

Anexo I

Lista de medicamentos veterinários autorizados a nível nacional

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Áustria	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Áustria	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca Kerulet 42 1194 Budapest XIX Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Bulgária	Interchemie Werken De Adelaar B.V., Metaalweg 8 5804 CG, Venray, The Netherlands	Albenol-100 Oral	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Bulgária	Asklep-Pharma OOD, Sofia, Lyulin 7, bl. 711A, shop 3, Republic of Bulgaria	Албекс БГ 100 mg/ml перорална суспензия за говеда и овце	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Bulgária	Ceva Sante Animale, 10 av. de la Ballastière – 33500 Libourne, France	Вермитан 100 mg/ml суспензия	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Bulgária	Sudachim Ltd., Sofia 1700, Vitosha, str. Jordan Stubel 10A Bulgaria	Албендазол 2,5 %	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos, caprinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Bulgária	Farma Vet OOD, Shumen 9700, str. Aleko Konstantinov 6 Bulgaria	Албендазол суспензия	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Bulgária	Alpha-Vet Kft., Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Croácia	Industrial Veterinaria Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/mL oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Croácia	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft. Hofherr Albert str. 42. H-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Croácia	Mount Trade d.o.o. Industrijska cesta 13 43280 Garesnica Croatia	Albix 100 mg/mL, oralna suspenzija za goveda i ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Chipre	Ceva Sante Animale Zone Industrielle Tres Le Bois, Loudeac, France	Vermitan 10% πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos, caprinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Chipre	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Chipre	Alpha-Vet Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
República Checa	Pharmagal spol. s r.o. Murgašova 5, 949 01 Nitra, Slovakia	Aldiverm, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
República Checa	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 25mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral
República Checa	Mikrochem spol. s r.o. Za dráhou 33 902 01 Pezinok Slovenská republika	Aldifal, 100mg/ml, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral
República Checa	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Ireland	Albex, 10%, Perorální suspenze	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
República Checa	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
República Checa	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Dinamarca	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	19 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Dinamarca	Zoetis Animal Health ApS, Øster Alle 48, 7. th., DK-2100 Copenhagen Ø Denmark	Valbazen Vet.	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Estónia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Estónia	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
França	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
França	Zoetis France 107 Avenue De La Republique Chatillon 92320 France	Valbazen moutons et chevres 1,9 %	albendazol	19 mg/ml	suspensão oral	ovinos, caprinos	via oral
Alemanha	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 48308 Senden-Bösensell Germany	Albendazol 10% suspension aniMedica	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Alemanha	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Grécia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 5% w/v ποσιμο εναιωρημα	albendazol	5 mg/100 ml	suspensão oral	bovinos (calf), ovinos, caprinos	via oral
Grécia	Candilidis S.A. Ilektras 4b Maroussi Attica 151 22 Greece	Albendazole 2,5%- Chanelle ποσιμο εναιωρημα	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Grécia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 10% Πόσιμο εναιώρημα	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Grécia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Grécia	Alpha-Vet Kft. Koves Janos Utca 13 Babolna 2943 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Grécia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 2,5% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	2.5 mg/100 ml	suspensão oral	bovinos (calf), ovinos, caprinos	via oral
Grécia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 10% W/W ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos, caprinos	via oral
Grécia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120 Eleousa Ioannina Epirus 455 00 Greece	Albendazole/Provet 1,9% W/V ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	19 mg/ml	suspensão oral	bovinos (calf), ovinos, caprinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Grécia	Ceva Sante Animale 10 Avenue De La Ballastiere Libourne 33500 France	Vermitan 10 g/100 ml ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos, caprinos	via oral
Grécia	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate Dublin Road Loughrea Co Galway H62 FH90 Ireland	Albex 2,5% ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos, caprinos	via oral
Hungria	Pharma VIM Kft. 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 2,5% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Hungria	Pharma VIM Kft., 1029 Budapest, Adyliget, Pipitér utca 5., Hungary	Albendanin 10% belsőleges szuszpenzió A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Hungria	Industrial Veterinaria S.A., Calle De La Esmeralda 19 Esplugues De Llobregat Barcelona 08950 Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Hungria	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb, Spain	Albendavet 1,9% szuszpenzió	albendazol	19 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral
Hungria	C&H Generics Limited Seville House, 5 New Dock Street, The Docks, Galway, H91 CKV0, Co. Galway, Ireland	Chanalben 100 mg/ml belsőleges szuszpenzió juhok részére A.U.V.	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral
Hungria	Alpha-Vet Kft., H-8000 Székesfehérvár, Homokosor 7., Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Irlanda	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 2.5% oral drench	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Irlanda	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Endospec 100 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Irlanda	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Keelogan SC 25 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Irlanda	Univet Limited Tullyvin, Cootehill, County Cavan, Ireland	Tramazole 10% oral drench	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 100 mg/ml oral suspension	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Irlanda	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Flexiben 100 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Irlanda	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited Ida Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, Co. Galway, Galway, Ireland	Albex 25 mg/ml oral suspension	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Irlanda	Bimeda Animal Health Limited 2, 3 & 4 Airton Close, Airton Road, Tallaght, Dublin, 24, Ireland	Endospec 25 mg/ml SC oral suspension for cattle and sheep	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Irlanda	Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft Hofherr Albert Utca 42, Kerület, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Itália	Izo S.r.l. Via San Zeno, 99/A Brescia 25124 Italy	Contruerme 100 mg/ml sospensione per uso orale per ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Itália	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 50 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	50 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Itália	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator, 19 mg/ml, sospensione orale, per bovini ed ovini	albendazol	19 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Itália	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 100 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Itália	Zoetis Italia S.r.l Via Andrea Doria n.41 M Roma 00192 Italy	Valbazen 19 mg/ml sospensione per uso orale per bovini ed ovini	albendazol	19 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Itália	Alpha-Vet Kft. Budapest, Hoffner A. utca 38-40, h-1194 Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies -alvo	Via de administração
Itália	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Itália	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano dell'Emilia (BO) 40064 Italy	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Letónia	Alphavet Zrt. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Letónia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Valbendis 100 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai liellopiem un aitām	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Lituânia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Lituânia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Malta	Fatro S.p.A. Via Emilia 285 Ozzano Emilia (BO), Italia	Sverminator 10, 100 mg/ml, sospensione orale per bovini ed ovini	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Noruega	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 København Denmark	Valbazen vet. 19 mg/ml mikstur, suspensjon til sau og storfe	albendazol	19 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Polónia	ALPHA-VET Kft. Hofherr A. u. 42. H-1194 Budapest Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Polónia	Ceva Sante Animale 8 Rue De Logrono 33500 Libourne France	Vermitan 100 mg/ml Zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Polónia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 025-676 Warszawa Poland	Valbazen 10%, 10 g/100 ml zawiesina doustna dla bydła i owiec	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Polónia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Portugal	Industrial Veterinaria S.A. Av. Universitat Autònoma 29, 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Portugal	Alpha-Vet Kft. H-1194 Budapest, Hofherr A. u. 42. Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Portugal	Divasa Farmavic S.A. Avenida del Párroco Pablo Díez 49-57 San Andrés del Rabanedo 24010 Leon Spain	Albendavet 19mg/ml suspensão oral para ovinos	albendazol	19 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral
Portugal	Iapsa Portuguesa pecuaria, LDA. Av. Do Atlântico nº 16 11º Piso – Escritório 12 1990-019 Lisboa Portugal	Sinvermin 28,5 mg/ml suspensão oral para ovinos e caprinos	albendazol	28.5 mg/ml	suspensão oral	ovinos, caprinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Roménia	Delos Impex '96 S.R.L. Street Horia, Cloșca and Crișan, no. 81, Otopeni City, Ilfov, Romania	Vermicid 10	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Roménia	Provet S.A. Eleftherias Avenue 120, Eleousa, Zitsa, Ioannina, 45500, Greece	Albendazole Provet 25 mg/ml, suspensie orală pentru ovine	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral
Roménia	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, 33500 Libourne, France	Vermitan 100 mg/ml, suspensie orală	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos, caprinos, wild ruminants	via oral
Roménia	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița - Năsăud, Romania	Albendakel 2.5%	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos, caprinos	via oral
Roménia	ALPHA-VET Állatgyógyászati Kft. Hofherr A. u. 42., Budapest, H-1194, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Roménia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Roménia	S.C. Romvac Company S.A. Voluntari City, Street Centurii no.7, Ilfov, Romania	Rombendazol 10%	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos, caprinos	via oral
Roménia	Bistri-Vet S.R.L. Street Libertății no. 13, 420155 Bistrița City, Bistrița – Năsăud, Romania	Albendakel 10%	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos, caprinos, camel	via oral
Roménia	Pasteur Filiala Filipești S.A. Street Principală no. 944, Filipeștii de Pădure City, Prahova, Romania	Helmizol A 2.5	albendazol	2.5 mg/100 ml	suspensão oral	bovinos, ovinos, caprinos	via oral
Roménia	Intervet International B.V. Wim de Körverstr. 35 5831 AN Boxmeer, The Netherlands	Gardal 10%	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Eslováquia	Pharmagal spol. s r.o. Murgasova 5, Cerman, Nitra, Slovakia	Dicrosol 100 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Eslováquia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Eslováquia	Divasa Farmavic S.A Carretera De Sant Hipolit 71, Gurb Spain	Albendavet 19 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	19 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral
Eslováquia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Eslováquia	Mikrochem spol. s r.o. Za Drahou 33, Pezinok, Slovakia	Aldifal 25 mg/ml perorálna suspenzia	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral
Eslovénia	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Eslovénia	Alpha-Vet Kft. Hofherr Albert Utca 42, Kerulet, Budapest XIX, Hungary	Alphalben 100 mg/ml peroralna suspenzija za govedo in ovce	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Espanha	S P Veterinaria S.A. Calle Vinyols Km 4.1 43330 Riudoms Tarragona Spain	Albendex 100 mg/ml suspensión oral	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Espanha	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona Spain	Albendazol 25 mg/ml Ganadexil suspensión oral para ovino	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral
Espanha	Laboratorios Maymo S.A.U. Via Augusta 302 08017 Barcelona Spain	Maybensol 20 mg/ml suspensión oral	albendazol	20 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral
Espanha	Laboratorios Syva S.A. Calle Del Marques De La Ensenada 16 28004 Madrid Spain	Sinvermin ovino 28,50 mg/ml suspensión oral para ovino	albendazol	28.5 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Espanha	Divasa Farmavic S.A. Carretera De Sant Hipolit 71 08503 Gurb Barcelona Spain	Albendavet 19 mg/ml	albendazol	19 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral
Espanha	Cenavisa S.L. Carrer Dels Boters 4 43205 Reus Tarragona Spain	Albecorin lanar 20 mg/ml suspensi3n oral para ovino y caprino	albendazol	20 mg/ml	suspensão oral	ovinos, caprinos	via oral
Espanha	Industrial Veterinaria S.A. Calle de la Esmeralda 19 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona Spain	Albendis 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Suécia	Zoetis Animal Health ApS Øster Alle 48 DK-2100 Copenhagen Denmark	Valbazen vet 19 mg/ml oral suspension	albendazol	19 mg/ml	suspensão oral	ovinos	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd Loughrea H62 FH90 Ireland	Benzimole 25 mg/ml SC oral suspension	albendazol	25 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close, Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 10% w/v oral suspension	albendazol	10 % w/v	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Endospec SC 2.5% w/v oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 10% w/v oral suspension for cattle and sheep	albendazol	10 % w/v	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Bimeda Animal Health Limited 2/3/4 Airton Close' Tallaght D24 FH9V Ireland	Ovidrench S & C 2.5% w/v oral suspension for cattle and sheep	albendazol	2.5 % w/v	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Estado-membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	INN	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 100 mg/ml oral suspension for cattle and sheep	albendazol	100 mg/ml	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral
Reino Unido (Irlanda do Norte)	Tulivin Laboratories Ltd 35 Abbeydale Park, Newtownards BT23 8RE Northern Ireland	Tramazole 2.5% w/v SC oral suspension	albendazol	2.5 % w/v	suspensão oral	bovinos, ovinos	via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração da informação do medicamento

Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários que contêm albendazol como substância ativa única sob a forma de suspensão oral para ovinos (ver Anexo I)

Introdução

O albendazol é uma substância anti-helmíntica de largo espectro da classe dos benzimidazóis. Nos parasitas suscetíveis, os benzimidazóis atuam perturbando o sistema de transporte microtubular intracelular ligando-se seletivamente e danificando a tubulina, impedindo a polimerização da tubulina e inibindo a formação de microtúbulos (Plumb, 2005)¹.

Há várias décadas que os medicamentos veterinários que contêm albendazol são amplamente utilizados em bovinos, ovinos, caprinos, suínos, coelhos, aves, cães e gatos. Nos ruminantes, em particular nos ovinos, os medicamentos veterinários que contêm albendazol são utilizados no tratamento de nemátodos gastrointestinais (GI), parasitas pulmonares, ténias e formas adultas de fasciola hepática. Contudo, foi notificada uma resistência emergente aos benzimidazóis em toda a Europa de nemátodos GI em ovinos (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Kaplan & Vidyashankar, 2012⁴, Scheuerle *et al.*, 2009⁵).

Durante um procedimento descentralizado recente (ES/V/0431/001/DC), apresentado em conformidade com o artigo 18.º do Regulamento (UE) 2019/6, verificou-se que existem vários medicamentos veterinários no mercado, incluindo o «Valbazen 1,9% Suspension zum Eingeben für Schafe», o medicamento de referência no procedimento descentralizado acima referido, que são indicados para o tratamento de nemátodos GI em ovinos com doses ou limites inferiores de dose de 3,75 mg-5 mg de albendazol/kg de peso corporal (pc). Efetivamente, várias publicações científicas sugerem que doses até 5 mg de albendazol/kg pc podem representar um risco grave de falta de eficácia contra nemátodos GI em ovinos (Borgsteede *et al.*, 2007², Cernanská *et al.*, 2006³, Claerebout *et al.*, 2020⁶, Domke *et al.*, 2012a⁷, Höglund *et al.*, 2022⁸, Kowal *et al.*, 2016⁹, Scheuerle *et al.*, 2009⁵, Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Vineer *et al.*, 2020¹¹, Voigt *et al.*, 2022¹²) e, além disso, de selecionar uma resistência ao albendazol no contexto da resistência aos benzimidazóis já presente em nemátodos GI que afetam os ovinos na Europa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Além disso, a Alemanha observou que as doses dos medicamentos veterinários que contêm albendazol contra nemátodos GI em ovinos não se encontram harmonizadas em toda a União Europeia, variando entre 3,75 e 15 mg de albendazol/kg pc.

Pelos motivos acima descritos, a Alemanha considerou necessário rever os medicamentos veterinários que contêm albendazol como substância ativa única, sob a forma de suspensão oral e indicados contra nemátodos GI em ovinos, com doses ou limites inferiores de dose de 3,75 mg a 5 mg de albendazol/kg pc. Por conseguinte, a Alemanha remeteu a questão para o Comité dos Medicamentos Veterinários (CVMP) da Agência, nos termos do artigo 82.º do Regulamento (UE) 2019/6, no interesse da União.

O objetivo desta revisão era garantir a utilização segura e eficaz destes medicamentos veterinários e evitar riscos desnecessários relacionados com o desenvolvimento de resistência antiparasitária. Para além disso, a Alemanha também considerou necessário avaliar estudos de resíduos, estudos de segurança em espécies-alvo e estudos de segurança ambiental, uma vez que um potencial aumento da dosagem recomendada pode ter implicações para a segurança do consumidor, dos animais-alvo e do ambiente.

Resumo da avaliação científica

Neste procedimento, o Comité deveria analisar qual o regime posológico do albendazol (ou seja, dose, intervalo de administração e duração do tratamento) necessário para os medicamentos veterinários em causa, de modo a assegurar uma eficácia adequada contra nemátodos gastrointestinais em ovinos, limitando simultaneamente o risco de desenvolvimento de resistência ao albendazol. Caso fosse considerada necessária uma alteração ao regime posológico, seria igualmente necessário considerar o estabelecimento de um intervalo de segurança adequado para os ovinos e a avaliação do potencial impacto da nova dose recomendada na segurança dos animais-alvo, bem como a avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários em causa. Na sequência deste pedido, o CVMP considerou também necessário avaliar o potencial impacto de quaisquer alterações propostas ao regime posológico na segurança do utilizador.

Dez titulares das autorizações de introdução no mercado (titulares da AIM) apresentaram respostas à lista de perguntas do CVMP para este procedimento de consulta. Embora alguns titulares da AIM tenham fornecido documentação exaustiva, conjuntos de literatura e resumos, outros forneceram apenas informações limitadas, que se restringiam principalmente à composição qualitativa e quantitativa dos seus medicamentos veterinários.

Uma parte substancial dos estudos proprietários e publicados apresentados havia sido gerada há mais de 15–20 anos e refletia as normas científicas, os padrões de suscetibilidade dos parasitas e a situação relativa às resistências que prevaleciam no momento da autorização original. Em contrapartida, estavam disponíveis relativamente poucos estudos no terreno dirigidos especificamente à eficácia atual do albendazol nas doses autorizadas.

De modo a facilitar a avaliação crítica e apoiar o cálculo de uma dose eficaz, o CVMP identificou referências adicionais na literatura publicada.

Devido a questões relativas à relevância limitada dos dados históricos para a avaliação da eficácia na situação atual, foram apenas considerados os estudos da literatura e os estudos no terreno (incluindo estudos de determinação da dose e de confirmação da dose) publicados ou realizados a partir de 2011, incluindo as referências adicionais identificadas pelo CVMP. Uma vez que a avaliação visava avaliar a eficácia atual do albendazol em doses ou limites inferiores de dose de 3,75–5 mg/kg pc no contexto da resistência emergente, o CVMP restringiu a sua avaliação aos dados gerados nos últimos 15 anos. Embora não esteja definido um limite temporal formal para os medicamentos veterinários antiparasitários, ao contrário dos antibióticos para os quais é especificado um limite de 5 anos na

norma orientadora do CVMP sobre a avaliação do risco para a saúde pública da resistência antimicrobiana devido à utilização de um medicamento veterinário antimicrobiano em espécies animais destinadas à produção de alimentos (EMA/CVMP/AWP/706442/2013)¹³, o CVMP procurou alcançar um equilíbrio entre a idade e a relevância científica das evidências disponíveis, evitando simultaneamente a exclusão de um número excessivo de referências. Isto resultou na aceitação de uma janela temporal de 15 anos.

Os dados históricos foram considerados como dados que suportavam a caracterização da farmacocinética, segurança e padrões gerais de eficácia, mas de relevância limitada na avaliação da eficácia e resistência atuais.

O CVMP avaliou os dados submetidos pelos titulares da AIM e a literatura adicional identificada pelo CVMP para os medicamentos veterinários que contêm albendazol sob a forma de suspensão oral autorizados para o tratamento de nemátodos gastrointestinais em ovinos em doses ou limites inferiores de dose de 3,75–5 mg/kg pc.

Composição qualitativa e quantitativa

Oito titulares da AIM forneceram a composição qualitativa e quantitativa dos seus medicamentos veterinários, e sete deles também apresentaram as especificações do medicamento correspondentes.

Embora as formulações dos medicamentos veterinários sejam diferentes em termos de composição dos excipientes e de especificações, todos os medicamentos veterinários contêm a mesma substância ativa e são administrados pela mesma via de administração.

A maioria dos excipientes listados foi, de um modo geral, considerada farmacologicamente inativa, ou seja, não foram identificados excipientes que afetassem a biodisponibilidade após a administração oral nas composições fornecidas. Assim, não se esperava que estes excipientes influenciassem a absorção, a distribuição, o metabolismo ou a excreção da substância ativa nem que exercessem efeitos significativos relacionados com a formulação na biodisponibilidade e na farmacocinética.

No entanto, tendo em conta as propriedades conhecidas de determinados excipientes presentes em algumas das formulações, não foi possível excluir totalmente um potencial efeito no perfil farmacocinético. No entanto, as formulações em causa são comercializadas há muitos anos e, em alguns casos, são sustentadas por dados farmacocinéticos específicos do fármaco (ver abaixo a secção relativa à farmacocinética).

Tendo em conta a longa presença destes medicamentos veterinários no mercado, não se esperava que qualquer hipotética influência na farmacocinética relacionada com algum excipiente se traduzisse num impacto clinicamente relevante na eficácia. Por conseguinte, não se considerou que as diferenças observadas na composição dos excipientes tivessem um impacto clinicamente relevante na exposição sistémica e o CVMP considerou cientificamente justificado determinar e aplicar um regime posológico uniforme para todas as formulações dos medicamentos veterinários em causa. Embora nem todos os titulares da AIM tenham fornecido a composição e as especificações dos seus medicamentos veterinários, não se esperava que a ausência destes dados influenciasse a avaliação global ou as conclusões alcançadas.

Farmacocinética

Cinco titulares da AIM apresentaram informações sobre a farmacocinética do albendazol administrado por via oral, que consistia em dados proprietários e referências da literatura científica publicada. De

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

um modo geral, os estudos proprietários eram relativamente antigos, o que é consistente com o facto de os medicamentos veterinários que contêm albendazol estarem autorizados desde a década de 1960. No entanto, a idade dos estudos geralmente não tem qualquer influência na farmacocinética de uma substância; os métodos analíticos é que poderão ter melhorado ao longo do tempo. Como tal, os dados fornecidos foram considerados válidos no âmbito deste procedimento de consulta.

Alguns dos estudos ou publicações apresentados sobre farmacocinética utilizaram o albendazol puro ou diferentes medicamentos veterinários aprovados contendo albendazol como substância ativa. Importa referir que os estudos e as publicações haviam sido realizados independentemente uns dos outros em diferentes locais, por diferentes investigadores e utilizando equipamentos diferentes. Assim, a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos dentro da mesma dose poderia dever-se às diferentes formulações.

Os dados de bioequivalência não indicaram qualquer impacto significativo das diferenças de formulação na exposição sistémica quando foram administradas doses idênticas. Isso foi demonstrado em estudos de bioequivalência fornecidos por dois titulares da AIM (em que foram avaliadas três dosagens de 7,5 mg/kg pc e dois medicamentos veterinários na dose de 10 mg/kg pc, respetivamente). Outro estudo avaliou a farmacocinética e a eficácia de dois medicamentos veterinários aprovados numa dose de 7,5 mg/kg pc, demonstrando uma eficácia comparável contra *F. hepatica*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis* e *N. battus*.

Além disso, quatro referências bibliográficas publicadas (1991-2004) complementaram os dados proprietários. Dois estudos avaliaram a farmacocinética do albendazol puro e não medicamentos veterinários autorizados. Swarnkar *et al.* (1998)¹⁴ investigaram a farmacocinética do albendazol administrado por via oral e intrarruminal numa dose de 5 mg/kg pc, tendo observado um aumento da biodisponibilidade do albendazol administrado por via intrarruminal. Galtier *et al.* (1991)¹⁵ analisaram a metabolização do albendazol administrado por via oral, intravenosa ou intrarruminal em doses até 3,8 mg/kg pc, tendo demonstrado que o albendazol era metabolizado principalmente no fígado, independentemente da via de administração.

Noutras duas publicações foi investigada a relação entre a farmacocinética plasmática e a eficácia clínica do albendazol em animais infetados. Moreno *et al.* (2004)¹⁶ analisaram duas doses diferentes, 3,8 mg/kg pc e 7,5 mg/kg pc, tendo observado uma relação proporcional entre a dose de albendazol administrada e as concentrações plasmáticas medidas de ambos os metabolitos do albendazol. Foi observado um aumento de 100 % nos valores da AUC plasmática para o metabolito ativo anti-helmíntico, o sulfóxido de albendazol, na dose de 7,5 mg/kg pc comparativamente à dose de 3,8 mg/kg pc. A concentração plasmática mais elevada e prolongada, medida após o tratamento com 7,5 mg/kg pc, resultou num melhor padrão de eficácia (estimado pelas contagens de ovos e de parasitas adultos nas fezes) contra a maioria dos nemátodos GI estudados, em comparação com o obtido com a dose mais baixa. A baixa atividade nematicida (<24 %) observada contra os nemátodos GI investigados indica um nível elevado de resistência ao albendazol administrado na dose de 3,8 mg/kg pc. Em conclusão, a administração de uma dose mais elevada pode resultar numa maior exposição e numa melhoria da eficácia (o que pode ser importante por ser eficaz contra os helmintas menos suscetíveis).

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

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

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

No segundo estudo, Lanusse *et al.* (1995)¹⁷ caracterizaram a cinética de disposição plasmática do albendazol, do fenbendazol e do oxfendazol após a administração oral (5 mg/kg pc) a ovinos adultos. Globalmente, foi demonstrado que o sulfóxido de albendazol apresentava uma absorção mais rápida e uma $C_{m\acute{a}x}$ mais elevada do que o oxfenazol, tendo diminuído de forma relativamente rápida no plasma, atingindo concentrações não detetáveis 60 horas após a administração do albendazol.

É possível extrair conclusões importantes a partir dos dados farmacocinéticos. Sabe-se que o albendazol é um pró-fármaco e a forma ativa é o metabolito sulfóxido de albendazol, que se forma no fígado. Um aumento da dose de albendazol em ovinos está associado a uma maior exposição aos metabolitos plasmáticos (Moreno *et al.*, 2004)¹⁶. Além disso, no trabalho de Moreno *et al.* (2004) foi demonstrada uma relação direta entre o comportamento farmacocinético do medicamento e a eficácia anti-helmíntica contra os nemátodos resistentes aos benzimidazóis em ovinos.¹⁶ Embora este não seja um estudo farmacocinético clássico, foi possível demonstrar que um aumento da dose de albendazol em ovinos estava claramente associado ao aumento da exposição aos metabolitos plasmáticos e a uma maior concentração do medicamento, o que resultou num aumento da eficácia.

Regime posológico dos medicamentos veterinários autorizados

Relativamente ao intervalo de administração, todos os medicamentos veterinários em causa estão autorizados para administração única, independentemente da dose. A documentação apresentada pelos titulares da AIM não incluiu evidências que sugerissem que este intervalo de administração poderia não ser adequado. Além disso, a análise da literatura científica não identificou dados que indicassem que um intervalo de administração alternativo resultaria numa maior eficácia. Com base nestes dados, não existem evidências de que uma administração única não seja adequada. Por conseguinte, a administração única de albendazol não é discutida de forma mais aprofundada e a subsequente avaliação do regime posológico centra-se na adequação da dose.

Determinação da dose/Confirmação da dose

Foram apresentados vários estudos pré-clínicos proprietários sobre a determinação da dose e a confirmação da dose, alguns dos quais foram realizados em ovinos em condições de terreno e tinham provavelmente origem nos procedimentos originais de autorização de introdução no mercado. Uma vez que a maioria dos medicamentos veterinários abrangidos no âmbito desta consulta se encontra no mercado há muitos anos, nenhum dos estudos proprietários apresentados tinha menos de 22 anos.

Os estudos avaliaram doses de albendazol de 2,5, 3,75, 3,8, 5, 5,7 ou 7,6 mg por kg pc e abrangeram vários nemátodos GI, incluindo os géneros mais comuns *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Teladorsagia*, *Nematodirus* e *Cooperia*. De um modo geral, a maioria dos estudos demonstrou taxas de eficácia superiores a 90 % para a maioria dos nemátodos GI no momento da autorização dos medicamentos veterinários. Não obstante, mesmo estes estudos mais antigos demonstraram que doses baixas de 2,5, 3,5 e 3,8 mg/kg pc apresentavam uma eficácia variável abaixo do limiar necessário de 90 % contra o *Oesophagostomum columbianum* (L3, L4, adulto), que parece ser o nemátodo GI menos suscetível ao albendazol. Embora os estudos não tenham sido realizados em conformidade com as diretrizes atuais, a maioria foi considerada aceitável no que se refere ao desenho de estudo.

Um estudo de confirmação da dose realizado pela Zoetis por volta de 1991 demonstrou que a dose de 7,6 mg de albendazol/kg pc era suficientemente eficaz contra estirpes resistentes ao tiabendazol (com valores de eficácia de 100 % e 99,7 % contra *H. contortus* e *T. colubriformis*, respetivamente), ao passo que a dose de 5,7 mg de albendazol/kg pc não alcançou um efeito suficiente (eficácia de 91 % e

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

89,6 % contra *H. contortus* e *T. colubriformis*, respetivamente). Embora o desenho do estudo esteja desatualizado e tenha incluído pequenos grupos de tratamento, os resultados são considerados como dados de apoio.

Numa publicação posterior, Moreno *et al.*, 2004¹⁶ examinaram a eficácia de duas doses de albendazol (3,8 e 7,5 mg/kg pc) através de contagens de ovos, bem como da medição dos metabolitos do albendazol no plasma. Os autores concluíram que os níveis mais elevados de metabolitos plasmáticos estavam associados a uma maior eficácia. A dose de 7,5 mg/kg pc alcançou uma maior redução de 49,1 % em ovinos infetados por nemátodos resistentes aos benzimidazóis, em comparação com uma redução de 27 % após a administração da dose de 3,8 mg/kg pc. Apesar da grande variação dos níveis de eficácia para valores de $C_{\text{máx}}$ semelhantes, os dados de Moreno *et al.*, 2004¹⁶ indicam que valores mais elevados de $C_{\text{máx}}$ conduzem a um aumento da eficácia, e que esses valores podem ser alcançados através da administração de uma dose mais elevada de albendazol. As diferenças na eficácia podem ser atribuídas a vários fatores, tais como ao facto de a infeção ser artificial ou natural, a região onde o estudo foi realizado e o nível de resistência do parasita.

Uma vez que os estudos foram realizados há mais de duas décadas e, como tal, a situação atual relativa às resistências não pôde ser considerada, permanece incerto em que medida os dados de eficácia destes estudos serão aplicáveis à situação atual. Embora a eficácia em doses entre 3,75 e 5 mg/kg pc tenha sido confirmada no momento da autorização há mais de vinte anos, a eficácia destas doses nessa altura não é contemplada no âmbito desta consulta.

Globalmente, as conclusões extraídas dos estudos de determinação da dose e confirmação da dose apresentados podem deixar de ser válidas, uma vez que não foram testadas doses superiores a 5 mg/kg pc, os estudos têm mais de 20 anos e têm limitações em termos de desenho de acordo com a perspetiva atual.

Eficácia / Resistência

Mecanismos de resistência

Foram apresentadas várias publicações sobre mecanismos de resistência, especialmente de deteção de polimorfismos de nucleótido único (single nucleotide polymorphisms, SNP) no codão 167, 198 e 200 do gene da beta-tubulina em *Haemonchus contortus* (Barrère *et al.*, 2012¹⁸, Claerebout *et al.*, 2020⁶), *Teladorsagia circumcincta* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Martínez-Valladares *et al.*, 2012²⁰, Claerebout *et al.*, 2020⁶) e *Trichostrongylus colubriformis* (Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, Claerebout *et al.*, 2020⁶). Os SNP relacionados com a resistência aos benzimidazóis estão bem caracterizados.

A resistência aos benzimidazóis em nemátodos pode dever-se a uma mutação no código genético do local-alvo; no entanto, a mesma mutação não parece causar resistência ao triclabendazol no tremátodo *Fasciola hepatica* (Wilkinson *et al.*, 2012)²¹. Além disso, dentro de uma única espécie de parasitas, diferentes mutações podem levar a resistências ao mesmo anti-helmíntico. Por exemplo, a resistência aos benzimidazóis no *Haemonchus contortus* pode ser causada por uma mutação da

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

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

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

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

fenilalanina em tirosina na posição 200 da cadeia de aminoácidos do gene do isotipo 1 da β -tubulina (Kwa *et al.*, 1994)²². No entanto, a frequência desta mutação pontual de resistência (polimorfismo de nucleótido único, SNP) varia consideravelmente, podendo ser baixa nas populações resistentes aos benzimidazóis (James *et al.*, 2009²³, Ghisi *et al.*, 2007²⁴) que apresentam outras mutações (p. ex., no codão 167). Embora a seleção genética contribua para a resistência, as alterações nos mecanismos de transporte ou no metabolismo do fármaco numa mesma espécie de parasita também são responsáveis por diferentes mecanismos de resistência ao mesmo anti-helmíntico (Blackhall *et al.*, 2008²⁵, Vokral *et al.*, 2013²⁶). A glicoproteína P, uma proteína transportadora da membrana celular que consegue transportar muitos fármacos diferentes (incluindo a ivermectina, os benzimidazóis e os derivados do imidazotiazol), pode induzir uma resistência múltipla através do aumento do transporte ativo desses fármacos (James *et al.*, 2009²³, Kerboeuf *et al.*, 2003²⁷, Xu *et al.*, 1998²⁸).

Os dados de Barrère *et al.*, 2012¹⁸ mostraram que genótipos específicos de *H. contortus*, em particular o genótipo 200, são seletivamente enriquecidos pelo aumento da exposição ao albendazol e que existe uma forte associação entre os SNP no codão 167 e 200 da β -tubulina. No entanto, esta conclusão não corresponde às conclusões de Leatwick e Luo (2017)²⁹, que avaliaram as variáveis que podem influenciar a seleção da resistência. Além da via de administração e da própria formulação (ambas não abrangidas pelo âmbito desta consulta), foi claramente estabelecido que a utilização de doses mais baixas resultava numa maior frequência genética após o tratamento e, por conseguinte, numa maior probabilidade de desenvolvimento de resistência e que uma elevada variabilidade na dose é mais suscetível de conduzir a resistência do que uma baixa variabilidade. Além disso, concluiu-se que, nas fases iniciais do desenvolvimento de resistência, quando os genes de resistência ainda são raros numa população, as probabilidades de cruzamento determinam que estes genes ocorram quase sempre na forma heterozigótica. Por conseguinte, se os parasitas forem eliminados após o tratamento com o medicamento (ou seja, são efetivamente recessivos), o desenvolvimento de resistência é atrasado, ao passo que, se sobreviverem ao tratamento devido a uma dose ineficaz (ou seja, são efetivamente dominantes), a resistência desenvolve-se de forma relativamente rápida. Assim, pode concluir-se que doses mais elevadas e uma baixa variabilidade conduziram a um atraso no desenvolvimento de resistência.

Dados de eficácia apresentados pelos titulares da AIM

Cinco titulares da AIM apresentaram dados de eficácia ou de resistência, dos quais quatro apresentaram estudos pré-clínicos e clínicos que avaliaram a eficácia do albendazol contra vários parasitas, tais como nemátodos GI, parasitas pulmonares, ténias e fasciola hepática, em doses entre 2,5 e 15 mg/kg pc em ovinos. Nestes estudos, foram incluídos ovinos infetados de forma natural e artificial e o albendazol foi administrado por via oral, quer na forma de suspensão quer na forma de cápsulas.

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

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

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

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

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

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

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

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

O estudos demonstraram de forma consistente que, dependendo dos parasitas-alvo, eram necessárias doses diferentes de albendazol para que a eficácia fosse adequada. Contra nemátodos GI, mesmo doses baixas a partir de 3,75 mg/kg pc foram eficazes. No entanto, devido a suscetibilidades variáveis, o *Oesophagostomum columbianum* demonstrou a menor suscetibilidade ao albendazol entre os nemátodos GI testados, requerendo pelo menos 5 mg de albendazol/kg pc para alcançar uma eficácia suficiente. Doses iguais ou superiores a 7,5 mg de albendazol/kg pc demonstraram uma eficácia próxima de 100 % contra os nemátodos GI, independentemente da espécie de parasita. Foram necessárias doses mais elevadas contra os parasitas pulmonares, as ténias e a fasciola hepática (a partir de 7,5 mg de albendazol/kg pc) para alcançar uma eficácia suficiente de redução ≥ 90 %.

Importa referir que o desenho dos estudos não estava em conformidade com as orientações VICH GL13 (Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for ovines) no que diz respeito ao número de fases infecciosas no caso da infeção artificial e aos pontos temporais da infeção, do tratamento e da autópsia. No entanto, estas abordagens refletiam as normas científicas da época, tendo em conta que as orientações VICH GL13 foram adotadas pelo CVMP em 1999. Embora a eficácia histórica das doses 3,75–5 mg de albendazol/kg pc contra nemátodos GI, estabelecida aquando da autorização do medicamento veterinário (há mais de 20 anos) ainda não esteja atualmente em causa, os factos acima referidos salientam uma vez mais que a idade dos estudos limita a sua relevância para este procedimento de consulta. Consequentemente, tendo em conta o objetivo de avaliar a eficácia atual destas doses no contexto da resistência emergente, o CVMP só considerou os dados gerados nos últimos 15 anos.

Com base na avaliação da informação apresentada, o CVMP concluiu que os dados apresentados refletem a idade e o contexto histórico destes medicamentos veterinários e, por conseguinte, as conclusões alcançadas nessa altura não são necessariamente válidas hoje. Embora os estudos tenham demonstrado intervalos de dose eficazes entre 3,75 e 7,5 mg/kg pc para diferentes parasitas em simultâneo, a situação atual é diferente, uma vez que o desenvolvimento e a propagação de resistência entre os nemátodos GI teve um impacto significativo na eficácia dos medicamentos veterinários, limitando assim a relevância das conclusões às atuais condições no terreno.

Dados de eficácia após o tratamento com doses ou limites inferiores de dose de 3,75–5 mg de albendazol/kg pc contra nemátodos GI na Europa desde 2011

No total, foram consideradas relevantes 15 publicações para a avaliação da eficácia do albendazol em ovinos, que foram incluídas na avaliação. Martinez-Valladares *et al.* 2012²⁰ e Rinaldi *et al.* 2014³⁰ demonstraram uma eficácia adequada acima do limiar de 90 % após a administração oral de 3,8-5 mg de albendazol/kg pc. No entanto, foi observada uma eficácia variável nos outros estudos³¹ com doses de 3,75 a 5 mg de albendazol/kg pc. Embora tenha sido demonstrada uma eficácia suficiente contra nemátodos GI em alguns casos, noutros foi documentada uma eficácia insuficiente, igual ou inferior a 90 %.

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

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

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

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

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

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

Domke et al., 2012a; Geurden et al., 2014; Höglund et al., 2022; Kowal et al., 2016; Martínez Valladares et al., 2015; Untersweg et al., 2021; Vineer et al., 2020; Voigt et al., 2022

Os estudos de terreno apresentados foram realizados em vários países da Europa (Áustria, Bélgica, Estónia, França, Alemanha, Grécia, Itália, Letónia, Países Baixos, Noruega, Polónia, Eslováquia, Espanha, Suécia, Suíça e Reino Unido). Após a administração de albendazol nas doses autorizadas de 3,75–3,8 mg/kg pc e 5 mg/kg pc, os géneros mais abundantes e resistentes observados foram *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. e *Teladorsagia* spp., geralmente visados pelos tratamentos com albendazol. Nestes estudos, foram incluídos ovinos infetados de forma natural e artificial, respetivamente. A eficácia foi calculada com base no teste de redução da contagem de ovos fecais (FECRT) e os resultados foram, em alguns casos, confirmados com recurso à pirosequenciação dos SNP no codão 167, 198 e 200 no gene da β 1-tubulina. Além disso, observou-se resistência múltipla em alguns casos em que foram testados diferentes anti-helmínticos, como o levamisol, a ivermectina ou a moxidectina.

Várias publicações registaram uma falta de eficácia após a administração oral de albendazol numa dose de 3,75–5 mg/kg pc em ovinos nos últimos 15 anos. Estes resultados indicam a presença de resistência anti-helmíntica em nemátodos GI por toda a Europa, que foi frequentemente detetada em áreas onde foram realizados estudos. Reconhece-se, no entanto, que existia um enviesamento para a amostragem preferencial de explorações individuais com suspeita de resistência anti-helmíntica, e que os esforços de investigação estavam enviesados a favor da Europa Ocidental. As regiões da Europa de Leste parecem estar sub-representadas; contudo, não foi possível inferir que não existem potenciais problemas de falta de eficácia contra nemátodos GI em ovinos nestas regiões da Europa, pensando-se que isso se deve mais à falta de dados provenientes destas zonas. Uma vez que os dados de monitorização contínua são raros por envolverem análises trabalhosas, terem custos elevados e uma adesão variável por parte dos criadores, os dados sobre a resistência são escassos e podem não refletir plenamente a «situação real» mais alargada no que diz respeito à eficácia dos tratamentos anti-helmínticos com albendazol em ovinos no terreno.

Para a avaliação dos dados, importa salientar que a eficácia foi calculada principalmente com base apenas no FECRT em todos os estudos. Embora o FECRT seja adequado para determinar a falta de eficácia em condições de terreno, a determinação da resistência deve, idealmente, ser confirmada por análises, como a pirosequenciação, para detetar os SNP responsáveis. Em estudos em que a pirosequenciação foi realizada após o FECRT, foram confirmados os dados *in vivo*. A resistência aos benzimidazóis foi detetada nas posições do codão 167 (8 %) e 200 (92 %) do gene do isotipo 1 da β -tubulina em *H. contortus*, codão 198 (47 %) e 200 (43 %) em *T. circumcincta* e codão 200 (100 %) em *T. colubriformis* (Claerebout *et al.*, 2020)⁶. No entanto, tal como acima referido, a maioria dos estudos baseou-se apenas nos resultados do FECRT para avaliar a eficácia e a resistência. As orientações da World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (Kaplan *et al.*, 2023)³² especificam as condições que devem ser cumpridas para que se possam tirar conclusões sobre a resistência anti-helmíntica com base numa falta de eficácia calculada a partir do FECRT. Estas condições incluem uma dosagem e administração adequadas, a utilização de um medicamento veterinário armazenado de forma adequada e dentro do prazo de validade, a amostragem dos mesmos animais antes e depois do tratamento num intervalo de tempo adequado, a existência de amostras fecais frescas rotuladas e armazenadas de forma correta, a utilização de um método adequado para determinar a contagem de ovos fecais para o FECRT e a utilização de técnicas laboratoriais adequadas, bem como que medicamento testado tinha sido previamente comprovado como eficaz contra os parasitas-alvo na dosagem testada, que estava disponível um número suficiente de animais e de ovos excretados, que foram utilizados métodos estatísticos adequados e que a qualidade do anti-helmíntico podia ser garantida. Na sua maioria, estas normas são consistentes com as boas práticas veterinárias

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

e, embora isso não seja explicitamente indicado, presume-se que estas condições foram cumpridas nos estudos realizados com um medicamento veterinário aprovado. Consequentemente, os resultados baseados no FECRT são considerados válidos e adequados para a deteção de resistência em condições de terreno (desde que as condições tenham sido cumpridas). Embora a resistência anti-helmíntica tenha sido confirmada através do FECRT, de acordo com os resultados do estudo acima, importa recordar que pelo menos 25 % da população de parasitas tem de ser resistente para que se possam obter resultados fiáveis, pelo que uma resistência inicialmente fraca pode não ser detetada. Apesar das suas limitações, o FECRT é um método de diagnóstico estabelecido e exequível em condições de terreno.

No entanto, nos casos em que estavam disponíveis dados, os resultados eram preocupantes. Por toda a Europa, observou-se um aumento do desenvolvimento de resistência nos últimos 15 anos, conforme discutido em seguida de forma mais detalhada. Isto é particularmente problemático, dado o número limitado de classes de anti-helmínticos aprovadas para o tratamento de infeções por nemátodos GI em ovinos (benzimidazóis, lactonas macrocíclicas, imidazotiazóis, derivados do amino-acetonitrilo, salicilanilida). Além disso, vários estudos documentaram uma resistência múltipla a todas as substâncias ativas testadas (Untersweg *et al.*, 2021¹⁰, Martínez-Valladares *et al.*, 2015³³, Geurden *et al.*, 2014³⁴), restringindo significativamente as alternativas terapêuticas. Isto foi consubstanciado no inquérito nacional alemão realizado por Voigt *et al.*, 2022¹² no qual foi demonstrado que a utilização de benzimidazóis ou lactonas macrocíclicas contra nemátodos GI em ovinos resultava num nível de eficácia inferior ao limiar necessário ≥ 90 %.

Kaplan & Vidyashankar (2012)⁴ apresentaram um resumo sobre a prevalência mundial da resistência anti-helmíntica em diferentes espécies-alvo. Embora este procedimento de consulta se tenha centrado na eficácia do albendazol em ovinos na Europa, os níveis elevados de falta de eficácia e a resistência múltipla em países não europeus são questões preocupantes. Embora os níveis de prevalência de resistência na Europa tenham sido descritos como muito inferiores em comparação com outros continentes ou países, a resistência aos benzimidazóis é bastante prevalente. A eventual subdosagem, a utilização repetida da mesma classe de substâncias e o número inadequado de parasitas suscetíveis mantidos numa população «em refúgio» levaram ao desenvolvimento de resistência. Como tal, observa-se que a situação de resistência contra os benzimidazóis é muito diferente em todo o mundo; no entanto, neste procedimento de consulta, foram considerados apenas dados europeus.

Além disso, um titular da AIM apresentou um resumo dos relatórios de farmacovigilância relativos a casos suspeitos de falta de eficácia esperada (lack of expected efficacy, LEE) contra nemátodos GI em ovinos tratados com um medicamento veterinário contendo albendazol em todo o mundo, entre 1 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2024. No entanto, pelo facto de a informação apresentada nestes relatórios ser limitada (confirmação da infeção antes do tratamento, confirmação da infestação com base em sintomas clínicos e não em métodos parasitológicos, falta de informação sobre tratamentos adicionais, falta de informação sobre o momento exato do sucesso do tratamento, o que levanta dúvidas sobre se foram detetados parasitas após o tratamento devido a uma falta de eficácia ou a uma reinfeção), não foi possível confirmar uma associação com a resistência anti-helmíntica com base nos dados de farmacovigilância apresentados por esse titular da AIM. Além disso, embora não existam dados de farmacovigilância adicionais de empresas dando conta de uma eficácia reduzida, importa salientar que os dados de farmacovigilância apenas podem apontar para uma potencial

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

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

resistência; a verdadeira extensão no terreno pode ser muito superior, mas não ser detetada devido à subnotificação desses acontecimentos.

Globalmente, o CVMP concluiu que, embora as evidências disponíveis demonstrem que existe uma variabilidade entre as regiões, os tratamentos e os registos de falta de eficácia, coletivamente, os dados apontam para uma falta de eficácia consistente nas doses recomendadas de 3,75–5 mg/kg pc em ovinos, em conjunto com indicações de uma potencial resistência anti-helmíntica. Os dados obtidos nesses estudos nem sempre atingiram o limiar de eficácia $\geq 90\%$ recomendado para evitar o desenvolvimento de resistência. Embora a deteção de resistência seja desafiante do ponto de vista metodológico, existem evidências de que, nas doses recomendadas acima referidas, existem falhas de tratamento, tal como demonstrado pelas publicações científicas e pelos relatórios de farmacovigilância. Por conseguinte, o CVMP considerou que seriam necessárias doses mais elevadas para atingir um nível determinado e uniforme de eficácia nas atuais condições de terreno.

Dados de eficácia após o tratamento com doses iguais ou superiores a 7,5 mg de albendazol/kg pc contra nemátodos GI na Europa desde 2011

Para o tratamento de infeções por nemátodos GI em ovinos nos Estados Unidos, recomenda-se uma dose de 7,5 mg de albendazol/kg pc (Plumb 6.^a edição). Na Europa, só estão autorizados alguns medicamentos veterinários à base de albendazol com doses iguais ou superiores a 7,5 mg/kg pc contra nemátodos GI em ovinos. No estudo de Esteban-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹, foi confirmada uma eficácia adequada após a administração de 7,5 mg de albendazol/kg pc em dez explorações de ovinos infetados de forma natural em Espanha. Além disso, foram detetadas frequências de alelos, que correspondem à resistência aos benzimidazóis, antes e depois do tratamento em *T. circumcincta* e *T. colubriformis*. Estava presente o SNP200 em *T. colubriformis* em várias explorações e com elevada frequência antes (entre 48,5 % e 87,8 %) e após o tratamento com albendazol (média em rebanhos positivos = 95,1 %), exceto numa exploração em que foi alcançada uma eficácia elevada, entre 98,5 % e 100 %. Curiosamente, a exploração em que foi observada uma eficácia mais baixa (91,4 %) tinha uma frequência muito baixa de SNP antes e depois do tratamento, mas não se verificou uma correlação com os resultados de explorações com uma prevalência mais elevada de SNP que tinham taxas de eficácia mais elevadas. Em todas as outras explorações onde foi observada uma excelente eficácia, a prevalência de SNP era mais elevada entre as larvas individuais sobreviventes. Os resultados demonstraram que foi alcançada uma eficácia muito elevada próxima de 100 % com uma dose de 7,5 mg/kg pc, independentemente do grau de prevalência de SNP antes do tratamento.

albendazol/kg pc Dărbăuş *et al.*, 2021³⁵ publicaram um estudo comparativo do efeito terapêutico contra nemátodos GI de 7,5 mg de albendazol/kg pc, por via oral, ou 0,2 mg de ivermectina/kg pc, por via subcutânea, em 40 ovinos na Roménia, após ter sido notificado um aumento da resistência nessa área geográfica. Embora o risco de resistência ao nível da exploração não tenha sido descrito em pormenor, foi alcançada uma eficácia de grupo adequada de 99,84 % após o tratamento com albendazol e de 99,73 % após o tratamento com ivermectina.

Babják *et al.*, 2023³⁶ publicaram evidências de falta de eficácia após doses de 5 mg/kg pc de albendazol, administradas em dose única ou divididas ao meio e administradas com um intervalo de 6 horas, 10 mg de albendazol/kg pc em dose única ou 0,2 mg/kg pc de ivermectina numa exploração de ovinos altamente resistente na Eslováquia. Este estudo identificou ainda resistência múltipla em nemátodos GI em ovinos. Na segunda fase do estudo, foi alcançada uma eficácia de 100 % após a administração de levamisol, o que não foi surpreendente devido à indisponibilidade do levamisol no

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

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

mercado local durante muito tempo e, por conseguinte, à ausência de exposição dos nemátodos a esta substância ativa.

Embora estejam disponíveis apenas algumas publicações, os estudos de Esteman-Ballesteros¹⁹, Dărbuș³⁵ e Babják³⁶ ilustram em que casos um aumento da dose de albendazol seria benéfico e em que casos um ajuste da dose não teria qualquer impacto na eficácia. Esteman-Ballesteros *et al.*, 2017¹⁹ mostraram que, apesar de uma frequência de 48,5–87,8 % do SNP200 em *T. colubriformis* antes do tratamento, uma dose de 7,5 mg de albendazol/kg pc alcançou uma eficácia muito elevada, de quase 100 %, em quase todos os grupos. Observou-se que as frequências de nemátodos resistentes eram mais elevadas após o tratamento em comparação com as frequências antes do tratamento, o que foi comprovado por Barrère *et al.*, 2012¹⁸. Isto é conclusivo, já que, com doses mais baixas, os nemátodos resistentes (que são menos suscetíveis) sobrevivem, ao passo que, em doses mais elevadas, estes nemátodos serão eliminados e praticamente só os nemátodos resistentes (se estiverem presentes) sobrevivem ao tratamento. Como tal, a frequência de nemátodos resistentes será mais elevada após o tratamento do que antes do tratamento, já que permanecem apenas os nemátodos resistentes. Para prevenir o desenvolvimento de uma população resistente após um destes tratamentos, é fundamental que exista uma diluição com uma população suscetível. Por conseguinte, utilizam-se estratégias para preservar parasitas suscetíveis em refúgio, por exemplo, através de um tratamento alvo seletivo ou técnicas de gestão das pastagens (tais como, mover e depois administrar o tratamento), de modo a obter um efeito real de diluição com nemátodos resistentes após o tratamento e nemátodos suscetíveis provenientes da pastagem; estas estratégias são consideradas como uma medida essencial para abrandar o desenvolvimento da resistência. A população «em refúgio» é a percentagem da população total que não é exposta ao tratamento anti-helmíntico. Esta população pode ser de larvas nas pastagens e/ou de parasitas em animais não tratados. Assim, se existir um risco aumentado de resistência, deve ser utilizada a mais elevada dose possível para conseguir um tratamento mais eficaz nos animais a tratar, em conjunto com estratégias como o tratamento alvo seletivo e a gestão das pastagens. Isto também foi demonstrado por Dărbuș *et al.*, 2021³⁵ na região oeste da Roménia, área geográfica onde foi notificada uma maior resistência. Embora o risco de resistência ao nível da exploração não tenha sido descrito em pormenor, a dose mais elevada de 7,5 mg de albendazol/kg pc foi suficientemente eficaz. Babják *et al.*, 2023³⁶ demonstraram que, se a resistência tivesse atingido um determinado nível, o ajuste da dose não surtiria qualquer efeito. No seu estudo, o elevado nível de resistência foi confirmado por dados *in vitro* provenientes de um teste de eclosão de ovos e de um teste de desenvolvimento larvar, que indicavam que em todas as doses testadas de tiabendazol, tanto ocorreu a eclosão dos ovos (mais de 90 % de eclosão média no limite de concentração de 0,05 µg/ml de tiabendazol) como o desenvolvimento de larvas para o estágio larvar L3 (aproximadamente 50 % das larvas no limite de concentração de 0,08 µg/ml de tiabendazol). Além disso, confirmou-se uma resistência múltipla, que também demonstrou a fraca eficácia da ivermectina. Neste caso especial, a utilização do levamisol, nunca antes administrado, demonstrou uma eficácia de 100 %. Este cenário ilustra, por um lado, as consequências de décadas da utilização demasiado frequente de uma determinada classe de anti-helmínticos e, por outro, que a única solução para vencer a resistência é a administração de uma substância ativa de uma classe com um diferente mecanismo de ação e que, idealmente, ainda não tenha sido utilizada.

Resumo geral do CVMP sobre eficácia/resistência e dosagem recomendada

O desenvolvimento de resistência é um processo complexo influenciado por múltiplos fatores. Por essa razão, o tratamento do risco de resistência envolve um conjunto de medidas interligadas e compreende-se por que é pouco provável que a aplicação de apenas uma medida possa ter sucesso.

Entre as medidas de controlo geralmente conhecidas, os principais fatores que atrasam o desenvolvimento de resistência incluem a prevenção da subdosagem, a manutenção de populações

suscetíveis em refúgio, a monitorização parasitológica se o tratamento for necessário, a avaliação do sucesso do tratamento e a utilização de um tratamento anti-helmíntico altamente eficaz. Devido ao problema global bem conhecido da resistência aos benzimidazóis em pequenos ruminantes, este procedimento de consulta foi iniciado para avaliar se as doses autorizadas ou os limites inferiores de dose de 3,75–5 mg de albendazol/kg pc continuam a alcançar uma eficácia suficiente no terreno nas populações de nemátodos gastrointestinais em ovinos na Europa, ou se pode ser necessário aumentar a dose para proporcionar uma eficácia adequada.

Vários relatos publicados na Europa demonstraram uma falta de eficácia contra nemátodos GI após a administração de 3,75–3,8 ou 5 mg de albendazol/kg pc em ovinos, e indicaram a existência de populações resistentes no terreno. No âmbito deste procedimento de consulta, foram avaliadas as referências apresentadas pelos titulares da AIM, e o CVMP levou a cabo uma pesquisa bibliográfica independente para determinar as evidências disponíveis que permitam concluir se pode ser benéfica a administração de doses mais elevadas de albendazol a ovinos, para melhorar a eficácia sem comprometer a tolerabilidade, nas atuais condições de terreno.

Em conclusão, com base na avaliação dos dados disponíveis, as evidências sustentam a necessidade de um ajuste da dose de albendazol para o tratamento de nemátodos gastrointestinais em ovinos. Dada a escassez de relatórios relativos à administração de doses iguais ou superiores 7,5 mg de albendazol/kg pc, não é possível obter quadro definitivo a partir dos relatos publicados. No entanto, foi possível observar que a administração de doses de 3,75–5 mg de albendazol/kg pc conduzia a uma falta de eficácia em bastantes casos. A resistência ao albendazol pode ser uma das causas que contribui para essa eficácia reduzida. Vários relatórios demonstram uma eficácia reduzida nestas doses mais baixas, confirmando que a resistência se tornou um problema significativo e persistente em muitas regiões.

Além disso, a administração de doses mais elevadas de albendazol resulta numa $C_{\text{máx}}$ mais elevada e também numa taxa de redução mais elevada de nemátodos GI. Um estudo de confirmação da dose realizado por um dos titulares da AIM envolvidos demonstrou que doses mais elevadas (7,6 mg de albendazol/kg pc) eram suficientemente eficazes contra estirpes resistentes, ao passo que a dose convencional não alcançou um efeito suficiente. Com exceção dos casos que envolvem uma resistência múltipla muito avançada, como os descritos por Babják *et al.*, (2023)³⁶, não houve evidência de falhas de tratamento após a administração de 7,5 mg de albendazol/kg pc. Além disso, 7,5 mg/kg pc é também a dose estabelecida nos EUA para o tratamento de nemátodos GI em ovinos e os estudos do Esteban-Ballesteros (2017)¹⁹ e de Dărăbuș (2021)³⁵ demonstraram uma eficácia próxima de 100 % na Europa com esta dose, apesar da presença notificada de nemátodos resistentes no estudo anterior. Não foram identificados relatos de casos que demonstrem falta de eficácia após a administração de 7,5 mg de albendazol/kg pc ou doses mais elevadas e, atualmente, nenhuma outra preocupação, como a tolerância reduzida dos animais-alvo, excluiria a utilização de uma dose de 7,5 mg/kg pc. Por conseguinte, em conformidade com os princípios parasitológicos para a gestão do risco de desenvolvimento de resistência anti-helmíntica, deve ser utilizada a dose máxima eficaz, que é definida como a dose acima da qual não se suspeita obter e/ou não se obtém qualquer melhoria em termos de eficácia. Embora os dados de Barrère *et al.*, 2012¹⁸ tenham demonstrado que o aumento das doses de albendazol administradas por via intrarruminal enriquecem seletivamente os genótipos resistentes de *H. contortus*, estes dados devem ser interpretados com precaução dada a eficácia de 94 % após o tratamento com 45 mg de albendazol/kg pc e, por conseguinte, ao número limitado de nemátodos para genotipagem, facto que é declarado pelos próprios autores. Além disso, os resultados de Leatwick e Luo (2017)²⁹ mostraram que a utilização de doses mais baixas com grande variabilidade tem um maior impacto no desenvolvimento de resistência a nível genético, em comparação com doses mais elevadas com pouca variabilidade.

Por conseguinte, para minimizar o risco de desenvolvimento de resistência ao albendazol e assegurar a eficácia máxima, o CVMP recomendou uma dose de 7,5 mg de albendazol/kg pc para o tratamento de nemátodos GI em ovinos. Este ajuste otimiza a eficácia sem comprometer a segurança, e alinha-se com as melhores práticas parasitológicas para atrasar o desenvolvimento de resistência anti-helmíntica.

Além disso, os dados salientaram ainda que o ajuste da dose, por si só, não é suficiente para controlar a resistência a longo prazo. A gestão sustentável dos parasitas tem de incorporar estratégias adicionais, incluindo a prevenção da subdosagem, a manutenção de populações em refúgio, o tratamento alvo seletivo e a monitorização parasitológica de rotina. Estas medidas são essenciais para abrandar a seleção e a propagação de populações de nemátodos resistentes. Por conseguinte, o CVMP também propôs alterar, em conformidade, a informação do medicamento (Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo) dos medicamentos veterinários abrangidos pelo âmbito deste procedimento de consulta, de modo a incluir informação alinhada com a nova norma orientadora do CVMP relativa ao resumo das características do medicamento para medicamentos veterinários antiparasitários (EMA/CVMP/EWP/170208/2005-Rev.1)³⁷.

Para mais informações sobre as alterações propostas pelo CVMP para a secção 3.4 *Advertências especiais (modelo QRD v9.1)* / 4.4 *Advertências especiais para cada espécie-alvo (modelo QRD v8.2)* e para a secção 3.9 *Posologia e via de administração (modelo QRD v9.1)* / 4.9 *Posologia e via de administração (modelo QRD v8.2)* do RCM, ver Anexo III.

Intervalo de segurança

Os estudos de depleção de resíduos apresentados para os medicamentos veterinários que contêm albendazol abrangidos por este procedimento de consulta revelaram uma heterogeneidade considerável em termos de qualidade do estudo, doses administradas (7,5, 10, 15, 16, 16,2 mg de albendazol/kg pc), desenho do estudo e métodos analíticos utilizados. Além disso, os resultados e as conclusões retiradas dos dados relativos ao estabelecimento de intervalos de segurança são heterogéneos. Com exceção de três estudos de depleção de resíduos em tecidos comestíveis e de um estudo no leite (relativamente ao qual foi apresentado apenas um resumo), a maioria dos estudos apresentados não está em conformidade com as normas regulamentares atuais (por exemplo, VICH GL48 e 49). Em particular, foram observados desvios em aspetos cruciais do desenho do estudo (número de animais, pontos temporais de amostragem, peso corporal dos animais, etc.) e nos métodos analíticos utilizados. Além disso, não foram apresentados estudos pormenorizados de depleção de resíduos para todos os medicamentos veterinários em causa e, em alguns casos, foram apenas apresentados resumos ou publicações desprovidas de informações essenciais que permitissem uma avaliação. Em alguns dos casos, os dados de resíduos apresentados estavam maioritariamente abaixo do limite de quantificação ou de deteção (LOQ/LOD), impedindo a análise estatística dos intervalos de segurança.

A avaliação dos dados de resíduos submetidos pelos titulares da AIM não produziu informações adicionais sobre os intervalos de segurança no âmbito das autorizações de introdução no mercado existentes. Os dados disponíveis não sugerem que os intervalos de segurança autorizados representem um risco para a segurança dos consumidores.

Os dados de resíduos apresentados pelos titulares da AIM foram solicitados e avaliados pelo CVMP no âmbito desta consulta, antecipando a potencial recomendação de um novo regime posológico. No entanto, uma vez que a dose recomendada pelo CVMP para o tratamento de nemátodos GI já está

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

autorizada para uma indicação diferente em todos os medicamentos veterinários em causa (ou seja, não foi recomendada uma dose não autorizada anteriormente), o CVMP concluiu que não se espera que a dose recomendada dê origem a preocupações adicionais no que diz respeito à segurança dos consumidores nem que exija alterações aos intervalos de segurança estabelecidos.

Segurança dos animais-alvo

Os titulares da AIM envolvidos apresentaram um vasto conjunto de dados sobre a segurança dos animais-alvo ovinos. Um dos titulares da AIM apresentou dados proprietários e o relatório de síntese de 2004 do CVMP – Albendazol (extrapolação para todos os ruminantes), e outro titular da AIM fez referência à literatura publicada e apresentou um resumo abrangente sobre potenciais questões de segurança nos animais-alvo.

Os estudos de segurança disponíveis em animais-alvo incluem administrações únicas de albendazol em doses até 500 mg/kg pc. Uma administração única de albendazol em doses até 37,5 mg/kg pc em ovinos foi bem tolerada. Mesmo em níveis de sobredosagem de 100 mg/kg pc, o albendazol foi bem tolerado, não tendo sido notificadas anomalias patológicas macroscópicas nem alterações histopatológicas. No entanto, doses mais elevadas de 200 ou 500 mg/kg pc parecem ultrapassar a margem de segurança do albendazol (com mortalidades observadas que podem chegar aos 100 %).

A segurança reprodutiva foi investigada em três estudos (dos quais foram apenas apresentados resumos), nos quais as ovelhas foram tratadas com doses até 15 mg/kg pc. Em dois desses estudos, não ocorreram anomalias nos cordeiros nem foram descritas diferenças nas taxas de parição em comparação com o grupo controlo não tratado. No entanto, num destes estudos, as fêmeas foram tratadas em diferentes fases da gravidez, tendo sido observados alguns acontecimentos adversos raros, incluindo anomalias congénitas e uma maior incidência de nados-mortos.

Além disso, em estudos de desenvolvimento em ovinos também foram observadas malformações, incluindo malformações viscerais, bem como deficiências craniofaciais e ósseas (relatório de síntese do CVMP, 2004). No entanto, os medicamentos veterinários que contêm albendazol incluem uma contraindicação correspondente que estabelece que o albendazol não pode ser utilizado em animais prenhes, pelo que este aspeto foi tratado de forma adequada. A fertilidade dos carneiros também foi investigada com uma dose de albendazol até 15 mg/kg pc, não tendo sido observados efeitos na qualidade do sémen (estudo de fertilidade em carneiros, 1977).

Num estudo adicional de segurança em animais-alvo, dois grupos de seis ovinos com 9 meses de idade receberam 3 vezes a dose recomendada de 7,5 mg/kg pc e os outros receberam 5 vezes a dose recomendada (22,5 e 37,5 mg/kg pc, respetivamente) de um medicamento veterinário contendo albendazol. Não foram notificados efeitos secundários ou reações adversas após o exame realizado às 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 e 120 horas após o tratamento (foi apenas apresentado um resumo deste estudo).

Embora os estudos de tolerância disponíveis na espécie-alvo já sejam antigos, foram investigadas doses substancialmente mais elevadas do que as doses autorizadas e não foram observados sinais de intolerância. Isto demonstra uma ampla margem de segurança, que é atribuída à maior afinidade seletiva do albendazol para a beta-tubulina dos parasitas do que para a beta-tubulina dos mamíferos.

Globalmente, o CVMP concluiu que a recomendação de uma dose de 7,5 mg/kg pc para utilização nos animais-alvo ovinos não suscita qualquer preocupação no que diz respeito à segurança do animal-alvo. Esta conclusão é ainda sustentada pelo facto de já estar autorizada uma dose de 7,5 mg/kg pc para o tratamento de *Fasciola hepatica* em ovinos para todos os medicamentos veterinários abrangidos por este procedimento de consulta.

Segurança do utilizador

O titular da AIM não apresentou estudos toxicológicos que abordassem a segurança do utilizador nem uma avaliação revista dos riscos para o utilizador, uma vez que esta não estava abrangida pelo âmbito das questões colocadas pelo CVMP neste procedimento de consulta. No entanto, os aspetos de segurança a considerar no âmbito da avaliação benefício-risco dos medicamentos veterinários incluem a segurança dos utilizadores.

Dado que a dose recomendada de 7,5 mg de albendazol/kg pc em ovinos para nemátodos GI já está autorizada para todos os medicamentos veterinários abrangidos por este procedimento de consulta para uma indicação diferente (ou seja, para o tratamento de fasciola hepática em ovinos), a segurança do utilizador já foi avaliada e está abrangida pelas autorizações existentes. Por conseguinte, não se preveem preocupações adicionais relativamente à segurança do utilizador associadas a um aumento da dose para 7,5 mg/kg pc para o tratamento de nemátodos GI.

Segurança ambiental

Foram recebidas respostas de três titulares da AIM que apresentaram uma avaliação dos riscos ambientais (ARA) com os respetivos estudos e referências. Os dados apresentados foram avaliados pelo CVMP quanto à sua validade científica e adequação regulamentar relativamente ao estudo e aos requisitos da ARA, em conformidade com as normas atuais. Por conseguinte, apenas foram utilizados na avaliação do CVMP dados de estudos fiáveis e válidos que satisfizessem esses critérios.

Considerando os dados fornecidos pelos titulares da AIM, não foi identificado qualquer risco para o ambiente aquático; no entanto, foi possível identificar um risco para o ambiente terrestre e especificamente para a fauna do estrume com base na utilização de albendazol em ovinos de acordo com o regime posológico recomendado neste procedimento (7,5 mg/kg pc, dose única).

Os dados da ARA apresentados pelos titulares da AIM foram avaliados pelo CVMP, uma vez que foram solicitados no âmbito desta consulta, para o caso de o Comité recomendar uma nova dose. No entanto, uma vez que a dose recomendada pelo CVMP para as indicações GI já está autorizada em todos os medicamentos veterinários em causa para uma indicação diferente (ou seja, não foi recomendada uma dose não autorizada anteriormente), o CVMP não considerou os dados da ARA no âmbito deste procedimento de consulta e concluiu que não foram identificados novos riscos ambientais, para além dos já conhecidos, para a dose proposta.

Relação benefício-risco

Benefício terapêutico direto

O albendazol é um agente anti-helmíntico de largo espectro bem estabelecido que pertence à classe dos benzimidazóis. O seu mecanismo de ação está bem caracterizado e envolve a ligação seletiva à β -tubulina em helmintas suscetíveis, o que conduz a perturbações na formação de microtúbulos, diminuição da absorção de glicose, depleção de energia e morte parasitária.

É utilizado para tratar várias infeções parasitárias intestinais, incluindo infeções gastrointestinais com parasitas redondos, parasitas pulmonares, ténias e para o tratamento de formas adultas de fasciola hepática.

Os medicamentos veterinários que contêm albendazol abrangidos pelo âmbito desta consulta são utilizados há várias décadas em ovinos para tratar eficazmente um vasto conjunto de infeções gastrointestinais causadas por nemátodos.

Benefícios adicionais

Os medicamentos veterinários que contêm albendazol são bem tolerados, não causando a ocorrência de acontecimentos adversos sistêmicos graves nos animais-alvo ovinos.

Avaliação dos riscos

A qualidade não estava contemplada no âmbito deste procedimento de consulta e, por conseguinte, não foi especificamente avaliada.

Para os medicamentos veterinários envolvidos neste procedimento de consulta, foi identificado um risco indicativo de um regime posológico inadequado, ou seja, doses demasiado baixas relacionadas com a sua indicação contra nemátodos gastrointestinais.

O risco de um regime posológico inadequado está interligado com um risco aumentado de desenvolvimento de resistência anti-helmíntica. A resistência anti-helmíntica ao albendazol está bem descrita.

Globalmente, com base nos dados disponíveis, não se prevê que o ajuste da dose para 7,5 mg de albendazol/kg pc nos animais-alvo ovinos para o tratamento de nemátodos gastrointestinais, devido a preocupações relacionadas com a resistência, tenha qualquer impacto na segurança dos animais-alvo, na segurança do utilizador, na segurança dos consumidores nem introduza novas questões de segurança ambiental. Esta conclusão é ainda sustentada pelo facto de já estar autorizada uma dose de 7,5 mg de albendazol/kg pc para todos os medicamentos veterinários em causa noutra indicação, ou seja, para o tratamento da *Fasciola hepatica* em ovinos.

Medidas de mitigação ou gestão dos riscos

O ajuste da dose para 7,5 mg de albendazol/kg pc em ovinos para o tratamento de nemátodos gastrointestinais, reduz o risco relacionado com a falta de eficácia e acredita-se que atrase o desenvolvimento de resistência anti-helmíntica.

Outras medidas de gestão dos riscos são a inclusão de advertências na informação do medicamento para indicar estratégias adicionais, incluindo a prevenção da subdosagem, a manutenção de populações em refúgio, o tratamento alvo seletivo e a monitorização parasitológica de rotina. Estas medidas são essenciais para abrandar a seleção e a propagação de populações de nemátodos resistentes.

Além disso, dado que a dose recomendada de 7,5 mg de albendazol/kg pc já está autorizada para todos os medicamentos veterinários em causa noutra indicação, não foram consideradas necessárias mais medidas de mitigação dos riscos no que diz respeito à segurança dos consumidores, à segurança dos animais-alvo, à segurança dos utilizadores ou à segurança ambiental.

Manter-se-ão quaisquer medidas de mitigação dos riscos já existentes na informação do medicamento dos medicamentos veterinários em causa.

Avaliação da relação benefício-risco global

Os medicamentos veterinários que contêm albendazol como substância ativa única sob a forma de suspensão oral são considerados eficazes contra vários parasitas nos animais-alvo ovinos.

O albendazol é um agente anti-helmíntico de largo espectro que pertence à classe dos benzimidazóis. Tal como com qualquer outro anti-helmíntico, o albendazol deve ser utilizado com prudência e apenas

quando clinicamente necessário. Além disso, deve evitar-se qualquer utilização desnecessária, períodos de tratamento excessivamente longos e subdosagem.

Globalmente, após a avaliação de todos os dados disponíveis, o CVMP concluiu que, nas atuais condições de terreno na Europa, as doses ou os limites inferiores de dose de albendazol autorizadas de 3,75–5,0 mg/kg pc para o tratamento de nemátodos gastrointestinais em ovinos já não garantem uma eficácia consistente e fiável e podem contribuir para o desenvolvimento de resistência adicional ao albendazol. Consequentemente, considera-se necessário um ajuste da dose para 7,5 mg de albendazol/kg pc para garantir um tratamento eficaz na indicação acima referida e contribuir para atrasar o desenvolvimento de resistência anti-helmíntica.

Além disso, recomenda-se a inclusão de advertências adequadas na informação do medicamento, como medida complementar de gestão do risco, por forma a mitigar o aparecimento e a propagação de populações resistentes de nemátodos.

A dose recomendada de 7,5 mg de albendazol/kg pc já está autorizada noutra indicação para todos os medicamentos veterinários em causa e não foram identificados novos riscos no que diz respeito à segurança dos animais-alvo, à segurança dos consumidores, à segurança dos utilizadores ou à proteção do ambiente.

Conclusão sobre a relação benefício-risco

Tendo considerado os fundamentos para o procedimento de consulta e os dados disponíveis, incluindo os dados fornecidos pelos titulares da AIM, o CVMP concluiu que, para os medicamentos veterinários em causa, a relação benefício-risco global permanece positiva, sob reserva das alterações recomendadas na informação do medicamento (ver Anexo III).

Fundamentos para a alteração da informação do medicamento (resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo)

Considerando o seguinte:

- O CVMP considerou o procedimento de consulta nos termos do artigo 82.º do Regulamento (UE) 2019/6 para os medicamentos veterinários que contêm albendazol como substância ativa única sob a forma de suspensão oral com doses ou limites inferiores de dose de 3,75–5 mg de albendazol/kg de peso corporal (pc) para assegurar uma eficácia adequada contra nemátodos gastrointestinais em ovinos, limitando simultaneamente o risco de desenvolvimento de resistência ao albendazol.
- O CVMP reviu os dados disponíveis relativos ao regime posológico, à depleção de resíduos, ao risco ambiental, à segurança dos animais-alvo e ao risco de resistência antiparasitária.
- O CVMP observou que os medicamentos veterinários que contêm albendazol como substância ativa única sob a forma de suspensão oral para ovinos foram autorizados há várias décadas.
- O CVMP considerou que o albendazol é uma substância anti-helmíntica de largo espectro que pertence à classe dos benzimidazóis. Há várias décadas que os medicamentos veterinários que contêm albendazol são amplamente utilizados em bovinos, ovinos, caprinos, suínos, coelhos, aves, cães e gatos. Nos ruminantes, em particular nos ovinos, os medicamentos veterinários que contêm albendazol são utilizados no tratamento de nemátodos gastrointestinais (GI), parasitas pulmonares, ténias e formas adultas de fasciola hepática. Contudo, foi notificada uma resistência emergente aos benzimidazóis em toda a Europa de nemátodos GI em ovinos.

- O CVMP considerou qual seria o regime posológico (dose, intervalo de administração e duração do tratamento) adequado para medicamentos veterinários com doses ou limites inferiores de dose de 3,75–5 mg de albendazol/kg de peso corporal (pc), a fim de assegurar uma eficácia adequada contra nemátodos gastrointestinais em ovinos, limitando simultaneamente o risco de desenvolvimento de resistência ao albendazol.
- Face às considerações acima expostas e com base nos dados disponíveis, o CVMP concluiu que as doses dos medicamentos veterinários em causa devem ser revistas.
- A fim de minimizar o risco de desenvolvimento de resistência ao albendazol e assegurar a eficácia máxima, o CVMP recomendou uma dose de 7,5 mg de albendazol/kg pc para o tratamento de nemátodos gastrointestinais em ovinos. Este ajuste otimiza a eficácia sem comprometer a segurança, e alinha-se com as melhores práticas parasitológicas para atrasar o desenvolvimento de resistência anti-helmíntica.
- Não se prevê que o ajuste da dose para 7,5 mg de albendazol/kg pc nos animais-alvo ovinos para o tratamento de nemátodos gastrointestinais, devido a preocupações relacionadas com a resistência, tenha qualquer impacto na segurança dos animais-alvo, na segurança do utilizador, na segurança dos consumidores nem introduza novas questões de segurança ambiental. Esta conclusão é ainda sustentada pelo facto de já estar autorizada uma dose de 7,5 mg de albendazol/kg pc para todos os medicamentos veterinários em causa noutra indicação, ou seja, para o tratamento da *Fasciola hepatica* em ovinos.
- O CVMP considerou benéfico incluir informações adicionais na informação do medicamento, ou seja, advertências adequadas, como medida complementar de gestão do risco, por forma a mitigar o aparecimento e a propagação de populações resistentes de nemátodos.

Parecer do CVMP

Consequentemente, o CVMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos veterinários que contêm albendazol como substância ativa única sob a forma de suspensão oral para ovinos permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento descritas no Anexo III.

Por conseguinte, o CVMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos veterinários que contêm albendazol como substância ativa única sob a forma de suspensão oral para ovinos.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

Nota:

Estas alterações às secções relevantes da informação do medicamento são o resultado do procedimento de consulta.

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

A informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou eliminação do texto, conforme adequado) para refletir o texto acordado, conforme apresentado abaixo.

A. Resumo das Características do Medicamento

3.4 Advertências especiais (modelo QRD v9.1) / **4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo** (modelo QRD v8.2)

Adicione o seguinte aviso em todos os medicamentos veterinários e substitua a redação desatualizada existente (quando aplicável) por este texto:

A utilização desnecessária de medicamentos veterinários antiparasitários pode aumentar a pressão de seleção de resistência e conduzir a uma redução da eficácia. A decisão de utilização do medicamento veterinário deve basear-se na confirmação da espécie e da carga parasitária ou do risco de infeção com base nas suas características epidemiológicas, para cada manada/rebanho.

A utilização repetida durante um período prolongado, especialmente quando se utiliza a mesma classe farmacológica, aumenta o risco de desenvolvimento de resistência. Para reduzir esse risco numa manada/num rebanho, é essencial manter as populações suscetíveis em refúgio. Deve evitar-se a aplicação sistemática de tratamento intervalado bem como o tratamento de uma manada/de um rebanho por inteiro. Em vez disso, se possível, devem ser tratados apenas animais individuais ou subgrupos selecionados (tratamento alvo seletivo). Isto deve ser combinado com medidas adequadas de gestão da criação animal e das pastagens. Devem ser solicitadas orientações ao veterinário responsável para cada manada/rebanho específico.

A resistência aos benzimidazóis (que incluem o albendazol) foi notificada em *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* e *Trichostrongylus* spp. em pequenos ruminantes por toda a Europa. Foi notificada resistência múltipla aos benzimidazóis, imidazotiazóis e às lactonas macrocíclicas em *H. contortus*, bem como resistência lateral a todos os benzimidazóis.

A utilização deste medicamento veterinário deve ter em conta as informações locais sobre a suscetibilidade dos parasitas-alvo, quando disponíveis.

Recomenda-se uma investigação mais aprofundada dos casos de suspeita de resistência, utilizando um método de diagnóstico adequado (p. ex., teste de redução da contagem de ovos fecais).

Os casos de resistência confirmada devem ser comunicados ao titular da Autorização de Introdução no Mercado ou às autoridades competentes.

3.9 Posologia e via de administração (modelo QRD v9.1)/**4.9 Posologia e via de administração** (modelo QRD v8.2)

Substitua, em todos os medicamentos veterinários, o regime posológico atual para o tratamento de nemátodos gastrointestinais em ovinos, pela seguinte redação:

Ovinos:

Nemátodos gastrointestinais: 7,5 mg de albendazol por quilograma de peso corporal em tratamento único.

Caso sejam especificados tipos específicos de nemátodos na informação do medicamento de determinados medicamentos veterinários, estes devem ser mantidos.

Devem ser mantidas recomendações específicas do regime posológico para fascíola hepática e parasitas pulmonares, quando aplicável.

Adicione o seguinte aviso em todos os medicamentos veterinários e substitua a redação desatualizada existente (quando aplicável) por este texto:

A subdosagem pode resultar numa utilização ineficaz e pode favorecer o desenvolvimento de resistência.

Para assegurar uma dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado o mais rigorosamente possível.

A exatidão do dispositivo de dosagem deve ser rigorosamente verificada.

C. Folheto Informativo

6. Advertências especiais (modelo QRD v9.0) / 12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS) (modelo QRD v8.2)

Advertências especiais: (modelo QRD v9.0)/Advertências especiais para cada espécie-alvo:
(modelo QRD v8.2)

Adicione o seguinte aviso em todos os medicamentos veterinários e substitua a redação desatualizada existente (quando aplicável) por este texto:

A utilização desnecessária de medicamentos veterinários antiparasitários pode aumentar a pressão de seleção de resistência e conduzir a uma redução da eficácia. A decisão de utilização do medicamento veterinário deve basear-se na confirmação da espécie e da carga parasitária ou do risco de infeção com base nas suas características epidemiológicas, para cada manada/rebanho.

A utilização repetida durante um período prolongado, especialmente quando se utiliza a mesma classe farmacológica, aumenta o risco de desenvolvimento de resistência. Para reduzir esse risco numa manada/num rebanho, é essencial manter as populações suscetíveis em refúgio. Deve evitar-se a aplicação sistemática de tratamento intervalado bem como o tratamento de uma manada/de um rebanho por inteiro. Em vez disso, se possível, devem ser tratados apenas animais individuais ou subgrupos selecionados (tratamento alvo seletivo). Isto deve ser combinado com medidas adequadas de gestão da criação animal e das pastagens. Devem ser solicitadas orientações ao veterinário responsável para cada manada/rebanho específico.

A resistência aos benzimidazóis (que incluem o albendazol) foi notificada em *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Cooperia curticei* e *Trichostrongylus* spp. em pequenos ruminantes por toda a Europa. Foi notificada resistência múltipla aos benzimidazóis, imidazotiazóis e às lactonas macrocíclicas em *H. contortus*, bem como resistência lateral a todos os benzimidazóis.

A utilização deste medicamento veterinário deve ter em conta as informações locais sobre a suscetibilidade dos parasitas-alvo, quando disponíveis.

Recomenda-se uma investigação mais aprofundada dos casos de suspeita de resistência, utilizando um método de diagnóstico adequado (p. ex., teste de redução da contagem de ovos fecais).

Os casos de resistência confirmada devem ser comunicados ao titular da Autorização de Introdução no Mercado ou às autoridades competentes.

8. Dosagem em função da espécie, via e modo de administração (modelo QRD v9.0) /
8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO (modelo QRD v8.2)

Substitua, em todos os medicamentos veterinários, o regime posológico atual para o tratamento de nemátodos gastrointestinais em ovinos, pela seguinte redação:

Ovinos:

Nemátodos gastrointestinais: 7,5 mg de albendazol por quilograma de peso corporal em tratamento único.

Caso sejam especificados tipos específicos de nemátodos na informação do medicamento de determinados medicamentos veterinários, estes devem ser mantidos.

Devem ser mantidas recomendações específicas do regime posológico para fascíola hepática e parasitas pulmonares, quando aplicável.

Adicione o seguinte aviso em todos os medicamentos veterinários e substitua a redação desatualizada existente (quando aplicável) por este texto:

A subdosagem pode resultar numa utilização ineficaz e pode favorecer o desenvolvimento de resistência.

Para assegurar uma dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado o mais rigorosamente possível.

A exatidão do dispositivo de dosagem deve ser rigorosamente verificada.