedsføringstillatelse, har CVMP konkludert med at nytte–risiko-forholdet for veterinærpreparatet fortsatt er positivt med forbehold om de anbefalte endringene i produktinformasjonen (se vedlegg III).

Grunnlag for endring av produktinformasjonen (preparatomtale, merking og pakningsvedlegg)

Betraktninger

- CVMP vurderte henvisningsprosedyren i henhold til artikkel 82 i forordning (EU) 2019/6 for veterinærpreparater som inneholder albendazol som eneste virkestoff, og som leveres som oral suspensjon med doser eller nedre dosegrenser på 3,75–5 mg albendazol pr. kg kroppsvekt, for å sikre tilstrekkelig effekt mot nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau og samtidig begrense risikoen for utvikling av resistens mot albendazol.
- CVMP gjennomgikk de foreliggende dataene vedrørende tilførselsplan, nedbrytning av reststoffer, miljørisiko, sikkerhet for mål dyr og risiko for utvikling av resistens mot antiparasittmidler.
- CVMP påpekte at veterinærpreparater som inneholder albendazol som eneste virkestoff, og som leveres som oral suspensjon til sau, har vært godkjent i flere tiår.
- CVMP vurderte at albendazol er et bredspektret anthelmintikum i benzimidazolklassen. Veterinærpreparater som inneholder albendazol, har vært mye brukt i flere tiår hos storfe, sau, geit, svin, kanin, fugl, hund og katt. Hos drøvtyggere, og særlig hos sau, brukes det

veterinærpreparater som inneholder albendazol til behandling av nematoder, lungeorm, bendelorm og voksne leverikter i mage-tarm-kanalen. Det er imidlertid rapportert om økende resistens mot benzimidazol hos nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau over hele Europa.

- CVMP vurderte hvilken tilførselsplan (doseringsstyrke, doseringsintervall og behandlingsvarighet) som ville være hensiktsmessig for veterinærpreparater med doser eller nedre dosegrenser på 3,75–5 mg albendazol/kg kroppsvekt, for å sikre tilstrekkelig effekt mot nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau og samtidig begrense risikoen for utvikling av albendazolresistens.
- På bakgrunn av ovennevnte vurderinger og basert på tilgjengelige data konkluderte CVMP med at dosene av de berørte veterinærpreparatene må revideres.
- For å minimere risikoen for utvikling av resistens mot albendazol og for å sikre maksimal effekt anbefalte CVMP en dose på 7,5 mg albendazol pr. kg kroppsvekt for behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau. Denne justeringen optimaliserer effekten uten å gå på bekostning av sikkerheten, og er i tråd med beste praksis innen parasitologi for å forsinke utviklingen av resistens mot anthelmintika.
- Justeringen av dosen til 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt hos måldyret sau for behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen, som følge av bekymringer knyttet til resistens, forventes ikke å ha noen innvirkning på sikkerheten for måldyrene, brukerne eller forbrukerne, og vil heller ikke medføre nye miljø sikkerhetsproblemer. Denne konklusjonen støttes videre av det forhold at en dose på 7,5 mg albendazol/kg kroppsvekt allerede er godkjent for alle berørte veterinærpreparater for en annen indikasjon, dvs. for behandling av *Fasciola hepatica* hos sau.
- CVMP anså det som hensiktsmessig å inkludere ytterligere opplysninger i produktinformasjonen, nemlig relevante advarsler som et supplerende risikostyringstiltak for ytterligere å redusere oppståelsen og spredningen av resistente nematodepopulasjoner.

CVMPs uttalelse

CVMP mente derfor at nytte–risiko-forholdet for veterinærpreparater som inneholder albendazol som eneste virkestoff presentert som injeksjonsvæsker, suspensjon, til sau, fortsatt er gunstig, med forbehold om de endringene i produktinformasjonen som er beskrevet i vedlegg III.

CVMP anbefaler derfor å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen for veterinærpreparater som inneholder albendazol som eneste virkestoff presentert som injeksjonsvæsker, suspensjon, til sau.

Vedlegg III

Endringer i relevante deler av produktinformasjonen

Merk:

Disse endringene i relevante deler av produktinformasjonen er et resultat av henvisningsprosedyren.

Endringer i relevante deler av produktinformasjonen

Den eksisterende produktinformasjonen skal endres (innsetting, erstatning eller sletting av teksten, etter behov) for å gjenspeile de avtalte formuleringene som angitt nedenfor.

A. Preparatomtale

3.4 Spesielle advarsler (QRD-mal v9.1) / **4.4 Spesielle advarsler for hver mållart** (QRD-mal v8.2)

Sett inn følgende råd på alle veterinærpreparater, og erstatt eksisterende, utdatert tekst (dersom det er relevant) med denne teksten:

Unødvendig bruk av antiparasittiske veterinærpreparater kan øke resistensseleksjonstrykket og føre til redusert effekt. Beslutningen om å bruke veterinærpreparatet bør baseres på en bekreftelse av parasittarten og parasittmengden, eller på smittefaren ut fra de epidemiologiske forholdene, for hver enkelt besetning/bestand.

Gjentatt bruk over en lengre periode, spesielt ved bruk av samme stoffklasse, øker risikoen for resistensutvikling. Innenfor en besetning/bestand er det avgjørende å opprettholde mottakelige refugier å redusere denne risikoen. Systematisk anvendt intervallbasert behandling og behandling av en hel besetning/bestand bør unngås. I stedet bør man, dersom det er mulig, bare behandle utvalgte enkeltdyr eller undergrupper (målrettet selektiv behandling). Dette bør kombineres med egnede tiltak for forvaltning av husdyrhold og beite. Man bør innhente veiledning fra den ansvarlige veterinæren for hver spesifikk besetning/bestand.

Resistens overfor benzimidazoler (som omfatter albendazol) er rapportert i *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* og *Trichostrongylus* spp. hos småfe i Europa. Multiresistens overfor benzimidazoler, imidazotiazoler og makrosykliske laktoner er rapportert i *H. contortus* samt sideresistens overfor alle benzimidazoler.

Ved bruk av dette veterinærpreparatet bør man ta hensyn til lokal informasjon om mottakeligheten hos målparasittene, der slik informasjon foreligger.

Det anbefales å undersøke tilfeller av mistenkt resistens nærmere ved hjelp av en egnet diagnostisk metode (f.eks. reduksjonstest for fekale egg).

Bekreftet resistens bør rapporteres til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller til vedkommende myndigheter.

3.9 Administrasjonsveier og dosering (QRD-mal v9.1) / **4.9 Dosering og tilførselsvei** (QRD-mal v8.2)

Ved alle veterinærpreparater skal den gjeldende tilførselsplanen for behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau erstattes med følgende ordlyd:

Sau:

Gastrointestinale nematoder: 7,5 mg albendazol per kg kroppsvekt i en enkelt behandling.

Dersom det i produktinformasjonen til enkelte veterinærpreparater er angitt spesifikke typer nematoder, bør disse opplysningene beholdes.

Spesifikke anbefalinger for tilførselsplaner for leverikter og lungeorm bør følges dersom dette er aktuelt.

Sett inn følgende råd på alle veterinærpreparater, og erstatt eksisterende, utdatert tekst (dersom det er relevant) med denne teksten:

Underdosering kan føre til ineffektiv bruk og kan fremme resistensutvikling.

For å sikre riktig dosering skal kroppsvekt bestemmes så nøyaktig som mulig.

Doseringsutstyrets nøyaktighet bør kontrolleres grundig.

C. Pakningsvedlegg

6. Spesielle advarsler (QRD-mal v9.0) / 12. SPESIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER (QRD-mal v8.2)

Spesielle advarsler: (QRD-mal v9.0) / Spesielle advarsler for de enkelte målarter: (QRD-mal v8.2)

Sett inn følgende råd på alle veterinærpreparater, og erstatt eksisterende, utdatert tekst (dersom det er relevant) med denne teksten:

Unødvendig bruk av antiparasittiske veterinærpreparater kan øke resistensseleksjonstrykket og føre til redusert effekt. Beslutningen om å bruke veterinærpreparatet bør baseres på en bekreftelse av parasittarten og parasittmengden, eller på smittefaren ut fra de epidemiologiske forholdene, for hver enkelt besetning/bestand.

Gjentatt bruk over en lengre periode, spesielt ved bruk av samme stoffklasse, øker risikoen for resistensutvikling. Innenfor en besetning/bestand er det avgjørende å opprettholde mottakelige refugier å redusere denne risikoen. Systematisk anvendt intervallbasert behandling og behandling av en hel besetning/bestand bør unngås. I stedet bør man, dersom det er mulig, bare behandle utvalgte enkeltdyr eller undergrupper (målrettet selektiv behandling). Dette bør kombineres med egnede tiltak for forvaltning av husdyrhold og beite. Man bør innhente veiledning fra den ansvarlige veterinæren for hver spesifikk besetning/bestand.

Resistens overfor benzimidazoler (som omfatter albendazol) er rapportert i *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* og *Trichostrongylus* spp. hos småfe i Europa. Multiresistens overfor benzimidazoler, imidazotiazoler og makrosykliske laktoner er rapportert i *H. contortus* samt sideresistens overfor alle benzimidazoler.

Ved bruk av dette veterinærpreparatet bør man ta hensyn til lokal informasjon om mottakeligheten hos målparasittene, der slik informasjon foreligger.

Det anbefales å undersøke tilfeller av mistenkt resistens nærmere ved hjelp av en egnet diagnostisk metode (f.eks. reduksjonstest for fekale egg).

Bekreftet resistens bør rapporteres til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller til vedkommende myndigheter.

8. Dosering for hver målart, tilførselsvei(er) og tilførselsmåte (QRD-mal v9.0) / 8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE (QRD-mal v8.2)

Ved alle veterinærpreparater skal den gjeldende tilførselsplanen for behandling av nematoder i mage-tarm-kanalen hos sau erstattes med følgende ordlyd:

Sau:

Gastrointestinale nematoder: 7,5 mg albendazol per kg kroppsvekt i en enkelt behandling.

Dersom det i produktinformasjonen til enkelte veterinærpreparater er angitt spesifikke typer nematoder, bør disse opplysningene beholdes.

Spesifikke anbefalinger for tilførselsplaner for leverikter og lungeorm bør følges dersom dette er aktuelt.

Sett inn følgende råd på alle veterinærpreparater, og erstatt eksisterende, utdatert tekst (dersom det er relevant) med denne teksten:

Underdosering kan føre til ineffektiv bruk og kan fremme resistensutvikling.

For å sikre riktig dosering skal kroppsvekt bestemmes så nøyaktig som mulig.

Doseringsutstyrets nøyaktighet bør kontrolleres grundig.