

## **Aneks I**

### **Wykaz weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze krajowej**

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                 | <b>Nazwa własna</b>                                         | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Austria                            | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de Llobregat<br>Barcelona<br>Spain | Valbendis 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Austria                            | Alphavet Zrt.<br>Hofherr Albert Utca Kerulet 42<br>1194 Budapest XIX<br>Hungary                               | Alphalben 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Bułgaria                           | Interchemie Werken De Adelaar B.V.,<br>Metaalweg 8<br>5804 CG, Venray,<br>The Netherlands                     | Albenol-100 Oral                                            | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Bułgaria                           | Asklep-Pharma OOD,<br>Sofia, Lyulin 7, bl. 711A,<br>shop 3,<br>Republic of Bulgaria                           | Албекс БГ 100 mg/ml<br>перорална суспензия за говеда и овце | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Bułgaria                           | Ceva Sante Animale,<br>10 av. de la Ballastière –<br>33500 Libourne,<br>France                                | Вермитан 100 mg/ml<br>суспензия                             | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Bułgaria                           | Sudachim Ltd.,<br>Sofia 1700, Vitosha, str.<br>Jordan Stubel 10A<br>Bulgaria                                  | Албендазол 2,5 %                                            | albendazol | 25 mg/ml   | zawiesina doustna            | bydło, owce, kozy       | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                            | <b>Nazwa własna</b>                                            | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Bułgaria                           | Farma Vet OOD,<br>Shumen 9700,<br>str. Aleko Konstantinov 6<br>Bulgaria                                  | Албендазол суспензия                                           | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Bułgaria                           | Alpha-Vet Kft.,<br>Hofherr A. u. 42.,<br>Budapest, H-1194,<br>Hungary                                    | Alphalben 100 mg/ml<br>oral suspension for<br>cattle and sheep | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Chorwacja                          | Industrial Veterinaria<br>Calle De La Esmeralda 19<br>Esplugues De Llobregat<br>Barcelona 08950<br>Spain | Albendis 100 mg/mL<br>oralna suspenzija za<br>goveda i ovce    | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Chorwacja                          | Alpha-Vet Állatgyógyászati<br>Kft.<br>Hofherr Albert str. 42.<br>H-1194<br>Hungary                       | Alphalben 100 mg/ml<br>oralna suspenzija za<br>goveda i ovce   | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Chorwacja                          | Mount Trade d.o.o.<br>Industrijska cesta 13<br>43280 Garesnica<br>Croatia                                | Albix 100 mg/mL,<br>oralna suspenzija za<br>goveda i ovce      | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Cypr                               | Ceva Sante Animale<br>Zone Industrielle Tres Le<br>Bois,<br>Loudeac,<br>France                           | Vermitan 10% πόσιμο<br>εναιώρημα                               | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło,<br>owce,<br>kozy | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                                   | <b>Nazwa własna</b>                                         | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Cypr                               | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de Llobregat<br>Barcelona<br>Spain                   | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep  | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Cypr                               | Alpha-Vet Kft<br>Hofherr Albert Utca 42,<br>Kerulet, Budapest XIX,<br>Hungary                                                   | Alphalben 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Czechy                             | Pharmagal spol. s r.o.<br>Murgašova 5, 949 01 Nitra,<br>Slovakia                                                                | Aldiverm, 100mg/ml,<br>Perorální suspenze                   | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Czechy                             | Mikrochem spol. s r.o.<br>Za dráhou 33<br>902 01 Pezinok<br>Slovenská republika                                                 | Aldifal, 25mg/ml,<br>Perorální suspenze                     | albendazol | 25 mg/ml   | zawiesina doustna            | owce                    | podanie doustne      |
| Czechy                             | Mikrochem spol. s r.o.<br>Za dráhou 33<br>902 01 Pezinok<br>Slovenská republika                                                 | Aldifal, 100mg/ml,<br>Perorální suspenze                    | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | owce                    | podanie doustne      |
| Czechy                             | Chanelle Pharmaceuticals<br>Manufacturing Limited<br>Ida Industrial Estate,<br>Dublin Road, Loughrea,<br>Co. Galway,<br>Ireland | Albex, 10%, Perorální<br>suspenze                           | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                 | <b>Nazwa własna</b>                                         | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Czechy                             | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de Llobregat<br>Barcelona<br>Spain | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep  | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Czechy                             | Alpha-Vet Kft.<br>Hofherr Albert Utca 42,<br>Kerulet,<br>Budapest XIX,<br>Hungary                             | Alphalben 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Dania                              | Zoetis Animal Health ApS,<br>Øster Alle 48, 7. th.,<br>DK-2100<br>Copenhagen Ø<br>Denmark                     | Valbazen Vet.                                               | albendazol | 19 mg/ml   | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Dania                              | Zoetis Animal Health ApS,<br>Øster Alle 48, 7. th.,<br>DK-2100<br>Copenhagen Ø<br>Denmark                     | Valbazen Vet.                                               | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Estonia                            | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de Llobregat<br>Barcelona<br>Spain | Valbendis                                                   | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                 | <b>Nazwa własna</b>                                        | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Estonia                            | Alphavet Zrt.<br>Hofherr Albert Utca 42,<br>Kerulet,<br>Budapest XIX,<br>Hungary                              | Alphalben                                                  | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Francja                            | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de Llobregat<br>Barcelona<br>Spain | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Francja                            | Zoetis France<br>107 Avenue De La Republique<br>Chatillon<br>92320<br>France                                  | Valbazen moutons et chevres 1,9 %                          | albendazol | 19 mg/ml   | zawiesina doustna            | owce, kozy              | podanie doustne      |
| Niemcy                             | aniMedica GmbH<br>Im Südfeld 9<br>48308 Senden-Bösensell<br>Germany                                           | Albendazol 10%<br>suspension aniMedica                     | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Niemcy                             | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de Llobregat<br>Barcelona<br>Spain | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |

| Państwo członkowskie UE/EOG | Podmiot odpowiedzialny                                                                                                                    | Nazwa własna                                               | INN        | Moc         | Postać farmaceutyczna | Gatunki zwierząt               | Droga podania   |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------|-------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------|
| Grecja                      | Provet S.A.<br>Eleftherias Avenue 120<br>Eleousa<br>Ioannina<br>Epirus<br>455 00<br>Greece                                                | Albendazole/Provet 5%<br>w/v ποσιμο εναιωρημα              | albendazol | 5 mg/100 ml | zawiesina doustna     | bydło (calf),<br>owce,<br>kozy | podanie doustne |
| Grecja                      | Candilidis S.A.<br>Ilektras 4b<br>Maroussi<br>Attica<br>151 22<br>Greece                                                                  | Albendazole 2,5%-<br>Chanelle ποσιμο εναιωρημα             | albendazol | 25 mg/ml    | zawiesina doustna     | bydło,<br>owce                 | podanie doustne |
| Grecja                      | Chanelle Pharmaceuticals<br>Manufacturing Limited<br>Ida Industrial Estate<br>Dublin Road<br>Loughrea<br>Co Galway<br>H62 FH90<br>Ireland | Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα                                 | albendazol | 100 mg/ml   | zawiesina doustna     | bydło,<br>owce                 | podanie doustne |
| Grecja                      | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de Llobregat<br>Barcelona<br>Spain                             | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep | albendazol | 100 mg/ml   | zawiesina doustna     | bydło,<br>owce                 | podanie doustne |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                              | <b>Nazwa własna</b>                                            | <b>INN</b> | <b>Moc</b>       | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b>           | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------|------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Grecja                             | Alpha-Vet Kft.<br>Koves Janos Utca 13<br>Babolna<br>2943<br>Hungary                        | Alphalben 100 mg/ml<br>oral suspension for<br>cattle and sheep | albendazol | 100 mg/ml        | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce                    | podanie doustne      |
| Grecja                             | Provet S.A.<br>Eleftherias Avenue 120<br>Eleousa<br>Ioannina<br>Epirus<br>455 00<br>Greece | Albendazole/Provet<br>2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ<br>ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ             | albendazol | 2.5 mg/100<br>ml | zawiesina<br>doustna         | bydło<br>(calf),<br>owce,<br>kozy | podanie doustne      |
| Grecja                             | Provet S.A.<br>Eleftherias Avenue 120<br>Eleousa<br>Ioannina<br>Epirus<br>455 00<br>Greece | Albendazole/Provet<br>10% W/W ΠΟΣΙΜΟ<br>ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ              | albendazol | 100 mg/ml        | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce,<br>kozy           | podanie doustne      |
| Grecja                             | Provet S.A.<br>Eleftherias Avenue 120<br>Eleousa<br>Ioannina<br>Epirus<br>455 00<br>Greece | Albendazole/Provet<br>1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ<br>ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ             | albendazol | 19 mg/ml         | zawiesina<br>doustna         | bydło<br>(calf),<br>owce,<br>kozy | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                                          | <b>Nazwa własna</b>                                           | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Grecja                             | Ceva Sante Animale<br>10 Avenue De La Ballastiere<br>Libourne<br>33500<br>France                                                       | Vermitan 10 g/100 ml<br>ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ                      | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce, kozy       | podanie doustne      |
| Grecja                             | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited<br>Ida Industrial Estate<br>Dublin Road<br>Loughrea<br>Co Galway<br>H62 FH90<br>Ireland | Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ                                   | albendazol | 25 mg/ml   | zawiesina doustna            | bydło, owce, kozy       | podanie doustne      |
| Węgry                              | Pharma VIM Kft.<br>1029 Budapest,<br>Adyliget, Pipitér utca 5.,<br>Hungary                                                             | Albendanin 2,5%<br>belsőleges szuszpenzió<br>A.U.V.           | albendazol | 25 mg/ml   | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Węgry                              | Pharma VIM Kft.,<br>1029 Budapest,<br>Adyliget, Pipitér utca 5.,<br>Hungary                                                            | Albendanin 10%<br>belsőleges szuszpenzió<br>A.U.V.            | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Węgry                              | Industrial Veterinaria S.A.,<br>Calle De La Esmeralda 19<br>Esplugues De Llobregat<br>Barcelona<br>08950<br>Spain                      | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for<br>cattle and sheep | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                                | <b>Nazwa własna</b>                                                   | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Węgry                              | Divasa Farmavic S.A.<br>Carretera De Sant Hipolit 71,<br>Gurb,<br>Spain                                                      | Albendavet 1,9%<br>szuszpenzió                                        | albendazol | 19 mg/ml   | zawiesina<br>doustna         | owce                    | podanie doustne      |
| Węgry                              | C&H Generics Limited<br>Seville House,<br>5 New Dock Street,<br>The Docks,<br>Galway,<br>H91 CKV0,<br>Co. Galway,<br>Ireland | Chanalben 100 mg/ml<br>belsőleges szuszpenzió<br>juhok részére A.U.V. | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | owce                    | podanie doustne      |
| Węgry                              | Alpha-Vet Kft.,<br>H-8000 Székesfehérvár,<br>Homokosor 7.,<br>Hungary                                                        | Alphalben 100 mg/ml<br>oral suspension for<br>cattle and sheep        | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Irlandia                           | Univet Limited<br>Tullyvin, Cootehill,<br>County Cavan,<br>Ireland                                                           | Tramazole 2.5% oral<br>drench                                         | albendazol | 25 mg/ml   | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Irlandia                           | Bimeda Animal Health<br>Limited<br>2, 3 & 4 Airton Close,<br>Airton Road,<br>Tallaght,<br>Dublin, 24,<br>Ireland             | Endospec 100 mg/ml<br>SC oral suspension for<br>cattle and sheep      | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                                                 | <b>Nazwa własna</b>                                              | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Irlandia                           | Bimeda Animal Health Limited<br>2, 3 & 4 Airton Close,<br>Airton Road,<br>Tallaght,<br>Dublin, 24,<br>Ireland                                 | Keelogane SC 25 mg/ml<br>oral suspension for<br>cattle and sheep | albendazol | 25 mg/ml   | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Irlandia                           | Univet Limited<br>Tullyvin,<br>Cootehill,<br>County Cavan,<br>Ireland                                                                         | Tramazole 10% oral<br>drench                                     | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Irlandia                           | Chanelle Pharmaceuticals<br>Manufacturing Limited<br>Ida Industrial Estate,<br>Dublin Road,<br>Loughrea,<br>Co. Galway,<br>Galway,<br>Ireland | Albex 100 mg/ml oral<br>suspension                               | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Irlandia                           | Bimeda Animal Health Limited<br>2, 3 & 4 Airton Close,<br>Airton Road,<br>Tallaght,<br>Dublin, 24,<br>Ireland                                 | Flexiben 100 mg/ml SC<br>oral suspension for<br>cattle and sheep | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                                              | <b>Nazwa własna</b>                                       | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Irlandia                           | Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited<br>Ida Industrial Estate,<br>Dublin Road,<br>Loughrea,<br>Co. Galway,<br>Galway,<br>Ireland | Albex 25 mg/ml oral suspension                            | albendazol | 25 mg/ml   | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Irlandia                           | Bimeda Animal Health Limited<br>2, 3 & 4 Airton Close,<br>Airton Road,<br>Tallaght,<br>Dublin, 24,<br>Ireland                              | Endospec 25 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep | albendazol | 25 mg/ml   | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Irlandia                           | Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft<br>Hofherr Albert Utca 42,<br>Kerulet,<br>Budapest XIX,<br>Hungary                                          | Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep  | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Włochy                             | Izo S.r.l.<br>Via San Zeno, 99/A<br>Brescia<br>25124<br>Italy                                                                              | Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini  | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | owce                    | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                               | <b>Nazwa własna</b>                                                    | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Włochy                             | Zoetis Italia S.r.l<br>Via Andrea Doria n.41 M<br>Roma<br>00192<br>Italy    | Valbazen 50 mg/ml<br>sospensione per uso<br>orale per bovini ed ovini  | albendazol | 50 mg/ml   | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Włochy                             | Fatro S.p.A.<br>Via Emilia 285<br>Ozzano dell'Emilia (BO)<br>40064<br>Italy | Sverminator, 19 mg/ml,<br>sospensione orale, per<br>bovini ed ovini    | albendazol | 19 mg/ml   | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Włochy                             | Zoetis Italia S.r.l<br>Via Andrea Doria n.41 M<br>Roma<br>00192<br>Italy    | Valbazen 100 mg/ml<br>sospensione per uso<br>orale per bovini ed ovini | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Włochy                             | Zoetis Italia S.r.l<br>Via Andrea Doria n.41 M<br>Roma<br>00192<br>Italy    | Valbazen 19 mg/ml<br>sospensione per uso<br>orale per bovini ed ovini  | albendazol | 19 mg/ml   | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Włochy                             | Alpha-Vet Kft.<br>Budapest,<br>Hoffner A. utca 38-40,<br>h-1194<br>Hungary  | Alphalben 100 mg/ml<br>oral suspension for<br>cattle and sheep         | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                 | <b>Nazwa własna</b>                                                        | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Włochy                             | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de Llobregat<br>Barcelona<br>Spain | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep                 | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Włochy                             | Fatro S.p.A.<br>Via Emilia 285<br>Ozzano dell'Emilia (BO)<br>40064<br>Italy                                   | Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini           | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Łotwa                              | Alphavet Zrt.<br>Hofherr Albert Utca 42,<br>Kerulet,<br>Budapest XIX,<br>Hungary                              | Alphalben 100 mg/ml<br>suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Łotwa                              | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de Llobregat<br>Barcelona<br>Spain | Valbendis 100 mg/ml<br>suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Litwa                              | Alpha-Vet Kft.<br>Hofherr Albert Utca 42,<br>Kerulet,<br>Budapest XIX,<br>Hungary                             | Alphalben 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep                | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                 | <b>Nazwa własna</b>                                              | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Litwa                              | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de Llobregat<br>Barcelona<br>Spain | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep       | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Malta                              | Fatro S.p.A.<br>Via Emilia 285<br>Ozzano Emilia (BO),<br>Italia                                               | Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Norwegia                           | Zoetis Animal Health ApS<br>Øster Alle 48<br>DK-2100 København<br>Denmark                                     | Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe     | albendazol | 19 mg/ml   | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Polska                             | ALPHA-VET Kft.<br>Hofherr A. u. 42.<br>H-1194<br>Budapest<br>Hungary                                          | Alphalben 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep      | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Polska                             | Ceva Sante Animale<br>8 Rue De Logrono<br>33500 Libourne<br>France                                            | Vermitan 100 mg/ml<br>Zawiesina doustna dla bydła i owiec        | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Polska                             | Zoetis Polska Sp. z o.o.<br>ul. Postępu 17 B<br>025-676 Warszawa<br>Poland                                    | Valbazen 10%, 10 g/100 ml zawiesina doustna dla bydła i owiec    | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                        | <b>Nazwa własna</b>                                           | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Polska                             | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de Llobregat<br>Barcelona<br>Spain        | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep    | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Portugalia                         | Industrial Veterinaria S.A.<br>Av. Universitat Autònoma 29,<br>08290 Cerdanyola del Vallès<br>Barcelona<br>Spain     | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep    | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Portugalia                         | Alpha-Vet Kft.<br>H-1194 Budapest,<br>Hofherr A. u. 42.<br>Hungary                                                   | Alphalben 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep   | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Portugalia                         | Divasa Farmavic S.A.<br>Avenida del Párroco Pablo Díez 49-57<br>San Andrés del Rabanedo<br>24010 Leon<br>Spain       | Albendavet 19mg/ml<br>suspensão oral para ovinos              | albendazol | 19 mg/ml   | zawiesina doustna            | owce                    | podanie doustne      |
| Portugalia                         | Iapsa Portuguesa pecuaria, LDA.<br>Av. Do Atlântico nº 16<br>11º Piso – Escritório 12<br>1990-019 Lisboa<br>Portugal | Sinvermin 28,5 mg/ml<br>suspensão oral para ovinos e caprinos | albendazol | 28.5 mg/ml | zawiesina doustna            | owce, kozy              | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                            | <b>Nazwa własna</b>                                       | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b>           | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Rumunia                            | Delos Impex '96 S.R.L.<br>Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81,<br>Otopeni City,<br>Ilfov,<br>Romania | Vermicid 10                                               | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce                       | podanie doustne      |
| Rumunia                            | Provet S.A.<br>Eleftherias Avenue 120,<br>Eleousa,<br>Zitsa,<br>Ioannina,<br>45500,<br>Greece            | Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine | albendazol | 25 mg/ml   | zawiesina doustna            | owce                              | podanie doustne      |
| Rumunia                            | Ceva Sante Animale<br>10 Avenue de la Ballastiere,<br>33500<br>Libourne,<br>France                       | Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală                       | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce, kozy, wild ruminants | podanie doustne      |
| Rumunia                            | Bistri-Vet S.R.L.<br>Street Libertății no. 13,<br>420155 Bistrița City,<br>Bistrița - Năsăud,<br>Romania | Albendakel 2.5%                                           | albendazol | 25 mg/ml   | zawiesina doustna            | bydło, owce, kozy                 | podanie doustne      |
| Rumunia                            | ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft.<br>Hofherr A. u. 42.,<br>Budapest, H-1194,<br>Hungary                    | Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep  | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło, owce                       | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                     | <b>Nazwa własna</b>                                        | <b>INN</b> | <b>Moc</b>    | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b>  | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------|---------------|------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Rumunia                            | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de Llobregat<br>Barcelona<br>Spain     | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for cattle and sheep | albendazol | 100 mg/ml     | zawiesina doustna            | bydło, owce              | podanie doustne      |
| Rumunia                            | S.C. Romvac Company S.A.<br>Voluntari City,<br>Street Centurii no.7,<br>Ilfov,<br>Romania                         | Rombendazol 10%                                            | albendazol | 100 mg/ml     | zawiesina doustna            | bydło, owce, kozy        | podanie doustne      |
| Rumunia                            | Bistri-Vet S.R.L. Street<br>Libertății no. 13,<br>420155<br>Bistrița City,<br>Bistrița – Năsăud,<br>Romania       | Albendakel 10%                                             | albendazol | 100 mg/ml     | zawiesina doustna            | bydło, owce, kozy, camel | podanie doustne      |
| Rumunia                            | Pasteur Filiala Filipești S.A.<br>Street Principală no. 944,<br>Filipeștii de Pădure City,<br>Prahova,<br>Romania | Helmizol A 2.5                                             | albendazol | 2.5 mg/100 ml | zawiesina doustna            | bydło, owce, kozy        | podanie doustne      |
| Rumunia                            | Intervet International B.V.<br>Wim de Körverstr. 35<br>5831 AN Boxmeer,<br>The Netherlands                        | Gardal 10%                                                 | albendazol | 100 mg/ml     | zawiesina doustna            | bydło, owce              | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                    | <b>Nazwa własna</b>                                            | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Słowacja                           | Pharmagal spol. s r.o.<br>Murgasova 5,<br>Cerman, Nitra,<br>Slovakia                                             | Dicrosol 100 mg/ml<br>perorálna suspenzia                      | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Słowacja                           | Alpha-Vet Kft.<br>Hofherr Albert Utca 42,<br>Kerulet,<br>Budapest XIX,<br>Hungary                                | Alphalben 100 mg/ml<br>oral suspension for<br>cattle and sheep | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Słowacja                           | Divasa Farmavic S.A<br>Carretera De Sant Hipolit 71,<br>Gurb<br>Spain                                            | Albendavet 19 mg/ml<br>perorálna suspenzia                     | albendazol | 19 mg/ml   | zawiesina<br>doustna         | owce                    | podanie doustne      |
| Słowacja                           | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de<br>Llobregat, Barcelona<br>Spain   | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for<br>cattle and sheep  | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Słowacja                           | Mikrochem spol. s r.o.<br>Za Drahou 33,<br>Pezinok,<br>Slovakia                                                  | Aldifal 25 mg/ml<br>perorálna suspenzia                        | albendazol | 25 mg/ml   | zawiesina<br>doustna         | owce                    | podanie doustne      |
| Słowenia                           | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de<br>Llobregat<br>Barcelona<br>Spain | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for<br>cattle and sheep  | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b> | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                     | <b>Nazwa własna</b>                                              | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Słowenia                           | Alpha-Vet Kft.<br>Hofherr Albert Utca 42,<br>Kerulet,<br>Budapest XIX,<br>Hungary                                 | Alphalben 100 mg/ml<br>peroralna suspenzija za<br>govedo in ovce | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Hiszpania                          | S P Veterinaria S.A.<br>Calle Vinyols Km 4.1<br>43330 Riudoms<br>Tarragona<br>Spain                               | Albendex 100 mg/ml<br>suspensión oral                            | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Hiszpania                          | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de<br>Llobregat,<br>Barcelona<br>Spain | Albendazol 25 mg/ml<br>Ganadexil suspensión<br>oral para ovino   | albendazol | 25 mg/ml   | zawiesina<br>doustna         | owce                    | podanie doustne      |
| Hiszpania                          | Laboratorios Maymo S.A.U.<br>Via Augusta 302<br>08017 Barcelona<br>Spain                                          | Maybensol 20 mg/ml<br>suspensión oral                            | albendazol | 20 mg/ml   | zawiesina<br>doustna         | owce                    | podanie doustne      |
| Hiszpania                          | Laboratorios Syva S.A.<br>Calle Del Marques De La<br>Ensenada 16<br>28004 Madrid<br>Spain                         | Sinvermin ovino<br>28,50 mg/ml<br>suspensión oral para<br>ovino  | albendazol | 28.5 mg/ml | zawiesina<br>doustna         | owce                    | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b>  | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                                    | <b>Nazwa własna</b>                                                    | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Hiszpania                           | Divasa Farmavic S.A.<br>Carretera De Sant Hipolit 71<br>08503 Gurb<br>Barcelona<br>Spain                         | Albendavet 19 mg/ml                                                    | albendazol | 19 mg/ml   | zawiesina doustna            | owce                    | podanie doustne      |
| Hiszpania                           | Cenavisa S.L.<br>Carrer Dels Boters 4<br>43205 Reus<br>Tarragona<br>Spain                                        | Albecorin lanar<br>20 mg/ml suspensi3n<br>oral para ovino y<br>caprino | albendazol | 20 mg/ml   | zawiesina doustna            | owce,<br>kozy           | podanie doustne      |
| Hiszpania                           | Industrial Veterinaria S.A.<br>Calle de la Esmeralda 19<br>08950 Esplugues de<br>Llobregat<br>Barcelona<br>Spain | Albendis 100 mg/ml<br>oral suspension for<br>cattle and sheep          | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina doustna            | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Szwecja                             | Zoetis Animal Health ApS<br>Øster Alle 48<br>DK-2100<br>Copenhagen<br>Denmark                                    | Valbazen vet 19 mg/ml<br>oral suspension                               | albendazol | 19 mg/ml   | zawiesina doustna            | owce                    | podanie doustne      |
| Wielka Brytania (Irlandia P3łnocna) | Chanelle Pharmaceuticals<br>Manufacturing Ltd<br>Loughrea<br>H62 FH90<br>Ireland                                 | Benzimole 25 mg/ml SC<br>oral suspension                               | albendazol | 25 mg/ml   | zawiesina doustna            | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b>  | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                          | <b>Nazwa własna</b>                                           | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Wielka Brytania (Irlandia Północna) | Bimeda Animal Health Limited<br>2/3/4 Airton Close,<br>Tallaght<br>D24 FH9V<br>Ireland | Endospec SC 10% w/v oral suspension                           | albendazol | 10 % w/v   | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Wielka Brytania (Irlandia Północna) | Bimeda Animal Health Limited<br>2/3/4 Airton Close'<br>Tallaght<br>D24 FH9V<br>Ireland | Endospec SC 2.5% w/v oral suspension                          | albendazol | 2.5 % w/v  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Wielka Brytania (Irlandia Północna) | Bimeda Animal Health Limited<br>2/3/4 Airton Close'<br>Tallaght<br>D24 FH9V<br>Ireland | Ovidrench S & C 10% w/v oral suspension for cattle and sheep  | albendazol | 10 % w/v   | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |
| Wielka Brytania (Irlandia Północna) | Bimeda Animal Health Limited<br>2/3/4 Airton Close'<br>Tallaght<br>D24 FH9V<br>Ireland | Ovidrench S & C 2.5% w/v oral suspension for cattle and sheep | albendazol | 2.5 % w/v  | zawiesina doustna            | bydło, owce             | podanie doustne      |

| <b>Państwo członkowskie UE/EOG</b>  | <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                                                 | <b>Nazwa własna</b>                                               | <b>INN</b> | <b>Moc</b> | <b>Postać farmaceutyczna</b> | <b>Gatunki zwierząt</b> | <b>Droga podania</b> |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Wielka Brytania (Irlandia Północna) | Tulivin Laboratories Ltd<br>35 Abbeydale Park,<br>Newtownards<br>BT23 8RE<br>Northern Ireland | Tramazole 100 mg/ml<br>oral suspension for<br>cattle and<br>sheep | albendazol | 100 mg/ml  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |
| Wielka Brytania (Irlandia Północna) | Tulivin Laboratories Ltd<br>35 Abbeydale Park,<br>Newtownards<br>BT23 8RE<br>Northern Ireland | Tramazole 2.5% w/v SC<br>oral suspension                          | albendazol | 2.5 % w/v  | zawiesina<br>doustna         | bydło,<br>owce          | podanie doustne      |

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe i podstawy do zmiany treści druków informacyjnych**

# Ogólne podsumowanie oceny naukowej weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających albendazol jako pojedynczą substancję czynną, podawanych owcom w postaci zawiesiny doustnej (zob. aneks I)

## Wprowadzenie

Albendazol to lek przeciwpasożytniczy o szerokim spektrum działania, będący pochodną benzimidazolu. U wrażliwych pasożytów działanie benzimidazoli polega na zakłócaniu wewnątrzkomórkowego systemu transportu mikrotubularnego poprzez selektywne wiązanie z tubuliną i uszkodzanie jej, co zapobiega polimeryzacji tubuliny oraz hamuje tworzenie mikrotubul (Plumb, 2005)<sup>1</sup>.

Weterynaryjne produkty lecznicze zawierające albendazol są szeroko stosowane od dziesięcioleci u bydła, owiec, kóz, świń, królików, ptaków, psów i kotów. U przeżuwaczy – a w szczególności u owiec – weterynaryjne produkty lecznicze zawierające albendazol stosuje się w zwalczaniu nicieni żołądkowo-jelitowych (ang. *gastrointestinal*, GIT), nicieni płucnych, tasiemców oraz dorosłych postaci motylicy wątrobowej. W całej Europie zgłaszano jednak pojawiającą się oporność na benzimidazol w przypadku nicieni GIT u owiec (Borgstede *i wsp.*, 2007<sup>2</sup>, Cernanská *i wsp.*, 2006<sup>3</sup>, Kaplan & Vidyashankar, 2012<sup>4</sup>, Scheuerle *i wsp.*, 2009<sup>5</sup>).

W trakcie niedawnej procedury zdecentralizowanej (ES/V/0431/001/DC) złożonej zgodnie z art. 18 rozporządzenia (UE) 2019/6 zauważono, że na rynku znajduje się kilka weterynaryjnych produktów leczniczych (ang. *veterinary medicinal product*, VMP), w tym „Valbazen 1,9% Suspension zum Eingeben für Schafe”, będący produktem referencyjnym we wspomnianej procedurze zdecentralizowanej, które są wskazane do leczenia zakażeń nicieniami żołądkowo-jelitowymi (GIT) u owiec przy dawkach standardowych lub minimalnych skutecznych dawkach leku wynoszących 3,75–5 mg albendazolu/kg masy ciała (m.c.). W rzeczywistości szereg publikacji naukowych sugeruje, że dawki do 5 mg albendazolu/kg m.c. mogą stwarzać poważne ryzyko niedostatecznego działania przeciwko nicieniom GIT u owiec (Borgstede *i wsp.*, 2007<sup>2</sup>, Cernanská *i wsp.*, 2006<sup>3</sup>, Claerebout *i wsp.*, 2020<sup>6</sup>, Domke *i wsp.*, 2012a<sup>7</sup>, Höglund *i wsp.*, 2022<sup>8</sup>, Kowal *i wsp.*, 2016<sup>9</sup>, Scheuerle *i wsp.*, 2009<sup>5</sup>, Untersweg *i wsp.*, 2021<sup>10</sup>, Vineer *i wsp.*, 2020<sup>11</sup>, Voelke *i wsp.*, 2022<sup>12</sup>) oraz selekcji oporności

<sup>1</sup> Plumb, Donald C. Plumb's Veterinary Drug Handbook. Sztokholm, Wis:Ames,Iowa:PharmaVet;Distrib by Blackwell Pub,2005

<sup>2</sup> Borgstede F. H. M., Dercksen D. D., Huijbers R.: Doramectin and albendazole resistance in sheep in the Netherlands, *Veterinary Parasitology* 144, 180-183, 2007.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Kaplan R. M. i Vidyashankar A. N.: An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance, *Veterinary Parasitology* 186, 70-78, 2012.

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

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

<sup>7</sup> Domke A. V., 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

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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. Wydanie: ss. 17–19, 2008.

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

<sup>11</sup> Vineer H. R., Morgan E. R., Hertzberg H., Bartley D. J., Bosco A., Charlier J., Chartier C., Claerebout E., de Waal T., Hendrickx G., Hinney B., Höglund J., Jezek J., Kasny M., Keane O. M., Martinez-Valladares M., Mateus T. L., McIntyre J., Mickiewicz M., Munoz A. M., Phytian C. J., Ploeger H. W., Rataj A. V., Skuce P. J., Simin S., Sotiraki S., Spinu M., Stuen S., Thamsborg S. M., Vadlejch J., 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.

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

na albendazol w kontekście już istniejącej oporności na benzimidazole wśród nicieni GIT pasożytujących na owcach w Europie.

Ponadto Niemcy zauważyły, że dawkowanie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających albendazol stosowanych przeciwko nicieniom GIT u owiec nie jest zharmonizowane w Unii Europejskiej i waha się od 3,75 do 15 mg albendazolu na kg m.c.

Z powodów przedstawionych powyżej Niemcy uznały za konieczne dokonanie przeglądu weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających albendazol jako jedyną substancję czynną, występujących w postaci zawiesin doustnych i wskazanych do stosowania przeciwko nicieniom GIT u owiec, przy dawkach standardowych lub minimalnych skutecznych dawkach wynoszących od 3,75 do 5 mg albendazolu/kg m.c. W związku z tym Niemcy skierowały sprawę do Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Veterinary Medicinal Products*, CVMP) Agencji zgodnie z art. 82 rozporządzenia (UE) 2019/6, działając w interesie Unii.

Celem tego przeglądu było zapewnienie bezpiecznego i skutecznego stosowania tych weterynaryjnych produktów leczniczych oraz uniknięcie niepotrzebnego ryzyka związanego z rozwojem oporności pasożytów na leki przeciwpasożytnicze. Ponadto Niemcy uznały również za konieczne przeprowadzenie oceny badań pozostałości, badań bezpieczeństwa dla gatunku docelowego oraz badań bezpieczeństwa środowiskowego, ponieważ potencjalne zwiększenie zalecanego dawkowania może mieć wpływ na bezpieczeństwo konsumentów, zwierząt docelowych oraz środowiska.

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej**

W ramach tej procedury Komitet miał ocenić, jaki schemat dawkowania albendazolu (tj. dawka, odstęp między dawkami oraz czas trwania leczenia) jest wymagany w przypadku przedmiotowych weterynaryjnych produktów leczniczych, aby zapewnić odpowiednią skuteczność przeciwko nicieniom żołądkowo-jelitowym u owiec, przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka rozwoju oporności na albendazol. Jeżeli uznano zmianę schematu dawkowania za konieczną, należało również rozważyć ustanowienie odpowiedniego okresu karencji dla owiec oraz ocenić potencjalny wpływ nowej zalecanej dawki na bezpieczeństwo gatunków docelowych, a także ryzyko dla środowiska związane ze stosowaniem przedmiotowych weterynaryjnych produktów leczniczych. W odpowiedzi na ten wniosek CVMP uznał również za konieczne przeprowadzenie oceny potencjalnego wpływu proponowanych zmian schematu dawkowania na bezpieczeństwo użytkownika.

Dziesięciu posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (ang. *marketing authorisation holder*, MAH) przedłożyło odpowiedzi na listę pytań CVMP dotyczących niniejszej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia. Niektóre podmioty odpowiedzialne przedstawiły obszerną dokumentację, pakiety materiałów naukowych oraz streszczenia, natomiast inne dostarczyły jedynie ograniczone informacje, odnoszące się głównie do składu jakościowego i ilościowego ich weterynaryjnych produktów leczniczych.

Znaczna część przedstawionych badań własnych oraz publikacji naukowych została przeprowadzona ponad 15–20 lat temu i odzwierciedlała standardy naukowe, profile wrażliwości pasożytów oraz sytuację w zakresie oporności istniejącą w czasie pierwotnego dopuszczenia produktów do obrotu. Z kolei dostępnych było stosunkowo niewiele aktualnych badań terenowych dotyczących skuteczności albendazolu stosowanego w zatwierdzonych dawkach.

W celu ułatwienia krytycznej oceny oraz wsparcia procesu ustalania skutecznej dawki CVMP zidentyfikował dodatkowe odniesienia w opublikowanej literaturze naukowej.

Ze względu na wątpliwości dotyczące ograniczonej przydatności danych historycznych do oceny skuteczności w obecnych warunkach, w tym dodatkowych publikacji wskazanych przez CVMP,

uwzględniono wyłącznie literaturę oraz badania terenowe (w tym badania dotyczące ustalania i potwierdzenia dawki) opublikowane lub przeprowadzone od 2011 r. Ponieważ celem oceny było określenie aktualnej skuteczności albendazolu stosowanego w dawkach standardowych lub minimalnych skutecznych dawkach wynoszących 3,75–5 mg/kg m.c., w kontekście narastającej oporności pasożytów CVMP ograniczył analizę do danych uzyskanych w ciągu ostatnich 15 lat. Chociaż nie określono formalnego okresu granicznego dla przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych – w przeciwieństwie do antybiotyków, dla których w wytycznych CVMP dotyczących oceny ryzyka dla zdrowia publicznego wynikającego z oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe spowodowanej stosowaniem weterynaryjnego produktu leczniczego o działaniu przeciwdrobnoustrojowym u gatunków zwierząt przeznaczonych do produkcji żywności (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)<sup>13</sup> wskazano limit 5 lat – CVMP dążył do zachowania równowagi między aktualnością a znaczeniem naukowym dostępnych dowodów, unikając jednocześnie wykluczania nadmiernej liczby publikacji. W rezultacie przyjęto 15-letni przedział czasowy.

Dane historyczne uznano za pomocne w potwierdzeniu charakterystyki farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania oraz ogólnych wzorców skuteczności, jednak miały one ograniczone znaczenie w ocenie aktualnej skuteczności i oporności.

CVMP ocenił dane przedłożone przez podmioty odpowiedzialne oraz dodatkową literaturę zidentyfikowaną przez CVMP w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających albendazol w postaci zawiesiny doustnej, dopuszczonych do stosowania w leczeniu zakażeń nicieniami żołądkowo-jelitowymi u owiec, w dawkach standardowych lub minimalnych skutecznych dawkach wynoszących 3,75–5 mg/kg m.c.

### **Skład jakościowy i ilościowy**

Ośmiu posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawiło skład jakościowy i ilościowy swoich weterynaryjnych produktów leczniczych, a siedmiu z nich przedstawiło również odpowiednie specyfikacje produktu.

Chociaż postacie użytkowe weterynaryjnych produktów leczniczych różnią się pod względem składu i specyfikacji substancji pomocniczych, wszystkie zawierają tę samą substancję czynną i są podawane tą samą drogą.

Większość wymienionych substancji pomocniczych uznano zasadniczo za farmakologicznie nieaktywne, tj. w przedstawionych składach nie zidentyfikowano substancji pomocniczych wpływających na biodostępność po podaniu doustnym. Na tej podstawie nie oczekiwano, aby substancje pomocnicze wpływały na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm ani wydalanie substancji czynnej, ani aby miały istotny wpływ – z punktu widzenia postaci farmaceutycznej – na biodostępność i farmakokinetykę.

Biorąc jednak pod uwagę znane właściwości niektórych substancji pomocniczych obecnych w części postaci użytkowych, nie można całkowicie wykluczyć ich potencjalnego wpływu na profil farmakokinetyczny. Niemniej przedmiotowe postacie użytkowe są dostępne na rynku od wielu lat, a w niektórych przypadkach są poparte specyficznymi dla produktu danymi farmakokinetycznymi (zob. punkt dotyczący farmakokinetyki poniżej).

Biorąc pod uwagę szeroką obecność tych weterynaryjnych produktów leczniczych na rynku, nie oczekiwano, aby jakiegokolwiek hipotetyczny wpływ substancji pomocniczych na farmakokinetykę przekładał się na klinicznie istotne różnice w skuteczności. W związku z tym uznano, że obserwowane różnice w składzie substancji pomocniczych nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję

---

<sup>13</sup> 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](#)

ogólnoustrojową, a CVMP uznał za naukowo uzasadnione określenie i stosowanie jednolitego schematu dawkowania dla wszystkich postaci użytkowych tych weterynaryjnych produktów leczniczych. Chociaż nie wszyscy posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawili skład oraz specyfikacje swoich weterynaryjnych produktów leczniczych, oczekiwano, że brak tych danych nie wpłynie na ogólną ocenę ani na sformułowane wnioski.

### **Farmakokinetyka**

Pięciu posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedłożyło informacje dotyczące farmakokinetyki albandazolu podawanego doustnie, obejmujące zarówno dane zastrzeżone, jak i odniesienia do opublikowanej literatury naukowej. Ogólnie rzecz biorąc, badania zastrzeżone były stosunkowo stare, co jest zgodne z faktem, że weterynaryjne produkty lecznicze zawierające albandazol są dopuszczane do obrotu od lat 60. XX wieku. Czas przeprowadzenia badań nie ma jednak na ogół wpływu na farmakokinetykę substancji – z upływem czasu mogły ulec poprawie jedynie metody analityczne. W związku z tym przedstawione dane uznano za istotne w kontekście niniejszej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia.

W części przedłożonych badań i publikacji dotyczących farmakokinetyki stosowano czysty albandazol lub różne zatwierdzone weterynaryjne produkty lecznicze zawierające albandazol jako substancję czynną. Należy zauważyć, że badania i publikacje były prowadzone niezależnie w różnych ośrodkach, przez różnych badaczy i przy użyciu odmiennej aparatury. W związku z tym zmienność parametrów farmakokinetycznych w obrębie tej samej dawki może wynikać z różnic pomiędzy postaciami farmaceutycznymi.

Dane dotyczące biorównoważności nie wykazały istotnego wpływu różnic w postaci użytkowej na ekspozycję ogólnoustrojową przy podawaniu identycznych dawek. Potwierdzono to w badaniach biorównoważności przedstawionych przez dwóch posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w ramach których oceniono odpowiednio trzy moce produktu leczniczego przy dawce 7,5 mg/kg m.c. oraz dwa weterynaryjne produkty lecznicze przy dawce 10 mg/kg m.c. W innym badaniu oceniono farmakokinetykę i skuteczność dwóch zatwierdzonych weterynaryjnych produktów leczniczych w dawce 7,5 mg/kg m.c., wykazując porównywalną skuteczność względem *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis* i *N. battus*.

Ponadto dane zastrzeżone zostały uzupełnione czterema opublikowanymi źródłami literaturowymi (1991–2004). W dwóch badaniach oceniano farmakokinetykę czystego albandazolu, a nie zatwierdzonych weterynaryjnych produktów leczniczych. Swarnkar *i wsp.*, (1998)<sup>14</sup> zbadali farmakokinetykę albandazolu podawanego doustnie i dożwaczowo w dawce 5 mg/kg m.c., obserwując zwiększoną biodostępność albandazolu podawanego drogą dożwaczową. Galtier *i wsp.* (1991)<sup>15</sup> badali metabolizm albandazolu podawanego doustnie, dożylnie lub dożwaczowo w dawkach do 3,8 mg/kg m.c., wykazując, że albandazol był metabolizowany głównie w wątrobie, niezależnie od drogi podania.

W dwóch kolejnych publikacjach analizowano związek między farmakokinetyką w osoczu a skutecznością kliniczną albandazolu u zakażonych zwierząt. Ponadto Moreno *i wsp.*, (2004)<sup>16</sup> zbadali dwie różne dawki – 3,8 mg/kg m.c. oraz 7,5 mg/kg m.c. – i zaobserwowali proporcjonalną zależność między podaną dawką albandazolu a stężeniami obu metabolitów w osoczu. Przy dawce 7,5 mg/kg m.c. odnotowano ponad 100-procentowy wzrost AUC w osoczu dla aktywnego metabolitu leku

---

<sup>14</sup> Swarnkar C. P., Sanyal P. K., Singh D., Khan F. A., Bhagwan P. S. Comparative disposition kinetics of albandazole in sheep following oral and intraruminal administration. Vet Res Commun. grudzień 1998; 22(8):545-51.

<sup>15</sup> Galtier P., Alvinerie M., Steimer J. L., Francheteau P., Plusquellec Y., Houin G. Simultaneous pharmacokinetic modeling of a drug and two metabolites: application to albandazole in sheep. J Pharm Sci. styczeń 1991;80(1):3-10.

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

przeciw pasożytniczego – sulfotlenku albendazolu – w porównaniu z dawką 3,8 mg/kg m.c. Wyższe i dłużej utrzymujące się stężenia leku w osoczu, uzyskane po zastosowaniu dawki 7,5 mg/kg m.c., wiązały się z poprawą skuteczności (ocenianą zarówno na podstawie liczby jaj w kale, jak i liczby dorosłych pasożytów) wobec większości badanych nicieni GI w porównaniu z niższą dawką. Niska aktywność nicieni (<24%) obserwowana w przypadku badanych nicieni GI wskazuje na wysoki poziom oporności na albendazol w dawce 3,8 mg/kg m.c. Podsumowując, zwiększenie dawki może prowadzić do większej ekspozycji i poprawy skuteczności, co może mieć znaczenie w przypadku pasożytów o obniżonej wrażliwości.

W drugim badaniu Lanusse *i wsp.*, (1995)<sup>17</sup> opisali kinetykę eliminacji albendazolu, fenbendazolu i oksyfendazolu z osocza po podaniu doustnym (5 mg/kg m.c.) dorosłym owcom. Ogólnie wykazano, że sulfotlenek albendazolu charakteryzował się szybszym wchłanianiem i wyższym  $C_{max}$  niż oksyfendazol oraz stosunkowo szybkim spadkiem stężenia w osoczu, osiągając niewykrywalne poziomy po około 60 godzinach od podania albendazolu.

Na podstawie danych farmakokinetycznych można wyciągnąć istotne wnioski. Wiadomo, że albendazol jest prolekiem, a jego aktywną postacią jest metabolit – sulfotlenek albendazolu – powstający w wątrobie. Zwiększenie dawki albendazolu u owiec wiąże się ze zwiększoną ekspozycją na jego aktywne metabolity w osoczu (Moreno *i wsp.*, 2004)<sup>16</sup>. Ponadto w swoich pracach Moreno *i wsp.* dowiedli, że istnieje bezpośredni związek między farmakokinetyką a skutecznością leków przeciw pasożytniczych przeciwko nicieniom opornym na benzimidazole u owiec. (2004)<sup>16</sup>. Chociaż nie jest to klasyczne badanie farmakokinetyczne, dowiedziono, że zwiększenie dawki albendazolu u owiec wyraźnie wiąże się ze zwiększoną ekspozycją na metabolity w osoczu oraz wyższym stężeniem leku, co prowadziło do zwiększenia skuteczności.

### **Schemat dawkowania dopuszczonych do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych**

Jeśli chodzi o odstęp między dawkami, wszystkie przedmiotowe weterynaryjne produkty lecznicze są dopuszczone do stosowania jednorazowego, niezależnie od dawki. Dokumentacja przedłożona przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie zawierała dowodów wskazujących na to, że taki odstęp między dawkami może nie być odpowiedni. Ponadto badania opisane w literaturze naukowej nie dostarczyły danych wskazujących, że inny odstęp między dawkami mógłby poprawić skuteczność. W związku z tym nie ma dowodów, że podanie jednorazowe jest nieodpowiednie. Dlatego jednorazowe podanie albendazolu nie jest dalej omawiane, a późniejsza ocena schematu dawkowania koncentruje się na adekwatności dawki.

### **Określenie i potwierdzenie dawki**

Przedstawiono kilka własnych badań przedklinicznych dotyczących określenia i potwierdzenia dawki, z których część przeprowadzono w warunkach terenowych u owiec i które prawdopodobnie pochodziły z pierwotnych procedur udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ponieważ większość weterynaryjnych produktów leczniczych objętych zakresem tej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia jest dostępna na rynku od wielu lat, żadne z przedstawionych badań własnych nie było przeprowadzone w okresie krótszym niż 22 lata.

W badaniach oceniano dawki albendazolu wynoszące 2,5; 3,75; 3,8; 5; 5,7 lub 7,6 mg na kg m.c. oraz uwzględniono różne nicienie przewodu pokarmowego, w tym najczęściej występujące rodzaje *Heonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* i *Cooperia*. Ogólnie rzecz biorąc, w większości badań wykazano wskaźniki skuteczności przekraczające 90% wobec większości nicieni GIT w

---

<sup>17</sup> Lanusse C. E., Gascon L. H., Prichard R. K. Comparative plasma disposition kinetics of albendazole, fenbendazole, oxfendazole and their metabolites in adult sheep. J Vet Pharmacol Ther. 1995;18(3)196-203

momencie dopuszczenia weterynaryjnych produktów leczniczych do obrotu. Niemniej nawet w tych starszych badaniach dowiedziono, że niższe dawki wynoszące 2,5; 3,5 i 3,8 mg/kg m.c. osiągały zmienną skuteczność poniżej wymaganego progu 90% w przypadku *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4 oraz postaci dorosłych), który wydaje się być nicieniem GIT najmniej wrażliwym na albendazol. Chociaż badania nie były prowadzone zgodnie z aktualnymi wytycznymi, większość z nich uznano za akceptowalną pod względem jakości projektu badania.

W badaniu potwierdzającym dawkę przeprowadzonym przez Zoetis około 1991 r. wykazano, że dawka 7,6 mg albendazolu/kg m.c. była wystarczająco skuteczna przeciwko szczepom opornym na tiabendazol (ze skutecznością odpowiednio 100% i 99,7% wobec *H. contortus* i *T. colubriformis*), natomiast dawka 5,7 mg/kg m.c. nie była wystarczająco skuteczna (odpowiednio 91% i 89,6% wobec *H. contortus* i *T. colubriformis*). Chociaż projekt badania jest przestarzały i obejmował niewielkie grupy zwierząt, wyniki uznaje się za uzupełniające.

W późniejszej publikacji Moreno *i wsp.*, 2004<sup>16</sup> badali skuteczność dwóch dawek albendazolu (3,8 i 7,5 mg/kg m.c.) na podstawie liczby jaj w kale, równoległe z pomiarami stężeń metabolitów albendazolu w osoczu. Autorzy doszli do wniosku, że wyższe stężenia metabolitów w osoczu wiążą się z większą skutecznością. Dawka 7,5 mg/kg m.c. powodowała większe zmniejszenie (49,1%) u owiec zakażonych nicieniami opornymi na benzimidazole w porównaniu ze zmniejszeniem (27%) po podaniu dawki 3,8 mg/kg m.c. Pomimo dużej zmienności wartości skuteczności przy podobnych wartościach C<sub>max</sub>, dane z Moreno *i wsp.*, 2004<sup>16</sup> wskazują, że wyższe wartości C<sub>max</sub> prowadzą do zwiększenia skuteczności, którą można osiągnąć poprzez podanie wyższej dawki albendazolu. Różnice w skuteczności można przypisać wielu czynnikom, takim jak sztuczne lub naturalne zakażenie, obszar, w którym przeprowadzono badanie, oraz poziom oporności pasażerów.

Ponieważ badania przeprowadzono ponad dwadzieścia lat temu, nie uwzględniały one aktualnej sytuacji epidemiologicznej dotyczącej oporności. Nie jest zatem pewne, w jakim stopniu dane dotyczące skuteczności uzyskane w tamtym czasie można odnosić do obecnych warunków. Choć skuteczność dawek w zakresie 3,75–5 mg/kg m.c. została potwierdzona w momencie dopuszczenia produktów do obrotu ponad dwadzieścia lat temu, ocena tej skuteczności w tamtym okresie nie stanowi przedmiotu tej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia.

Ogólnie rzecz biorąc, wnioski wynikające z przedstawionych badań dotyczących określenia i potwierdzenia dawki mogą nie być już w pełni aktualne, ponieważ nie badano dawek wyższych niż 5 mg/kg m.c., a same badania mają ponad 20 lat i z dzisiejszej perspektywy posiadają ograniczenia metodologiczne.

## **Skuteczność/ oporność**

### **Mechanizmy oporności**

Przedstawiono kilka publikacji dotyczących mechanizmów oporności, w szczególności wykrywania polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP) w kodonach 167, 198 i 200 genu  $\beta$ -tubuliny u *Haemonchus contortus* (Barrère *i wsp.*, 2012<sup>18</sup>, Claerebuff *i wsp.*, 2020<sup>6</sup>), *Teladorsagia circumcincta* (Estat-Ballesteros *i wsp.*, 2017<sup>19</sup>, Martínez-Valladares *i wsp.*, 2012<sup>20</sup>,

---

<sup>18</sup> Barrère V., Alvarez L., Suarez G. i wsp., Relationship between increased albendazole systemic exposure and changes in single nucleotide polymorphisms on the  $\beta$ -tubulin isotype 1 encoding gene in *Haemonchus contortus*. Vet Parasitol. 2012;186(3-4):344-349.

<sup>19</sup> Esteban-Ballesteros M., Rojo-Vázquez F. A., Skuce P. J., Melville L., González-Lanza C., Martínez-Valladares M. Quantification of resistant alleles in the  $\beta$ -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.

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

Claerebout *i wsp.*, 2020<sup>6</sup>) oraz *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *i wsp.*, 2017<sup>19</sup>, Claerebout *i wsp.*, 2020<sup>6</sup>). SNP związane z opornością na benzimidazole są dobrze scharakteryzowane.

Oporność na benzimidazole u nicieni może być związana z mutacjami w genie kodującym miejsce docelowe działania leku. Jednak ta sama mutacja nie wydaje się odpowiadać za oporność na triklabendazol u przywr *Fasciola hepatica* (Wilkinson *i wsp.*, 2012)<sup>21</sup>. Ponadto w obrębie jednego gatunku robaków różne mutacje mogą prowadzić do oporności na te same leki przeciwpasożytnicze. Na przykład oporność na benzimidazole u *Haemonchus contortus* może być związana z substytucją fenyloalaniny na tyrozyne w pozycji 200 genu kodującego izoformę 1 białka  $\beta$ -tubuliny (Kwa *i wsp.*, 1994)<sup>22</sup>. Jednocześnie częstość występowania tej mutacji (polimorfizm pojedynczego nukleotydu, SNP) może znacznie się różnić i bywa niska nawet w populacjach uznawanych za odporne na benzimidazole (James *i wsp.*, 2009<sup>23</sup>, Ghisi *i wsp.*, 2007<sup>24</sup>), u których występują inne mutacje (np. kodon 167). Choć selekcja genetyczna odgrywa istotną rolę w powstawaniu oporności, zmiany w mechanizmach transportu leków oraz metabolizmu u pasożytów również przyczyniają się do zróżnicowanych mechanizmów oporności na te same substancje przeciwpasożytnicze (Blackhall *i wsp.*, 2008<sup>25</sup>, Vokral *i wsp.*, 2013<sup>26</sup>). Glikoproteina P, białko transportowe błony komórkowej zdolne do transportu wielu leków (w tym iwermektyny, benzimidazoli oraz pochodnych imidazotiazolu), może prowadzić do oporności wielolekowej poprzez zwiększony aktywny transport leków (James *i wsp.*, 2009<sup>23</sup>, Kerboeuf *i wsp.*, 2003<sup>27</sup>, Xu *i wsp.*, 1998<sup>28</sup>).

Dane z badań Barrère *i wsp.*, 2012<sup>18</sup> dowiodły, że konkretne genotypy *H. contortus*, w szczególności genotypy w pozycji 200, ulegają selektywnemu wzbogaceniu w warunkach zwiększonej ekspozycji na albandazol oraz że istnieje silny związek pomiędzy polimorfizmami pojedynczego nukleotydu (SNP) w kodonach 167 i 200 genu  $\beta$ -tubuliny. Wniosek ten nie jest jednak zgodny z wynikami badań Leathwicka i Luo (2017)<sup>29</sup>, w których oceniano czynniki mogące wpływać na selekcję oporności. Oprócz drogi podania oraz samej postaci użytkowej (obie nieobjęte zakresem tej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia) jednoznacznie wykazano, że stosowanie niższych dawek prowadzi do zwiększonej częstości występowania alleli oporności po leczeniu, a tym samym do większego prawdopodobieństwa rozwoju oporności. Wykazano również, że wysoka zmienność dawek może sprzyjać rozwojowi oporności w większym stopniu niż niska zmienność. Ponadto stwierdzono, że we wczesnych stadiach rozwoju oporności, gdy allele oporności występują jeszcze rzadko w populacji, prawdopodobieństwo kojarzeń sprawia, że geny te występują niemal wyłącznie w formie heterozygotycznej. Jeśli takie organizmy zostaną wyeliminowane w wyniku leczenia farmakologicznego (tj. są skutecznie recesywne), rozwój oporności ulega opóźnieniu. Natomiast w przypadku, gdy przeżywają leczenie z powodu niewystarczającej skuteczności dawki (tj. wykazują fenotyp funkcjonalnie dominujący), oporność

---

<sup>21</sup> Wilkinson R., Law C. J., Hoey E. M., Fairweather I., Brennan G. P., Trudgett A. An amino acid substitution in *Fasciola hepatica* P-glycoprotein from triclabendazole-resistant and triclabendazole-susceptible populations. *Mol Biochem Parasitol.* 2012;186(1):69-72.

<sup>22</sup> Kwa M. S., Veenstra J. G., Roos M. H. Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in beta-tubulin isotype 1. *Mol Biochem Parasitol.* luty 1994;63(2):299-303.

<sup>23</sup> James C. E., Davey M. W. 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.

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> Blackhall W. J., Prichard R. K., Beech R. N. P-glycoprotein selection in strains of *Haemonchus contortus* resistant to benzimidazoles. *Vet Parasitol.* 2008;152(1-2):101-107.

<sup>26</sup> Vokrál I., Jirásko R., Stuchlíková L. *i wsp.*, Biotransformation of albandazole and activities of selected detoxification enzymes in *Haemonchus contortus* strains susceptible and resistant to anthelmintics. *Vet Parasitol.* 2013;196(3-4):373-81.

<sup>27</sup> Kerboeuf D., Blackhall W., Kaminsky R. i 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.

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

<sup>29</sup> Leathwick D. M., 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.

rozwijają się stosunkowo szybko. Można zatem stwierdzić, że wyższe dawki oraz niska zmienność dawki sprzyjają opóźnieniu rozwoju oporności.

### **Dane dotyczące skuteczności przedstawione przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

Pięciu posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarczyło dane dotyczące skuteczności lub oporności, z czego czterech przedłożyło badania przedkliniczne i kliniczne oceniające skuteczność albandazolu przeciwko różnym pasożytom, takim jak nicienie GIT, nicienie płucne, tasiemce oraz motylce wątrobowe, w dawkach od 2,5 do 15 mg/kg m.c. u owiec. W badaniach tych uczestniczyły zarówno owce zakażone naturalnie, jak i sztucznie, a albandazol podawano doustnie w postaci zawiesiny lub kapsułek.

We wszystkich badaniach konsekwentnie dowiedziono, że – w zależności od konkretnych pasożytów – do uzyskania odpowiedniej skuteczności wymagane są różne dawki albandazolu. W przypadku nicieni GIT skuteczne były nawet niskie dawki, rozpoczynające się od 3,75 mg/kg m.c. Jednak ze względu na zróżnicowaną wrażliwość *Oesophagostomum columbianum* wykazywał najniższą podatność spośród badanych nicieni GIT na albandazol i wymagał co najmniej 5 mg/kg m.c. Dla uzyskania wystarczającej skuteczności. Dawki albandazolu wynoszące 7,5 mg/kg m.c. lub wyższe miały skuteczność zbliżoną do 100% przeciwko nicieniom GIT, niezależnie od gatunku pasożyta. W przypadku nicieni płucnych, tasiemców oraz motyli wątrobowych konieczne było zastosowanie wyższych dawek (począwszy od 7,5 mg/kg masy ciała), aby osiągnąć odpowiednią redukcję  $\geq 90\%$ .

Należy zauważyć, że projekty badań nie były zgodne z wytycznymi VICH GL13 (Skuteczność leków przeciwpasożytniczych: Szczegółowe zalecenia dotyczące owiec w odniesieniu do liczby stadiów inwazyjnych stosowanych do sztucznego zakażenia oraz punktów czasowych zakażenia, leczenia i sekcji zwłok). Podejścia te odzwierciedlały jednak ówczesne standardy naukowe, biorąc pod uwagę, że VICH GL13 został przyjęty przez CVMP w 1999 r. Choć historyczna skuteczność dawek 3,75–5 mg/kg masy ciała wobec nicieni GIT w momencie wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (ponad 20 lat temu) nie jest kwestionowana. Ponownie podkreśla to fakt, że czas przeprowadzenia badań ogranicza ich znaczenie dla tej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia. W związku z tym, biorąc pod uwagę cel oceny bieżącej skuteczności tych dawek w kontekście pojawiającej się oporności, CVMP uwzględnił wyłącznie dane uzyskane w ciągu ostatnich 15 lat.

Na podstawie oceny przedłożonych informacji CVMP stwierdził, że dostępne dane odzwierciedlają historyczny kontekst stosowania tych weterynaryjnych produktów leczniczych, a wnioski wyciągnięte w tamtym okresie niekoniecznie pozostają aktualne w warunkach obecnych. Chociaż w badaniach historycznych wykazywano skuteczne zakresy dawek wynoszące 3,75–7,5 mg/kg masy ciała przeciwko różnym pasożytom, obecna sytuacja jest odmienna, ponieważ rozwój i rozprzestrzenianie się oporności wśród nicieni GIT istotnie wpłynęły na skuteczność weterynaryjnych produktów leczniczych, ograniczając możliwość bezpośredniego przenoszenia tych wniosków na współczesne warunki terenowe.

### **Dane dotyczące skuteczności po leczeniu dawkami standardowymi lub minimalnymi skutecznymi dawkami wynoszącymi 3,75–5 mg albandazolu na kg m.c. przeciwko nicieniom GIT w Europie od 2011 r.**

Łącznie 15 publikacji uznano za istotne dla oceny skuteczności albandazolu u owiec i włączono je do oceny. Odpowiednią skuteczność przekraczającą próg 90% wykazali m.in. Martínez-Valladares i wsp.

2012 r.<sup>20</sup> oraz Rinaldi i wsp. 2014 r.<sup>30</sup> po doustnym podaniu 3,8–5 mg albendazolu/kg m.c. Jednak w innych badaniach<sup>31</sup> zaobserwowano zmienną skuteczność dawek w zakresie 3,75–5 mg/kg m.c. Choć w niektórych przypadkach wykazano wystarczającą skuteczność wobec nicieni GIT, w innych udokumentowano skuteczność nieoptymalną, na poziomie 90% lub niższym.

Przedstawione badania terenowe przeprowadzono w całej Europie, w tym w Austrii, Belgii, Estonii, Francji, Grecji, Hiszpanii, na Łotwie, w Niemczech, Niderlandach, Norwegii, Polsce, Słowacji, Szwajcarii, Szwecji, we Włoszech oraz w Zjednoczonym Królestwie. Po podaniu albendazolu w zatwierdzonych dawkach 3,75–3,8 mg/kg m.c. oraz 5 mg/kg m.c., najczęściej obserwowanymi i najbardziej opornymi rodzajami były *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. i *Teladorsagia* spp., które są zazwyczaj zwalczane za pomocą albendazolu. W badaniach tych uwzględniono zarówno owce zakażone naturalnie, jak i sztucznie. Skuteczność oceniano na podstawie badania redukcji liczby jaj w kale (ang. *faecal egg count reduction test*, FECRT), a wyniki w niektórych przypadkach potwierdzano dodatkowo metodą pirosekwencjonowania w kierunku SNP w kodonach 167, 198 i 200 genu  $\beta$ -tubuliny 1. Ponadto w części badań stwierdzono występowanie oporności wielolekowej, obejmującej różne substancje przeciwpasożytnicze, takie jak lewamizol, ivermektyna oraz moksydektyna.

W wielu publikacjach w ostatnich 15 latach zgłaszano niewystarczającą skuteczność albendazolu podawanego doustnie w dawkach 3,75–5 mg/kg masy ciała u owiec. Wyniki te wskazują na obecność oporności na leki przeciwpasożytnicze wśród nicieni GIT w całej Europie, często wykrywanej w regionach objętych badaniami. Należy jednak przyznać, że występowało odchylenie wynikające z preferencyjnego pobierania próbek z pojedynczych gospodarstw, w których podejrzewano oporność na leki przeciwpasożytnicze, a działania badawcze były ukierunkowane głównie na Europę Zachodnią. Regiony Europy Wschodniej są niedostatecznie reprezentowane. Nie można jednak wyciągnąć wniosku, że w tych regionach nie występują problemy z niewystarczającą skutecznością albendazolu wobec nicieni GIT u owiec, lecz raczej, że brak danych wynika z ograniczonej liczby badań. Ze względu na to, że dane z monitoringu są ograniczone, m.in. z powodu wysokich kosztów i nakładu pracy, a także zróżnicowanego przestrzegania zaleceń przez hodowców, dane dotyczące oporności terenowej są fragmentaryczne i mogą nie w pełni odzwierciedlać rzeczywistą sytuację skuteczności albendazolu u owiec w warunkach terenowych.

W odniesieniu do oceny danych należy zauważyć, że skuteczność we wszystkich badaniach była obliczana przede wszystkim wyłącznie na podstawie testu FECRT. Chociaż sam FECRT może być wystarczający do wskazania braku skuteczności w warunkach terenowych, bardziej wiarygodne jest potwierdzenie występowania oporności za pomocą badań molekularnych, takich jak pirosekwencjonowanie, umożliwiających identyfikację odpowiedzialnych mutacji SNP. W badaniach, w których pirosekwencjonowanie przeprowadzono po wykonaniu FECRT, potwierdzono wyniki uzyskane w badaniach *in vivo*. Oporność na benzimidazole wykryto w kodonach 167 (8%) i 200 (92%) genu izotypu 1  $\beta$ -tubuliny u *H. contortus*, w kodonach 198 (47%) i 200 (43%) w *T. circumcincta* i w pozycji

<sup>30</sup> Rinaldi L., Morgan E. R., Bosco A., Coles G. C., Cringoli G. The maintenance of anthelmintic efficacy in sheep in a Mediterranean climate. *Vet Parasitol.* 16 czerwca 2014;203(1-2):139-43. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.02.006. Epub, 17 lutego 2014 r.

<sup>31</sup> Anupõld A. M., 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. i wsp., 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 B. L., 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 M. B., Kovalčuka L.: Parasitofauna and current status of anthelmintic resistance in Latvian sheep farms. *Veterinary World*, 15(2), 414. 2022 r.

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

Domke i wsp., 2012<sup>a</sup>; Geurden i wsp., 2014; Höglund i wsp., 2022; Kowal i wsp., 2016; Martínez Valladares i wsp., 2015; Untersweg i wsp., 2021; Vineer i wsp., 2020; Voigt i wsp., 2022

200 (100%) w *T. colubriformis* (Claerebuff i wsp., 2020)<sup>6</sup>. Należy jednak podkreślić, że w większości badań podstawę oceny skuteczności i oporności stanowiły wyłącznie wyniki FECRT. Zgodnie z wytycznymi Światowego Stowarzyszenia na rzecz Rozwoju Parazytologii Weterynaryjnej (Kaplan i wsp., 2023)<sup>32</sup>, wnioskowanie o oporności na leki przeciwpasożytnicze na podstawie obniżonej skuteczności ocenianej metodą FECRT wymaga spełnienia określonych warunków metodologicznych. Warunki te obejmują: odpowiednie dawkowanie i sposób podania, stosowanie właściwie przechowywanego weterynaryjnego produktu leczniczego w okresie jego ważności, pobieranie próbek od tych samych zwierząt zarówno przed leczeniem, jak i po leczeniu w odpowiednich odstępach czasu, prawidłowe oznakowanie i przechowywanie świeżych próbek kału, zastosowanie właściwej metody oznaczania liczby jaj w kale umożliwiającej obliczenie FECRT, wykorzystanie odpowiednich technik laboratoryjnych, wcześniejsze potwierdzenie skuteczności badanego leku wobec docelowych pasożytów w danym schemacie dawkowania, zapewnienie odpowiedniej liczby zwierząt i poziomu wydalania jaj, zastosowanie właściwych metod statystycznych oraz zagwarantowanie jakości stosowanego leku przeciwpasożytniczego. Większość tych wymagań jest zgodna z dobrą praktyką weterynaryjną i – choć nie zawsze jest to wyraźnie wskazane – przyjmuje się, że w badaniach z użyciem dopuszczonych do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych warunki te zostały spełnione. W związku z tym wyniki uzyskane w oparciu o FECRT uznaje się za ważne i odpowiednie do wykrywania oporności w warunkach terenowych, o ile spełnione zostały odpowiednie warunki metodologiczne. Chociaż w przytoczonych badaniach oporność na leki przeciwpasożytnicze potwierdzano również dodatkowymi metodami, należy zauważyć, że aby uzyskać wiarygodne wyniki FECRT, co najmniej około 25% populacji pasożytów musi wykazywać oporność, co oznacza, że wczesne stadia rozwoju oporności mogą pozostać niewykryte. Pomimo tych ograniczeń FECRT pozostaje uznaną metodą diagnostyczną, możliwą do zastosowania w warunkach terenowych.

Jednak w przypadkach, w których dostępne były dane, wyniki były niepokojące. W całej Europie w ciągu ostatnich 15 lat obserwowano wzrost częstości występowania oporności, co omówiono bardziej szczegółowo poniżej. Jest to szczególnie istotne w kontekście ograniczonej liczby klas leków przeciwpasożytniczych dopuszczonych do stosowania w leczeniu zakażeń nicianiami GIT u owiec, obejmujących benzimidazole, laktony makrocykliczne, imidazotiazole, pochodne aminoacetonitrylu oraz salicylanilidy. Ponadto w kilku badaniach udokumentowano występowanie wielolekowej oporności na wszystkie badane substancje czynne (Untersweg i wsp., 2021<sup>10</sup>; Martínez-Valladares i wsp., 2015<sup>33</sup>; Geurden i wsp., 2014<sup>34</sup>), co istotnie ogranicza dostępne możliwości terapeutyczne. Zjawisko to potwierdzono również w niemieckim badaniu ogólnokrajowym przeprowadzonym przez Voigt i wsp., 2022<sup>12</sup>, w którym wykazano, że stosowanie benzimidazoli lub laktonów makrocyklicznych przeciwko nicianiom GIT u owiec skutkowało poziomem skuteczności poniżej wymaganego progu  $\geq 90\%$ .

Kaplan i Vidyashankar (2012)<sup>4</sup> przedstawili przegląd globalnej częstości występowania oporności na leki przeciwpasożytnicze u różnych gatunków zwierząt docelowych. Choć ta procedura przekazania sprawy do wyjaśnienia koncentrowała się na skuteczności albendazolu u owiec w Europie, autorzy wskazali na istotnie gorsze wyniki skuteczności oraz powszechne występowanie wielolekowej oporności w krajach pozaeuropejskich. Chociaż poziom oporności w Europie opisywany jest jako niższy niż na innych kontynentach, oporność na benzimidazole występuje powszechnie. Do jej rozwoju przyczyniają się m.in. stosowanie zbyt małych dawek, wielokrotne używanie tej samej klasy substancji czynnych oraz niewystarczający udział populacji pasożytów pozostających „w refugiach”. W związku z tym należy

---

<sup>32</sup> Kaplan R. M., Denwood M. J., Nielsen M. K. i wsp., 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.

<sup>33</sup> Martínez-Valladares M., Geurden T., Bartram D. J. i wsp., 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

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

podkreślić, że sytuacja w zakresie oporności na benzimidazole istotnie różni się w skali globalnej, jednak w tej procedurze przekazania sprawy do wyjaśnienia uwzględniono wyłącznie dane europejskie.

Ponadto jeden posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawił przegląd zgłoszeń w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących podejrzeń braku oczekiwanej skuteczności (ang. *lack of expected efficacy*, LEE) w odniesieniu do nicieni GIT u owiec leczonych albendazolem na całym świecie w okresie od 1 stycznia 2015 r. do 31 grudnia 2024 r. Jednakże ze względu na ograniczone informacje zawarte w tych raportach (dotyczące potwierdzonych zakażeń przed leczeniem, potwierdzenia inwazji na podstawie objawów klinicznych zamiast metod parazytologicznych, braku informacji dotyczących dodatkowego leczenia, dokładnego czasu oceny skuteczności leczenia, a tym samym kwestii, czy pasożyty wykryto po leczeniu z powodu niewystarczającej skuteczności czy ponownego zakażenia), na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przedłożonych przez tego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie można było potwierdzić związku z opornością na leki przeciwpasożytnicze. Ponadto chociaż firmy zgłaszające zmniejszoną skuteczność nie udostępniły dodatkowych danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, należy zauważyć, że dane z tego nadzoru mogą dostarczać jedynie wskazań dotyczących potencjalnej oporności. Rzeczywisty zakres tego zjawiska może być znacznie szerszy, lecz pozostaje niewykryty z powodu niedostatecznego raportowania takich przypadków.

Ogólnie rzecz biorąc, CVMP uznał, że mimo iż dostępne dowody wskazują na zmienność wyników w różnych regionach, sposobach leczenia oraz przypadkach braku skuteczności, zbiorcze dane sugerują brak spójnej skuteczności przy zalecanych dawkach 3,75–5 mg/kg m.c. u owiec, wraz z przesłankami występowania oporności na leki przeciwpasożytnicze. W wielu badaniach nie osiągnano wartości progowej skuteczności wynoszącej  $\geq 90\%$ , rekomendowanej w celu ograniczenia rozwoju oporności. Choć wykrywanie oporności stanowi wyzwanie metodologiczne, dostępne dowody wskazują, że przy wyżej wymienionych dawkach występują przypadki niepowodzenia leczenia, co potwierdzają zarówno publikacje naukowe, jak i raporty z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. W związku z tym CVMP uznał, że w obecnych warunkach terenowych konieczne może być stosowanie wyższych dawek w celu zapewnienia bardziej jednolitego i przewidywalnego poziomu skuteczności.

### **Dane dotyczące skuteczności leczenia zakażeń nicieniami GIT u owiec w Europie przy dawce 7,5 mg albendazolu/kg m.c. lub wyższej od 2011 r. wskazują na istotnie lepsze wyniki terapeutyczne**

W leczeniu zakażeń nicieniami GIT u owiec w Stanach Zjednoczonych zaleca się stosowanie dawki 7,5 mg albendazolu/kg m.c. (Plumb, 6. wydanie). W Europie jedynie kilka weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających albendazol w dawce 7,5 mg/kg m.c. lub wyższej jest dopuszczonych do obrotu w zakażeń nicieniami GIT u owiec. W badaniu Esteban-Ballesteros *i wsp.*, 2017<sup>19</sup> potwierdzono odpowiednią skuteczność po podaniu 7,5 mg albendazolu/kg m.c. w dziesięciu naturalnie zakażonych stadach owiec w Hiszpanii. Ponadto przed leczeniem oraz po jego zakończeniu w populacjach *T. circumcincta* i *T. colubriformis* wykryto częstość występowania alleli związanych z opornością na benzimidazole. SNP w kodonie 200 występował u *T. colubriformis* w wielu gospodarstwach i był obecny z wysoką częstością zarówno przed leczeniem (48,5–87,8%), jak i po leczeniu albendazolem (średnia w stadach dodatnich: 95,1%), z wyjątkiem jednego gospodarstwa, w którym uzyskano wysoką skuteczność leczenia (98,5–100%). Co ciekawe, w gospodarstwie o najniższej skuteczności (91,4%) częstość występowania SNP była bardzo niska zarówno przed leczeniem, jak i po nim, co nie korelowało z wynikami obserwowanymi w innych gospodarstwach, gdzie wysoka częstość występowania SNP nie zawsze wiązała się z niższą skutecznością leczenia. We wszystkich pozostałych gospodarstwach o wysokiej skuteczności leczenia obserwowano wzrost częstości występowania SNP wśród pojedynczych larw, które przeżyły terapię. Wyniki pokazały, że bardzo wysoka skuteczność,

zbliżona do 100%, została osiągnięta przy dawce 7,5 mg/kg m.c., niezależnie od wyjściowej częstości występowania SNP przed leczeniem.

Dărbuș *i wsp.*, 2021<sup>35</sup> opublikowali badanie, w którym porównano skuteczność terapeutyczną przeciwko nicieniom GIT u owiec przy zastosowaniu albendazolu w dawce 7,5 mg/kg m.c. p.o. oraz iwermektynę w dawce 0,2 mg/kg m.c. s.c. u 40 rumuńskich owiec po zgłoszeniu zwiększonej oporności w danym obszarze geograficznym. Chociaż nie przedstawiono szczegółowej analizy ryzyka oporności na poziomie gospodarstw, w analizie grupowej uzyskano wysoką skuteczność wynoszącą 99,84% dla albendazolu oraz 99,73% dla iwermektyny.

Babják *i wsp.*, 2023<sup>36</sup> przedstawili dowody na brak skuteczności albendazolu w dawkach 5 mg/kg m.c. podawanych w pojedynczej dawce lub w dawce podzielonej na dwie połowy w odstępie 6 godzin, a także w dawce 10 mg/kg m.c. podanej jednorazowo oraz iwermektyny w dawce 0,2 mg/kg m.c. w wysoce opornym gospodarstwie owiec na Słowacji. W badaniu tym stwierdzono również występowanie oporności wielolekowej wśród nicieni GIT występujących u owiec. W drugiej fazie badania uzyskano 100% skuteczności po zastosowaniu lewamizolu, co nie było zaskakujące, biorąc pod uwagę brak jego stosowania na danym obszarze przez dłuższy czas i w konsekwencji ograniczoną ekspozycję nicieni na tę substancję czynną.

Chociaż dostępnych jest jedynie kilka publikacji, badania przeprowadzone przez Esteban-Ballesteros<sup>19</sup>, Dărbuș<sup>35</sup> i Babják<sup>36</sup> wskazują, w jakich przypadkach zwiększenie dawki albendazolu może przynosić korzyści oraz w jakich sytuacjach modyfikacja dawki nie wpływa już istotnie na skuteczność leczenia. Esteban-Ballesteros *i wsp.*, 2017<sup>19</sup> dowiedli, że pomimo wysokiej częstości występowania allelu SNP200 (48,5–87,8%) w *T. colubriformis* przed leczeniem, dawka 7,5 mg albendazolu/kg m.c. osiągnęła bardzo wysoką skuteczność, zbliżoną do 100%, w niemal wszystkich badanych stadach. Należy zauważyć, że częstość występowania osobników opornych była wyższa po leczeniu niż przed leczeniem, co potwierdzają również wyniki Barrère *i wsp.*, 2012<sup>18</sup>. Zjawisko to jest zgodne z mechanizmem selekcji: przy niższych dawkach przeżywają zarówno nicienie wrażliwe, jak i częściowo odporne, natomiast przy wyższych dawkach eliminowane są osobniki wrażliwe, a leczenie przeżywają głównie osobniki odporne (jeśli są obecne). W konsekwencji obserwuje się wzrost częstości występowania alleli oporności po leczeniu, ponieważ w populacji pozostają niemal wyłącznie nicienie odporne. Aby zapobiec rozwojowi populacji odpornej po takim leczeniu, kluczowe znaczenie ma jej rozcieńczenie przez populację wrażliwą. Dlatego też stosuje się strategię utrzymania wrażliwych pasożytów w refugiach, np. poprzez selektywne leczenie ukierunkowane (ang. *targeted selective treatment*, TST) lub strategię zarządzania pastwiskiem (np. przeniesienie zwierząt, a następnie ich odrobaczenie), aby uzyskać rzeczywisty efekt rozcieńczenia polegający na zmieszaniu nicieni opornych po leczeniu z nicieniami wrażliwymi pochodzącymi z pastwiska. Strategie te uznaje się za kluczowy środek spowalniający rozwój oporności. Populacja refugialna to odsetek całkowitej populacji, który nie jest narażony na leczenie przeciwpasożytnicze. Mogą to być zarówno larwy obecne na pastwiskach, jak i pasożyty bytujące u nieleczonych zwierząt. W związku z tym w sytuacjach zwiększonego ryzyka oporności zaleca się stosowanie najwyższej skutecznej dawki w celu zapewnienia optymalnej efektywności leczenia, w połączeniu ze strategiami zarządzania, takimi jak TST oraz właściwe gospodarowanie pastwiskami. Potwierdzają to również wyniki Dărbuș *i wsp.*, 2021<sup>35</sup> z zachodniej Rumunii, gdzie odnotowano wzrost oporności w tym regionie. Chociaż nie przeprowadzono szczegółowej analizy oporności na poziomie gospodarstw, dawka 7,5 mg albendazolu/kg m.c. okazała się bardzo skuteczna. Babják *i wsp.*, 2023<sup>36</sup> wykazali, że w przypadku wysokiego poziomu oporności modyfikacja dawki nie prowadzi już do poprawy skuteczności leczenia. W jego badaniu wysoki poziom

<sup>35</sup> Dărbuș G., Morariu S., Mederle N., Ilie M. S., Luca I., Ciresan A. C.: A comparative study regarding the efficacy of anthelmintic treatment for gastrointestinal parasitism in sheep, *Revista Română de Medicină Veterinară*, 77-80. 2021

<sup>36</sup> 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.* 19 grudnia 2023;67(4):575-581.

oporności potwierdzono danymi in vitro z testu wylęgania jaj oraz testu rozwoju larwalnego, w których przy wszystkich badanych dawkach tiabendazolu zarówno jaja ulegały wylęgowi (ponad 90% średniego wylęgu przy stężeniu granicznym 0,05 µg/ml tiabendazolu), jak i larwy rozwijały się do stadium L3 (około 50% larw przy stężeniu progowym 0,08 µg/ml tiabendazolu). Dodatkowo potwierdzono występowanie oporności wielolekowej, w tym niewystarczającą skuteczność ivermektyny. W tym szczególnym przypadku zastosowanie lewamizolu, którego wcześniej nie stosowano w danym gospodarstwie, wykazało 100% skuteczność leczenia. Scenariusz ten z jednej strony ilustruje konsekwencje wieloletniego, nadmiernego stosowania określonych klas leków przeciwpasożytniczych, a z drugiej strony wskazuje, że skutecznym sposobem przezwyciężenia oporności jest zastosowanie substancji czynnej z innej klasy farmakologicznej o odmiennym mechanizmie działania, najlepiej takiej, która nie była wcześniej używana w danej populacji pasożytów.

### **Ogólne podsumowanie CVMP dotyczące skuteczności/oporności i zalecanego dawkowania**

Rozwój oporności jest procesem złożonym, zależnym od wielu czynników. W związku z tym zarządzanie ryzykiem jej wystąpienia wymaga zastosowania szeregu powiązanych ze sobą działań, a wdrożenie pojedynczego środka nie jest wystarczające do osiągnięcia oczekiwanych rezultatów.

Wśród powszechnie znanych środków kontroli kluczowymi czynnikami opóźniającymi rozwój oporności są: zapobieganie niedawkowaniu, utrzymywanie populacji wrażliwych w refugium, prowadzenie monitoringu parazytologicznego w przypadku konieczności leczenia, ocena skuteczności leczenia oraz stosowanie wysoce skutecznych leków przeciwpasożytniczych. Ze względu na dobrze udokumentowany globalny problem oporności na benzimidazole u małych przeżuwaczy, tą procedurę przekazania sprawy do wyjaśnienia wszczęto w celu oceny, czy zatwierdzone lub minimalne skuteczne dawki albendazolu wynoszące 3,75–5 mg/kg m.c. nadal zapewniają wystarczającą skuteczność w populacjach terenowych niciani żołądkowo-jelitowych u owiec w Europie, czy też konieczne może być zwiększenie dawki w celu utrzymania odpowiedniego poziomu skuteczności.

W szeregu opublikowanych badań z różnych regionów Europy wykazano niewystarczającą skuteczność przeciwko nicieniom GIT po podaniu albendazolu w dawkach 3,75–3,8 mg/kg m.c. lub 5 mg/kg m.c. u owiec, a także potwierdzono obecność populacji pasożytów opornych w warunkach terenowych. W ramach tej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia oceniono dane przedstawione przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a CVMP przeprowadził również niezależny przegląd literatury w celu ustalenia, czy dostępne dowody wskazują, że wyższe dawki albendazolu mogą poprawiać skuteczność w aktualnych warunkach terenowych, bez negatywnego wpływu na bezpieczeństwo stosowania u owiec.

Podsumowując, na podstawie oceny dostępnych danych stwierdzono, że istnieją dowody wskazujące na potrzebę dostosowania dawkowania albendazolu w leczeniu zakażeń niciani żołądkowo-jelitowymi u owiec. Ponieważ doniesienia dotyczące podawania dawek albendazolu wynoszących 7,5 mg/kg masy ciała lub wyższych są rzadkie, na podstawie opublikowanych raportów nie można było uzyskać jednoznacznego obrazu. Niemniej w wielu przypadkach odnotowano niewystarczającą skuteczność po zastosowaniu dawek 3,75–5 mg/kg m.c. Oporność na albendazol może przyczyniać się do obniżenia skuteczności leczenia. W wielu zgłoszeniach odnotowano zmniejszoną skuteczność przy niższych dawkach, co potwierdza, że oporność stanowi istotny i utrzymujący się problem w wielu regionach.

Ponadto podanie wyższych dawek albendazolu prowadzi do zwiększenia wartości  $C_{max}$ , a także do bardziej efektywnej redukcji niciani GIT. Badanie potwierdzające dawkę przeprowadzone przez jednego z posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wykazało, że wyższa dawka (7,6 mg/kg m.c.) była skuteczna przeciwko szczepom opornym, podczas gdy standardowa dawka nie zapewniała wystarczającego efektu terapeutycznego. Z wyjątkiem przypadków bardzo zaawansowanej oporności

wielolekowej, takich jak opisane przez Babják *i wsp.* (2023)<sup>36</sup>, nie stwierdzono dowodów na niepowodzenia leczenia po zastosowaniu dawki 7,5 mg albendazolu/kg m.c. Ponadto dawka 7,5 mg/kg m.c. jest stosowana również w Stanach Zjednoczonych w leczeniu zakażeń nicieniami GIT u owiec, a badania Esteban-Ballesteros (2017)<sup>19</sup> i Dărbuş (2021)<sup>35</sup> wykazały skuteczność bliską 100% w warunkach europejskich przy tej dawce, pomimo obecności opornych populacji pasożytów w pierwszym z tych badań. Nie zidentyfikowano zgłoszeń wskazujących na brak skuteczności po podaniu 7,5 mg/kg m.c. lub wyższych dawek, a obecnie nie ma innych obaw, takich jak obniżona tolerancja u gatunku docelowego, które uniemożliwiałyby stosowanie dawki 7,5 mg/kg m.c. Dlatego zgodnie z zasadami parazytologicznymi dotyczącymi zarządzania ryzykiem rozwoju oporności na leki przeciwpasożytnicze należy stosować maksymalną skuteczną dawkę, zdefiniowaną jako dawkę, powyżej której nie obserwuje się ani nie oczekuje dalszej poprawy skuteczności. Pomimo że dane z badania Barrère *i wsp.*, 2012<sup>18</sup> wskazywały, iż zwiększona ekspozycja na albendazol selektywnie wzbogaca genotypy oporne u *H. contortus*, wyniki te należy interpretować ostrożnie, biorąc pod uwagę 94% skuteczność obserwowaną po leczeniu dawką 45 mg/kg m.c., co wskazuje na ograniczoną liczebność przeżywających osobników i niewielką reprezentację genotypów opornych, co sami autorzy podkreślili. Ponadto wyniki badań Leathwick i Luo (2017)<sup>29</sup> pokazały, że stosowanie niższych dawek o większej zmienności sprzyja szybszemu rozwojowi oporności na poziomie genetycznym w porównaniu z wyższymi dawkami o mniejszej zmienności ekspozycji.

W związku z tym w celu minimalizacji ryzyka rozwoju oporności na albendazol oraz zapewnienia optymalnej skuteczności terapeutycznej, CVMP zalecił stosowanie dawki 7,5 mg albendazolu/kg m.c. w leczeniu zakażeń nicieniami GIT u owiec. Takie dostosowanie dawkowania pozwala na optymalizację skuteczności bez pogorszenia profilu bezpieczeństwa i jest zgodne z aktualnymi najlepszymi praktykami parazytologicznymi ukierunkowanymi na spowolnienie rozwoju oporności na leki przeciwpasożytnicze.

Jednocześnie dane te podkreślają, że sama modyfikacja dawkowania nie jest wystarczająca do długoterminowej kontroli oporności. Zintegrowane zwalczanie pasożytów powinno obejmować dodatkowe strategie, takie jak unikanie podawania zbyt małych dawek, utrzymywanie populacji w refugiach, stosowanie ukierunkowanego leczenia selektywnego (TST) oraz regularne monitorowanie parazytologiczne. Działania te są niezbędne do ograniczenia selekcji i rozprzestrzeniania się populacji opornych nicieni. W związku z tym CVMP zaproponował również odpowiednie zmiany w drukach informacyjnych (charakterystyce produktu leczniczego, oznakowaniu opakowań oraz ulotce informacyjnej), dla weterynaryjnych produktów leczniczych objętych tą procedurą przekazania sprawy do wyjaśnienia w celu uwzględnienia informacji zgodnych z wytycznymi CVMP dotyczącymi charakterystyki produktów przeciwpasożytniczych (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)<sup>37</sup>.

Więcej informacji na temat proponowanych zmian w punkcie ChPL 3.4 *Specjalne ostrzeżenia (wzorzec QRD wer. 9.1)/4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt (wzorzec QRD wer. 8.2)* i punkcie ChPL 3.9 *Droga podania i dawkowanie (wzorzec QRD wer. 9.1)/4.9 Podane ilości i droga podania (wzorzec QRD wer. 8.2)* znajduje się w Aneksie III.

### **Okres(y) karencji**

Przedłożone badania dotyczące zanikania pozostałości dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających albendazol, objętych tą procedurą przekazania sprawy do wyjaśnienia, wykazały znaczną niejednorodność w zakresie jakości danych, stosowanych dawek (7,5; 10; 15; 16; 16,2 mg/kg m.c.), projektów badań oraz zastosowanych metod analitycznych. Ponadto wyniki i wnioski wyciągnięte z danych dotyczących ustalania okresów karencji były niespójne. Z wyjątkiem trzech badań

---

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

dotyczących zanikania pozostałości w tkankach jadalnych oraz jednego badania w mleku (dla którego przedstawiono jedynie streszczenie), większość przedłożonych badań nie była zgodna z obowiązującymi wytycznymi regulacyjnymi (np. VICH GL48 i VICH GL49). W szczególności stwierdzono odchylenia w kluczowych elementach projektu badania (takich jak liczba zwierząt, punkty czasowe pobierania próbek, masa ciała zwierząt) oraz w zastosowanych metodach analitycznych. Ponadto nie przedłożono kompletnych badań dotyczących zanikania pozostałości dla wszystkich rozpatrywanych weterynaryjnych produktów leczniczych, a w niektórych przypadkach dostępne były jedynie streszczenia lub publikacje zawierające niewystarczające dane do pełnej oceny. W niektórych przypadkach dostarczone dane dotyczące pozostałości były w przeważającej mierze poniżej granicy oznaczalności lub wykrywalności (ang. *limit of quantification/limit of detection*, LOQ/LOD), co uniemożliwiało przeprowadzenie analizy statystycznej okresów karencji.

Ocena danych dotyczących pozostałości przedstawionych przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie dostarczyła dodatkowych informacji uzasadniających zmianę obowiązujących okresów karencji w ramach istniejących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Dostępne dane nie wskazują, aby zatwierdzone okresy karencji stanowiły zagrożenie dla bezpieczeństwa konsumentów.

Dane dotyczące pozostałości przedstawione przez posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostały wymagane i ocenione przez CVMP w kontekście tej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia, w oczekiwaniu na potencjalne zalecenie nowego schematu dawkowania. Ponieważ jednak dawka zalecana przez CVMP w leczeniu zakażeń nicieniami GIT została już dopuszczona do stosowania w innym wskazaniu we wszystkich rozpatrywanych weterynaryjnych produktach leczniczych (tj. nie wprowadzono uprzednio niedopuszczonej dawki), CVMP stwierdził, że nie przewiduje się, aby zalecana dawka powodowała dodatkowe obawy dotyczące bezpieczeństwa konsumentów ani wymagała zmian w obowiązujących okresach karencji.

### **Bezpieczeństwo docelowych gatunków zwierząt**

Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedłożyli obszerny zbiór danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u docelowych gatunków zwierząt, w szczególności u owiec. Jeden z posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedłożył dane zastrzeżone oraz sprawozdanie podsumowujące CVMP z 2004 r. dotyczące albendazolu (z ekstrapolacją na wszystkie przeżuwacze), natomiast inny odniósł się do opublikowanego piśmiennictwa i przedstawił kompleksowe podsumowanie potencjalnych zagrożeń dla bezpieczeństwa docelowych gatunków zwierząt.

Dostępne badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania u docelowych gatunków obejmują jednorazowe podanie albendazolu w dawkach do 500 mg/kg m.c. Jednorazowe podanie albendazolu w dawkach do 37,5 mg/kg m.c. u owiec było dobrze tolerowane. Nawet w przypadku przedawkowania na poziomie 100 mg/kg m.c. albendazol był dobrze tolerowany i nie zgłaszano poważnych nieprawidłowości patologicznych ani zmian histopatologicznych. Wydaje się jednak, że dawki rzędu 200–500 mg/kg m.c. przekraczają margines bezpieczeństwa albendazolu (obserwowana śmiertelność sięgająca 100%).

Bezpieczeństwo reprodukcyjne oceniono w trzech badaniach (przedstawionych jedynie w formie podsumowań), w których owce otrzymywały dawki do 15 mg/kg m.c. W dwóch z tych badań nie stwierdzono nieprawidłowości u jagniąt ani różnic w częstości ich występowania w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak w jednym z tych badań maciorki leczono na różnych etapach ciąży, obserwując rzadkie zdarzenia niepożądane, w tym wady wrodzone oraz zwiększoną częstość występowania martwych jagniąt.

Ponadto w badaniach nad rozwojem płodowym u owiec odnotowano również wady rozwojowe, obejmujące m.in. wady narządów wewnętrznych, wady twarzoczaszki oraz układu kostnego

(sprawozdanie podsumowujące CVMP, 2004). Weterynaryjne produkty lecznicze zawierające albendazol posiadają jednak odpowiednie przeciwwskazanie, zgodnie z którym nie należy stosować albendazolu u zwierząt ciężarnych, w związku z czym ryzyko to zostało właściwie uwzględnione w charakterystyce produktu. Płodność tryków oceniano również przy dawkach albendazolu do 15 mg/kg m.c., nie stwierdzając wpływu na jakość nasienia (badanie płodności u tryków, 1977).

W dodatkowym badaniu bezpieczeństwa u gatunku docelowego dwie grupy po sześć 9-miesięcznych owiec otrzymały odpowiednio trzykrotność zalecanej dawki 7,5 mg/kg masy ciała, a druga grupa pięciokrotność zalecanej dawki (odpowiednio 22,5 oraz 37,5 mg/kg masy ciała) weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego albendazol. Po przeprowadzeniu badania, obejmującego ocenę w punktach czasowych 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 i 120 godzin po zakończeniu leczenia, nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych (przedstawiono jedynie podsumowanie wyników).

Chociaż dostępne badania tolerancji u gatunków docelowych są nieaktualne, obejmowały one dawki wielokrotnie wyższe niż dawki zatwierdzone, a mimo to nie stwierdzono objawów nietolerancji. Wskazuje to na szeroki margines bezpieczeństwa, który przypisuje się większemu powinowactwu albendazolu do tubuliny pasożytniczej niż do tubuliny ssaków.

Ogólnie CVMP stwierdził, że zalecenie stosowania dawki 7,5 mg/kg m.c. u docelowych gatunków zwierząt (owiec) nie budzi obaw w zakresie bezpieczeństwa tych zwierząt. Wniosek ten potwierdza dodatkowo fakt, że dawka 7,5 mg/kg m.c. została już dopuszczona do stosowania u owiec w leczeniu *Fasciola hepatica* we wszystkich weterynaryjnych produktach leczniczych objętych tą procedurą przekazania sprawy do wyjaśnienia.

### **Bezpieczeństwo użytkowników**

Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie przedłożyli badań toksykologicznych dotyczących bezpieczeństwa użytkowników ani zaktualizowanej oceny ryzyka dla użytkownika, ponieważ nie mieściło się to w zakresie pytań zadanych przez CVMP w ramach tej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia. Niemniej aspekty bezpieczeństwa użytkownika należy uwzględnić w ramach ogólnej oceny stosunku korzyści do ryzyka weterynaryjnych produktów leczniczych.

Biorąc pod uwagę, że zalecana dawka 7,5 mg albendazolu/kg m.c. u owiec w leczeniu zakażeń nicieniami żołądkowo-jelitowymi została już dopuszczona do stosowania we wszystkich weterynaryjnych produktach leczniczych objętych tą procedurą przekazania sprawy do wyjaśnienia w innym wskazaniu (tj. w zwalczaniu motylic wątrobowych u owiec), bezpieczeństwo użytkowników zostało już ocenione i jest uwzględnione w aktualnych pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu. W związku z tym nie przewiduje się dodatkowych obaw dotyczących bezpieczeństwa użytkowników w związku ze zwiększeniem dawki do 7,5 mg/kg m.c. w leczeniu zakażeń nicieniami GIT.

### **Bezpieczeństwo dla środowiska**

Odpowiedzi trzech posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedłożono w ramach oceny ryzyka dla środowiska naturalnego (ang. *environmental risk assessment*, ERA), wraz z odpowiednimi badaniami i odniesieniami. Przedłożone dane zostały ocenione przez CVMP pod względem ich wartości naukowej oraz przydatności regulacyjnej w odniesieniu do wymogów dotyczących badań i ERA zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. W związku z tym w ocenie CVMP uwzględniono wyłącznie dane pochodzące z wiarygodnych i istotnych badań spełniających te kryteria.

Na podstawie przedłożonych danych nie stwierdzono istotnego ryzyka dla środowiska wodnego, jednak zidentyfikowano potencjalne ryzyko dla środowiska lądowego, w szczególności dla fauny kałowej,

wynikające ze stosowania albendazolu u owiec zgodnie z zalecanym schematem dawkowania (7,5 mg/kg m.c., dawka jednorazowa).

Dane ERA przedłożone przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zostały ocenione przez CVMP w związku z wnioskiem o ich uwzględnienie w ramach niniejszej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia, w przypadku zalecenia przez Komitet nowego schematu dawkowania. Niemniej ponieważ dawka zalecana przez CVMP we wskazaniu dotyczącym nicieni GIT została już dopuszczona do stosowania we wszystkich rozpatrywanych weterynaryjnych produktach leczniczych w innym wskazaniu (tj. nie wprowadzono uprzednio niedopuszczonej dawki), CVMP nie przeprowadził dodatkowej oceny danych ERA w ramach tej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia i stwierdził, że w odniesieniu do proponowanej dawki nie zidentyfikowano żadnych nowych zagrożeń dla środowiska poza już znanymi.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

#### **Bezpośrednie korzyści terapeutyczne**

Albendazol to dobrze znany lek przeciwpasożytniczy o szerokim spektrum działania, będący pochodną benzimidazolu. Jego mechanizm działania jest dobrze scharakteryzowany i polega na selektywnym wiązaniu się z  $\beta$ -tubuliną wrażliwych robaków pasożytniczych, co prowadzi do zaburzenia procesów tworzenia mikrotubul, upośledzenia wychwytu glukozy, wyczerpania zasobów energetycznych oraz konsekwencji śmierci pasożyta.

Produkt stosuje się w leczeniu różnych zakażeń pasożytniczych przewodu pokarmowego, w tym nicieniami żołądkowo-jelitowymi, nicieniami płucnymi, tasiemcami oraz dorosłymi postaciami motylicy wątrobowej.

Weterynaryjne produkty lecznicze zawierające albendazol – objęte tą procedurą przekazania sprawy do wyjaśnienia – są od dawna stosowane w skutecznym leczeniu szerokiego zakresu zakażeń nicieniami żołądkowo-jelitowymi.

#### **Dodatkowe korzyści**

Weterynaryjne produkty lecznicze zawierające albendazol są dobrze tolerowane i nie powodują istotnych ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych u docelowego gatunku zwierząt, tj. owiec.

#### **Ocena ryzyka**

Jakość nie wchodziła w zakres niniejszej procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia i w związku z tym nie została poddana szczegółowej ocenie.

W odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych objętych tą procedurą przekazania sprawy do wyjaśnienia zidentyfikowano ryzyko związane z nieprawidłowym schematem dawkowania, tj. stosowaniem zbyt niskich dawek w leczeniu zakażeń nicieniami żołądkowo-jelitowymi w stosunku do wskazania do stosowania.

Takie ryzyko zastosowania niewłaściwego schematu dawkowania jest powiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju oporności na leki przeciwpasożytnicze. Odporność pasożytów na albendazol została dobrze udokumentowana.

Ogólnie rzecz biorąc, na podstawie dostępnych danych oczekuje się, że zmiana dawki na 7,5 mg albendazolu/kg m.c. u owiec, stosowanej w leczeniu zakażeń nicieniami żołądkowo-jelitowymi w związku z obawami dotyczącymi oporności, nie będzie miała negatywnego wpływu na bezpieczeństwo zwierząt docelowych, użytkowników ani konsumentów, a także nie spowoduje pojawienia się nowych

zagrożeń dla środowiska. Wniosek ten dodatkowo potwierdza fakt, że dawka 7,5 mg albendazolu/kg m.c. została już wcześniej dopuszczona do stosowania we wszystkich objętych procedurą weterynaryjnych produktach leczniczych w innym wskazaniu, tj. w leczeniu zakażeń *Fasciola hepatica* u owiec.

### **Zarządzanie ryzykiem lub środki ograniczające ryzyko**

Dostosowanie dawki do 7,5 mg albendazolu/kg m.c. u owiec w leczeniu zakażeń nicieniami żołądkowo-jelitowymi ogranicza ryzyko niewystarczającej skuteczności leczenia oraz może przyczyniać się do spowolnienia rozwoju oporności na leki przeciwpasożytnicze.

Dodatkowymi środkami zarządzania ryzykiem są: zamieszczenie w druku informacyjnym ostrzeżeń wskazujących dodatkowe strategie, w tym zapobieganie stosowaniu zbyt małej dawki, utrzymywanie refugium, selektywne leczenie ukierunkowane oraz rutynowy monitoring parazytologiczny. Działania te są niezbędne do ograniczenia selekcji i rozprzestrzeniania się populacji opornych nicieni.

Ponadto, biorąc pod uwagę, że zalecana dawka 7,5 mg albendazolu/kg m.c. została już dopuszczona do stosowania we wszystkich objętych procedurą weterynaryjnych produktach leczniczych w innym wskazaniu terapeutycznym, nie uznano za konieczne wprowadzania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do bezpieczeństwa konsumentów, zwierząt docelowych, użytkowników ani środowiska.

Wszelkie środki ograniczające ryzyko już uwzględnione w drukach informacyjnych rozpatrywanych weterynaryjnych produktów leczniczych, zostaną utrzymane.

### **Ocena ogólnego stosunku korzyści do ryzyka**

Weterynaryjne produkty lecznicze zawierające albendazol jako jedyną substancję czynną, podawane w postaci zawiesiny doustnej, uznaje się za skuteczne w leczeniu różnych zakażeń pasożytniczych u owiec.

Albendazol to lek przeciwpasożytniczy o szerokim spektrum działania, będący pochodną benzimidazolu. Podobnie jak w przypadku każdego innego leku przeciwpasożytniczego albendazol należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy jest to konieczne ze względów medycznych. Ponadto należy unikać niepotrzebnego stosowania, zbyt długich okresów leczenia i zbyt małych dawek leku.

Po przeanalizowaniu wszystkich dostępnych danych CVMP uznał, że w aktualnych europejskich warunkach terenowych zatwierdzone dawki albendazolu lub minimalne skuteczne dawki wynoszące 3,75–5,0 mg/kg m.c., stosowane w leczeniu zakażeń nicieniami żołądkowo-jelitowymi u owiec, nie zapewniają już spójnej i wiarygodnej skuteczności terapeutycznej oraz mogą przyczyniać się do dalszego rozwoju oporności na albendazol. W związku z tym uznano, że zwiększenie dawki do 7,5 mg albendazolu/kg m.c. jest konieczne w celu zapewnienia skutecznego leczenia we wskazanym zastosowaniu terapeutycznym oraz ograniczenia ryzyka rozwoju oporności na leki przeciwpasożytnicze.

Ponadto zalecono wprowadzenie odpowiednich ostrzeżeń do druków informacyjnych jako dodatkowego środka zarządzania ryzykiem, który ma na celu dalsze ograniczenie pojawiania się i rozprzestrzeniania populacji nicieni opornych na leczenie.

Zalecana dawka 7,5 mg albendazolu/kg m.c. została już dopuszczona do stosowania we wszystkich rozpatrywanych weterynaryjnych produktach leczniczych w innym wskazaniu terapeutycznym. Nie stwierdzono przy tym żadnych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa zwierząt docelowych, konsumentów, użytkowników ani środowiska.

## **Wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka**

Po przeanalizowaniu podstaw wszczęcia procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia oraz wszystkich dostępnych danych, w tym informacji przedstawionych przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, CVMP uznał, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla rozpatrywanych weterynaryjnych produktów leczniczych pozostaje dodatni, pod warunkiem wprowadzenia zalecanych zmian w drukach informacyjnych (zob. aneks III).

## **Uzasadnienie zmiany druku informacyjnego (charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej)**

Mając na uwadze, co następuje:

- CVMP rozpatrzył procedurę przekazania sprawy prowadzoną zgodnie z art. 82 rozporządzenia (UE) 2019/6, dotyczącą weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających albendazol jako jedyną substancję czynną, podawanych w postaci zawiesiny doustnej, stosowanych w dawkach standardowych lub minimalnych skutecznych dawkach wynoszących 3,75–5 mg albendazolu/kg m.c. w leczeniu zakażenia nicieniami żołądkowo-jelitowymi u owiec, przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka rozwoju oporności na albendazol.
- CVMP dokonał przeglądu dostępnych danych dotyczących schematu dawkowania, zanikania pozostałości, ryzyka dla środowiska, bezpieczeństwa zwierząt docelowych oraz ryzyka rozwoju oporności na leki przeciwpasożytnicze.
- CVMP zauważył, że weterynaryjne produkty lecznicze zawierające albendazol jako jedyną substancję czynną, podawane owcom w postaci zawiesiny doustnej, są dopuszczone do obrotu i stosowane od wielu lat.
- CVMP uznał, że albendazol jest lekiem przeciwpasożytniczym o szerokim spektrum działania, należącym do grupy benzimidazoli. Weterynaryjne produkty lecznicze zawierające albendazol są od lat szeroko stosowane u bydła, owiec, kóz, świń, królików, ptaków, psów i kotów. U przeżuwaczy, a w szczególności u owiec, produkty zawierające albendazol stosuje się w leczeniu zakażeń nicieniami żołądkowo-jelitowymi (GIT), nicienie płucne, tasiemce oraz dorosłe postacie motylicy wątrobowej. W całej Europie odnotowano jednak narastający problem oporności nicieni GIT na benzimidazole u owiec.
- CVMP przeanalizował, jaki schemat dawkowania — obejmujący dawkę, odstęp między dawkami oraz czas trwania leczenia — byłby odpowiedni dla weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających standardowe lub minimalne skuteczne dawki wynoszące 3,75–5 mg albendazolu/kg m.c., aby zapewnić odpowiednią skuteczność wobec nicieni żołądkowo-jelitowych u owiec przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka rozwoju oporności na albendazol.
- W świetle przedstawionych danych i przeprowadzonej oceny CVMP uznał, że konieczna jest zmiana dawkowania rozpatrywanych weterynaryjnych produktów leczniczych.
- W celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności na albendazol oraz zapewnienia maksymalnej skuteczności terapeutycznej CVMP zalecił stosowanie dawki 7,5 mg albendazolu/kg m.c. w leczeniu zakażenia nicieniami żołądkowo-jelitowymi u owiec. Takie dostosowanie dawkowania pozwala na optymalizację skuteczności bez pogorszenia profilu bezpieczeństwa i jest zgodne z aktualnymi najlepszymi praktykami parazytologicznymi ukierunkowanymi na spowolnienie rozwoju oporności na leki przeciwpasożytnicze.

- Nie przewiduje się, aby zwiększenie dawki do 7,5 mg alabendazolu/kg m.c. u owiec, stosowane w leczeniu zakażeń nicieniami żołądkowo-jelitowymi w związku z obawami dotyczącymi oporności, miało negatywny wpływ na bezpieczeństwo zwierząt docelowych, użytkowników, konsumentów ani środowiska, ani też prowadziło do pojawienia się nowych zagrożeń środowiskowych. Wniosek ten dodatkowo potwierdza fakt, że dawka 7,5 mg alabendazolu/kg m.c. została już wcześniej dopuszczona do stosowania we wszystkich objętych procedurą weterynaryjnych produktach leczniczych w innym wskazaniu, tj. w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Fasciola hepatica* u owiec.
- CVMP uznał za zasadne uzupełnienie druków informacyjnych o dodatkowe informacje, w tym odpowiednie ostrzeżenia, jako element uzupełniających działań w zakresie zarządzania ryzykiem, mających na celu dalsze ograniczenie pojawiania się i rozprzestrzeniania populacji nicieni opornych na leczenie.

### **Opinia Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych**

W rezultacie CVMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających alabendazol jako jedyną substancję czynną, podawanych owcom w postaci zawiesiny doustnej, pozostaje dodatni pod warunkiem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych opisanych w aneksie III.

W związku z tym CVMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających alabendazol jako pojedynczą substancję czynną, podawanych owcom w postaci zawiesiny doustnej.

### **Aneks III**

#### **Zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych**

Uwaga:

te zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych są wynikiem procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia.

## Zmiany w odpowiednich punktach druków informacyjnych

*Obowiązującą charakterystykę produktu leczniczego należy zmienić (w razie potrzeby poprzez wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu), aby odzwierciedlić ustalone sformułowania przedstawione poniżej.*

### A. Charakterystyka weterynaryjnego produktu leczniczego

#### **3.4 Specjalne ostrzeżenia (wzorzec QRD wer. 9.1)/4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt (wzorzec QRD wer. 8.2)**

*Do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych należy dodać poniższe zalecenia oraz – w stosownych przypadkach – zastąpić nimi obecne, nieaktualne sformułowania:*

Niepotrzebne stosowanie przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych może zwiększać presję selekcyjną prowadzącą do rozwoju oporności oraz skutkować zmniejszeniem skuteczności leczenia. Decyzja o zastosowaniu weterynaryjnego produktu leczniczego powinna opierać się na potwierdzeniu gatunku pasożyta i stopnia inwazji lub ryzyka zakażenia na podstawie jego cech epidemiologicznych, dla każdego stada.

Wielokrotne stosowanie przez dłuższy czas, szczególnie produktów należących do tej samej klasy substancji czynnych, zwiększa ryzyko rozwoju oporności. W obrębie stada konieczne jest utrzymywanie populacji pasożytów wrażliwych na leczenie (refugia), aby ograniczyć ryzyko rozwoju oporności. Należy unikać rutynowego leczenia całego stada oraz regularnego podawania produktów przeciwpasożytniczych w stałych odstępach czasu. Zamiast tego – o ile to możliwe – leczeniem powinny być obejmowane wyłącznie wybrane zwierzęta lub podgrupy zwierząt (ukierunkowane leczenie selektywne). Postępowanie to należy łączyć z odpowiednimi praktykami hodowlanymi oraz właściwym zarządzaniem pastwiskami. Szczegółowe zalecenia dotyczące danego stada należy uzyskać od lekarza weterynarii sprawującego opiekę nad stadem.

U małych przeżuwaczy w całej Europie stwierdzono oporność na benzimidazole (w tym albendazol) w przypadku *Heonchus contortus*, *Teradorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* i *Trichostrongylus* spp. W przypadku *H. contortus* zgłaszano również oporność wielolekową obejmującą benzimidazole, imidazotiazole oraz laktony makrocycliczne, a także oporność krzyżową na wszystkie benzimidazole.

Podczas stosowania tego weterynaryjnego produktu leczniczego należy uwzględniać lokalne dane dotyczące wrażliwości pasożytów docelowych, jeśli są dostępne.

W przypadkach podejrzenia oporności zaleca się przeprowadzenie dalszej diagnostyki z wykorzystaniem odpowiednich metod, takich jak badanie redukcji liczby jaj w kale.

Potwierdzone przypadki oporności należy zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu lub właściwym organom.

#### **3.9 Droga podania i dawkowanie (wzorzec QRD wer. 9.1)/4.9 Dawkowanie i droga(-i) podawania (wzorzec QRD wer. 8.2)**

*We wszystkich weterynaryjnych produktach leczniczych obecny schemat dawkowania stosowany w leczeniu zakażenia nicieniami żołądkowo-jelitowymi u owiec należy zastąpić następującym brzmieniem:*

Owce:

Nicenie żołądkowo-jelitowe: 7,5 mg albendazolu na kg masy ciała w pojedynczym podaniu.

*W przypadku, gdy w drukach informacyjnych niektórych weterynaryjnych produktów leczniczych wskazano konkretne gatunki nicieni, należy je zachować.*

*W stosownych przypadkach należy również utrzymać szczegółowe zalecenia dotyczące schematu dawkowania w przypadku zakażenia motylicą wątrobową oraz nicieniami płucnymi.*

*Do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych należy dodać poniższe zalecenia oraz – w stosownych przypadkach – zastąpić nimi obecne, nieaktualne sformułowania:*

Podanie zbyt małej dawki może prowadzić do nieskutecznego leczenia i sprzyjać rozwojowi oporności.

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia.

Należy sprawdzić dokładność dozownika.

### C. Ulotka informacyjna

#### **6. Specjalne ostrzeżenia** (wzorzec QRD wer. 9.0) / **12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA** (wzorzec QRD wer. 8.2)

Specjalne ostrzeżenia: (wzorzec QRD wer. 9.0)/Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt: (wzorzec QRD wer. 8.2)

*Do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych należy dodać poniższe zalecenia oraz – w stosownych przypadkach – zastąpić nimi obecne, nieaktualne sformułowania:*

Niepotrzebne stosowanie przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych może zwiększać presję selekcyjną prowadzącą do rozwoju oporności oraz skutkować zmniejszeniem skuteczności leczenia. Decyzja o zastosowaniu weterynaryjnego produktu leczniczego powinna opierać się na potwierdzeniu gatunku pasożyta i stopnia inwazji lub ryzyka zakażenia na podstawie jego cech epidemiologicznych, dla każdego stada.

Wielokrotne stosowanie przez dłuższy czas, szczególnie produktów należących do tej samej klasy substancji czynnych, zwiększa ryzyko rozwoju oporności. W obrębie stada konieczne jest utrzymywanie populacji pasożytów wrażliwych na leczenie (refugia), aby ograniczyć ryzyko rozwoju oporności. Należy unikać rutynowego leczenia całego stada oraz regularnego podawania produktów przeciwpasożytniczych w stałych odstępach czasu. Zamiast tego – o ile to możliwe – leczeniem powinny być obejmowane wyłącznie wybrane zwierzęta lub podgrupy zwierząt (ukierunkowane leczenie selektywne). Postępowanie to należy łączyć z odpowiednimi praktykami hodowlanymi oraz właściwym zarządzaniem pastwiskami. Szczegółowe zalecenia dotyczące danego stada należy uzyskać od lekarza weterynarii sprawującego opiekę nad stadem.

U małych przeżuwaczy w całej Europie stwierdzono oporność na benzimidazole (w tym albendazol) w przypadku *Heonchus contortus*, *Teradorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* i *Trichostrongylus* spp. W przypadku *H. contortus* zgłaszano również oporność wielolekową obejmującą benzimidazole, imidazotiazole oraz laktony makrocycliczne, a także oporność krzyżową na wszystkie benzimidazole.

Podczas stosowania tego weterynaryjnego produktu leczniczego należy uwzględniać lokalne dane dotyczące wrażliwości pasożytów docelowych, jeśli są dostępne.

W przypadkach podejrzenia oporności zaleca się przeprowadzenie dalszej diagnostyki z wykorzystaniem odpowiednich metod, takich jak badanie redukcji liczby jaj w kale.

Potwierdzone przypadki oporności należy zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu lub właściwym organom.

**8. Dawkowanie dla każdego gatunku, drogi i sposób podania** (wzorzec QRD wer. 9.0) / **8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGI(-I) I SPOSÓB PODANIA** (wzorzec QRD wer. 8.2)

*We wszystkich weterynaryjnych produktach leczniczych obecny schemat dawkowania stosowany w leczeniu zakażenia nicieniami żołądkowo-jelitowymi u owiec należy zastąpić następującym brzmieniem:*

Owce:

Nicienie żołądkowo-jelitowe: 7,5 mg albendazolu na kg masy ciała w pojedynczym podaniu.

*W przypadku, gdy w drukach informacyjnych niektórych weterynaryjnych produktów leczniczych wskazano konkretne gatunki nicieni, należy je zachować.*

*W stosownych przypadkach należy również utrzymać szczegółowe zalecenia dotyczące schematu dawkowania w przypadku zakażenia motylicą wątrobową oraz nicieniami płucnymi.*

*Do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych należy dodać poniższe zalecenia oraz – w stosownych przypadkach – zastąpić nimi obecne, nieaktualne sformułowania:*

Podanie zbyt małej dawki może prowadzić do nieskutecznego leczenia i sprzyjać rozwojowi oporności.

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia.

Należy sprawdzić dokładność dozownika.